



# RUSSCO

## РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Официальная газета общества | Выпуск 1 • 2016

# 5 ЛЕТ РОССИЙСКОМУ ОБЩЕСТВУ КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

31 января 2016 года Российскому обществу клинической онкологии исполнилось 5 лет. Редакция Газеты RUSSCO отправило вопросы членам Общества, касающиеся работы организации в этот период.

На вопросы ответили (в порядке поступления ответов):

**Тюляндин Сергей Алексеевич**, Председатель Российского общества клинической онкологии, заместитель директора по научной работе ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, доктор медицинских наук, профессор, Москва

**Иванова Феодосия Гаврильевна**, заведующая химиотерапевтическим отделением ГБУ РС(Я) "Якутский республиканский онкологический диспансер", главный внештатный онколог МЗ РС(Я), кандидат медицинских наук, Якутск

**Когония Лали Михайловна**, профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им М Ф Владимирского, доктор медицинских наук, Москва

**Рагулин Юрий Александрович**, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области с группой лечения заболеваний молочной железы, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, кандидат медицинских наук, Обнинск

**Стрыгина Елена Александровна**, заведующая отделением амбулаторной химиотерапии с дневным стационаром, ГБУЗ КОД 1, кандидат медицинских наук, Краснодар

**Шаназаров Насрулла Абдулаевич**, врач-онколог, доктор медицинских наук

**Владимиров Владимир Иванович**, заведующий дневным стационаром ГБУЗ СК «Пятигорский онкологический диспансер», председатель Регионального отделения RUSSCO, доктор медицинских наук, профессор, Пятигорск

**Высоцкая Ирина Викторовна**, профессор кафедры онкологии, Первый Московский государственный медицинский университет

имени И.М. Сеченова, доктор медицинских наук, Москва

**Карнаухова Маргарита Павловна**, врач-онколог ФГБУЗ ЦМСЧ №1 ФМБА России, Байконур

**Золотарева Татьяна Геннадьевна**, заместитель главного врача ГБУЗ СОКОД по профилактике, реабилитации и связям с общественностью, кандидат медицинских наук, Самара

**- Какие главные успехи и неудачи, на ваш взгляд, были у Российского общества клинической онкологии?**

**Тюляндин С.А.:** Обществу есть чем гордиться. За 5 лет было создано не виртуальное, а работающее национальное общество с числом членов более 1100, с региональными отделениями в 55 субъектах Федерации, профессионально работающим офисом. Общество считает своим приоритетом развитие мультидисциплинарного подхода в онкологии, поэтому среди членов общества много хирургов, радиологов, диагностов. У Общества есть целый ряд успешно реализуемых программ.

Это программа молекулярно-генетической диагностики, которая позволяет любому онкологу, работающему на территории Российской Федерации, провести определение клинически значимых мутаций у онкологических больных, для последующей разработки плана рационального лечения. В рамках этой программы тестирование проведено более 20.000 больных из практически всех регионов страны. В настоящее время проводится определение мутации гена EGFR и транслокации ALK при немелкоклеточном раке легкого, мутации генов K-RAS и N-RAS при раке толстой кишки. Планируется определение мутации гена b-RAF при меланоме и мутации генов BRCA1 и 2 при раке молочной железы и яичников.

Общество уделяет большое внимание клиническим рекомендациям по лекарственной терапии

злокачественных опухолей, которые обновляются и публикуются ежегодно. В рамках этой программы удалось создать экспертное сообщество, члены которого представляют различные научные и практические онкологические учреждения страны. Совместная эффективная работа экспертов в многочисленных рабочих группах позволяет ежегодно обновлять ранее написанные и добавлять новые разделы касательно различных аспектов лекарственной терапии. Рекомендации ежегодно издаются тиражом 5000 экземпляров и по независимым опросам являются наиболее востребованными рекомендациями на территории России из всех существующих. Данные клинические рекомендации являются основой для написания национальных рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению злокачественных опухолей под эгидой Ассоциации онкологов России и Министерства здравоохранения.

Надо отметить успешную работу журнала "Злокачественные опухоли". За три года своего существования журнал сформировал редакционную коллегию, работа которой обеспечила публикацию качественных научных и практических работ и постоянный рост индекса цитирования. Все эти успехи были основаниями для включения журнала в список журналов ВАКа. Общество проводит огромную образовательную работу: выездные школы, семинары, региональные конференции, национальные конференции по отдельным нозологиям и, наконец, самое масштабное событие в Российской онкологии – ежегодный Российский онкологический конгресс. Все материалы школ и конгрессов доступны режиме онлайн.

Общество стремится к коллективной работе по улучшению состояния онкологической помощи в России. Мы активно участвуем и поддерживаем работу Ассоциации онкологов России, российского общества специалистов различного

направления (радиологов, проктологов, специалистов лечения опухолей головы и шеи, сарком мягких тканей и костей и т.д.). Общество имеет соглашения о сотрудничестве и сотрудничает с крупнейшими международными профессиональными сообществами, включая ASCO и ESMO.

Хвалить легко, но в день подведения предварительных итогов важно видеть и недостатки в работе. Нам не удалось сделать актуальной для Минздрава и организаторов здравоохранения проблему защиты персонала при работе с цитостатиками.

Не в полной мере удалось отстоять поправки в закон «Об обращении лекарственных средств» относящиеся к требованиям по проведению предклинических и клинических исследований и регистрации биоподобных препаратов.

Если говорить о планах на будущее, то в последние годы Общество большое внимание уделяет стимулированию научных исследований в области онкологии в нашей стране. Мы совместно с фондом «Сколково» и в партнерстве с ASCO организуем школы по проведению клинических исследований в онкологии, совместно со «Сколково» организуем конкурс на лучший научный проект в области онкологии, проводим конкурс молодых ученых.

Общество впервые выступило соорганизатором и спонсором наблюдательного исследования по определению BRCA-ассоциированного рака яичников в России - OVATAR. Совместно с компаниями Yandex и AstraZeneca Общество участвует в работе по разработке национальной платформы диагностики и интерпретации данных секвенирования генов BRCA1 и 2 (программа RAY).

В условиях недостаточного финансирования трансляционных и отечественных клинических исследований в области онкологии Общество рассматривает данную работу как приоритетной.

Общество будет поддерживать об-

разование и профессиональный рост молодых онкологов, для чего создан комитет молодых онкологов RUSSCO.

Считаем важным работать и поддерживать работу пациентских организаций с целью привлечения большего внимания к проблемам онкологии и онкологических больных в нашей стране.

**Иванова Ф.Г.:** Успехи - это расширение перечня онкологических ЛС на ОНЛС, федеральное дополнительное финансирование регионам. Несомненно, это результат кропотливой и постоянной работы общества! А также обучающие программы, особенно актуальны для региональных онкологов. С момента создания Общества мы получаем колоссальную информацию о клинических исследованиях, новостях онкологии. Я лично, каждый раз открывая сайт RUSSCO, получаю огромную информацию, заряд положительных эмоций от общения с единомышленниками врачами-химиотерапевтами! А неудачи затрудняюсь ответить.

**Рагулин Ю.А.:** Создано наиболее успешное и продуктивное онкологическое сообщество.

**Стрыгина Е.А.:** Нашему обществу онкологов всего 5 лет. Но мы уже не мыслим свою работу без контакта с обществом - все новое или уточняющая информация важны для нас. Ведь наука не стоит на месте.

**Шаназаров Н.А.:** Успехи - отлично проведенные конференции, удачно выпущенные клинические рекомендации

**Владимиров В.И.:** В целом весь период существования общества можно охарактеризовать как постоянную положительную прогрессию, без значимых провалов и неудач

**Высоцкая И.В.:** Я не заметила не-

Продолжение на стр. 2

Начало на стр. 5

удач.

**Карнаухова М.П.:** Уникальная возможность следить за последними новостями в данной области!

**Золотарева Т.Г.:** 2 основных момента, на мой взгляд: объединение практикующих онкологов и составление практических рекомендаций на основе современных представлений о методах лечения злокачественных новообразований.

**- Что дает лично вам членство в RUSSCO?**

**Иванова Ф.Г.:** Профессиональный обмен опытом, информацией.

**Рагулин Ю.А.:** Возможность активного участия в мероприятиях.

**Шаназаров Н.А.:** Возможность общаться с коллегами, делиться опытом, узнавать новое "из первых рук", чувствовать себя "всегда в теме".

**Владимиров В.И.:** Контакты, информация, самосовершенствование.

**Высоцкая И.В.:** Очень много, прежде всего позволяет быть в курсе последних достижений мировой науки и практики.

**Карнаухова М.П.:** Повышение своего уровня знаний, ответы на сложные вопросы, возможность общения с коллегами на расстоянии.

**Золотарева Т.Г.:** Помощь в практической работе, общение с коллегами.

**- Какие мероприятия RUSSCO вы внесли в свой календарь 2016?**

**Иванова Ф.Г.:** Большая конференция по раку молочной железы, Рак яичников, Вторая российская конференция по поддерживающей терапии, Российский онкологический конгресс

**Рагулин Ю.А.:** Рак молочной железы, Рак легкого, XX Российский онкологический конгресс

**Шаназаров Н.А.:** XX Российский онкологический конгресс

**Владимиров В.И.:** Все общероссийские.

**Высоцкая И.В.:** Конференция по раку молочной железы, Ежегодный онкологический конгресс - обязательно, об остальном пока думаю.

**Карнаухова М.П.:** XX всероссийский онкологический конгресс. Учитывая отдаленность от столицы, конечно бы хотелось посетить и мероприятие по раку молочной железы, но пока не получается.

**Золотарева Т.Г.:** Участие в семинарах и конференциях по своему направлению деятельности.

Одним из важных направлений сегодня является онлайн образование. В обществе есть программа WEB-RUSSCO, включающая развитие новостной части портала RosOncoWeb и размещение практических рекомендаций, публикацию видео-записей лекций крупных конференций, проведение вебинаров и телеконференций, создание онлайн калькуляторов. Является ли программа достаточной? Смогут ли в будущем онлайн конференции заменить обычные мероприятия с физическим присутствием участ-

ников в зале?

**Иванова Ф.Г.:** На мой взгляд, в эту программу можно включить раздел информации правовых актов по назначению химиотерапии. Замена возможна в век технологии, однако «живое» общение будет иметь преимущества.

**Когония Л.М.:** Считаю, что онлайн конференции должны заменить обычные мероприятия с обязательным присутствием в зале.

**Рагулин Ю.А.:** Пока программа является достаточной, важно, чтобы это направление интенсивно развивалось и расширялось. В будущем онлайн конференции не заменят обычные мероприятия.

**Стрыгина Е.А.:** Важны как большие конференции, конгресс, так и вебинары. Но онлайн конференции, я считаю, не заменят человеческого общения и возможности вести диалог в аудитории.

**Шаназаров Н.А.:** Живое общение есть живое общение!

**Владимиров В.И.:** На сегодня – без сомнения программа представляется полной. Уверен, что сегодня часть ресурсов не используется в полной мере. Но, как известно, лучшее – враг хорошего, и останавливаться в совершенствовании нельзя. Замена возможна только если это будет вынужденной мерой.

**Высоцкая И.В.:** В ближайшее время онлайн конференции скорее не смогут заменить обычные мероприятия.

**Карнаухова М.П.:** Программа представляется достаточной. По поводу замены - сегодня мой ответ 50 на 50, я все-таки за живое общение, хотя наша современная жизнь не всегда позволяет посещать все конференции.

**Золотарева Т.Г.:** Особенно интересны видео-лекции, но, я думаю, что они не заменят личное присутствие в зале.

**- Помогают ли в вашей практике рекомендации RUSSCO?**

**Иванова Ф.Г.:** Рекомендации RUSSCO у нас является основным документом для составления годового плана законченных случаев по КСГ и защиты тарифов, экономического обоснования у ОМС.

**Когония Л.М.:** Несомненно помогают.

**Рагулин Ю.А.:** Помогают.

**Шаназаров Н.А.:** Конечно!

**Владимиров В.И.:** Да.

**Высоцкая И.В.:** Чрезвычайно, как в практической, так и в педагогической.

**Карнаухова М.П.:** Однозначно да.

**- Важно ли для вас, как члена об-**

**щества, взаимодействие RUSSCO с международными организациями, такими как ASCO и ESMO?**

**Иванова Ф.Г.:** Очень важно!

**Когония Л.М.:** Да, конечно важно.

**Рагулин Ю.А.:** Пока не ощутил преимуществ.

**Стрыгина Е.А.:** Конечно же важность взаимодействия с ESMO и ASCO переоценить невозможно. Анализ клинических исследований и наработанный опыт позволяют шире охватить проблемы в лечении онкологических больных.

**Шаназаров Н.А.:** Очень важно!

**Владимиров В.И.:** Да.

**Высоцкая И.В.:** Безусловно, взаимодействие всегда обоюдно полезно.

**Карнаухова М.П.:** Да, конечно, это обмен знаниями и опытом.

**Золотарева Т.Г.:** Безусловно, интеграция необходима.

**- Какой главной цели должно добиться Российское общество клинической онкологии через 5 лет?**

**Рагулин Ю.А.:** Занять главенствующие позиции по формированию рекомендаций и стандартов, организация и проведение внутрисекторских клинических исследований высокого уровня.

**Стрыгина Е.А.:** Главной целью на-

шего общества вижу как наиболее полную информированность всех онкологов о новых препаратах и клинических исследованиях, так и ежегодное обновление стандартов лечения, проведении обучающих и конкурсных программ для молодых ученых.

**Шаназаров Н.А.:** Хороших показателей ранней диагностики.

**Владимиров В.И.:** Трудно отыскать смысл жизни – в жизни много смыслов. Любая главная цель есть совокупность всех устремлений общества, и их, конечно же, множество.

**Высоцкая И.В.:** Из пожеланий: может быть целесообразно уделить внимание подготовке будущих специалистов в рамках дипломного обучения?

**Карнаухова М.П.:** На последнем конгрессе очень интересная тема была по паллиативной помощи, именно психологические аспекты оказания помощи больному и членам его семьи. Этому вопросу, на мой взгляд, может уделяться большее внимание в профессиональном сообществе.

**Золотарева Т.Г.:** Внедрение самых современных стандартов лечения в практическом здравоохранении.

*Выражаем признательность за отзывы и надеемся на обратную связь в будущем!*

**Светлогорск**  
Калининградская область  
побережье Балтийского моря  
гостиница «Русь»

**1-2**  
**ИЮЛЯ**  
**2016**

**РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ**  
**\* RUSSCO \***

**КОНФЕРЕНЦИЯ**  
**«ЗАПАД»**  
Лучшее по материалам  
международных  
симпозиумов и конгрессов 2016

**Организатор:**  
**Российское общество клинической онкологии (RUSSCO)**  
**Регистрация на сайте [www.rosoncoweb.ru](http://www.rosoncoweb.ru)**

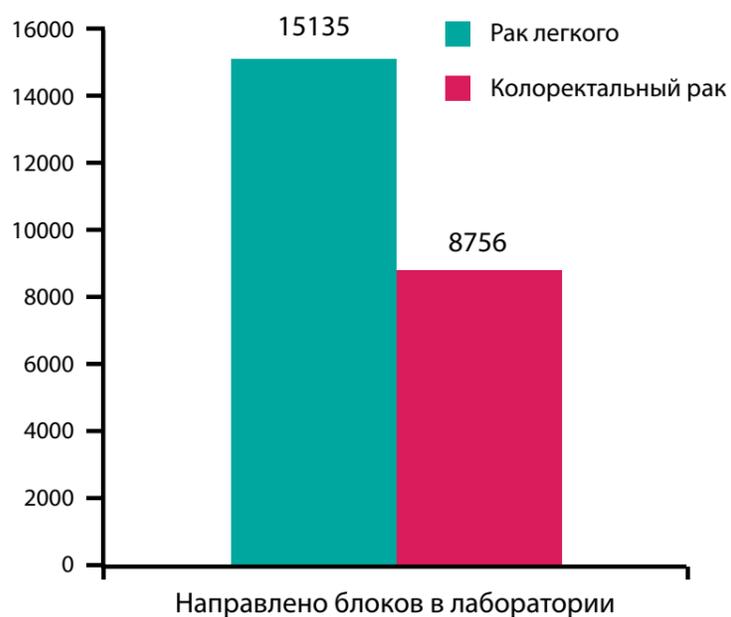
## СОСТОЯЛОСЬ ОЧЕРЕДНОЕ СОВЕЩАНИЕ УЧАСТНИКОВ ПРОЕКТА И ЛАБОРАТОРИЙ ПО ПРОГРАММЕ «СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»

Программа успешно работает с 1 ноября 2011 года. Благодаря электронной базе у нас есть возможность поделиться с вами результатами работы.

За период с 01.01.2012 по 10.11.2015 гг. Программой охвачено 83 из 85 регионов Российской Федерации. Общее количество протестированных образцов за период с 2012 по 2015 годы превысило 23 890 штук. В рамках Программы выполняются исследования материала на мутацию в генах EGFR, RAS и ALK. Исследование мутаций EGFR и RAS берут на себя следующие регионы: Москва, Санкт-Петербург, Новосибирск, Казань, Владивосток, Томск, Краснодар, Ростов-на-Дону, Екатеринбург и Самара. Исследование ALK выполняются в Москве, Казани, Барнауле и Ростове-На-Дону. На данный момент в тестовом режиме находится 6 лабораторий. По исследованиям EGFR – Иркутск, Хабаровск, Красноярск, Челябинск, Омск. Для KRAS – Челябинск, Краснодар.

В Программе существует распределение исследований по регионам РФ. Динамика Программы представляется нам положительной. Максимальное количество зарегистрированных пациентов наблюдалось в декабре 2013 года и в октябре 2014 года. Однако было отмечено и некоторое уменьшение количества зарегистрированных пациентов, например, в мае 2011 года, июне 2014 и ноябре 2015 года. Важно отметить, что неизменно высоким остается количество врачей, регистрирующихся в Программе. Всего зарегистрировано 1269 врачей. Максимальные цифры были зафиксированы в мае 2011, на самом старте Программы. В начале действия Программы звонков и консультаций на горячую линию было несколько меньше, чем мы регистрируем на сегодняшний день. Это около от 150 до 700 звонков в месяц, максимальное количество – в октябре 2015 года.

Нозология	Абс.	%
Всего	23 891	100,00%
Рак легкого	15 135	63,35%
Колоректальный рак	8 756	36,65%



В период с 01.01.2012 по 10.11.2015 в лаборатории было направлено 14 459 блоков для определения наличия мутации гена EGFR. Наибольшее количество отправок из общего количества биоматериала на анализ мутации EGFR было оформлено в июле 2015 года (669). Половина блоков (49%) была направлена из Центрального и Приволжского ФО. Абсолютное большинство (86,7%) составляют пациенты в возрасте от 51 года и старше.

Мутация EGFR выявлена у 19,64% пациентов, при этом у мужчин она выявляется реже, чем у женщин. На цитологическое исследование за этот период было направлено в лаборатории 678 блоков.

Три четверти блоков (71,8%) отправлены на цитологию из двух ведущих федеральных округов – Дальневосточного и Центрального. Напомним, что от момента принятия решения о целесообразности определения мутации гена EGFR до момента получения заключения проходит не более 10 дней. Для цитологического исследования это 5-8 дней.

С мая 2104 года Программа молекулярно-генетической диагностики расширилась за счет тестирования гена NRAS. За период с 01.01.2012 по 10.11.2015 в лаборатории было направлено 8756 блоков для определения наличия мутации гена KRAS и 3165 блоков для определе-

## ОФИЦИАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ RUSSCO «ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ» ТЕПЕРЬ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ВАК



Уважаемые коллеги!

Я рад вам сообщить, что научный журнал «Злокачественные опухоли» с 14 декабря 2015 года включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК Министерства образования и науки, в которых должны

быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Наша команда и я лично сердечно благодарим вас за плодотворную совместную работу, те усилия, которые мы вместе предпринимали для признания нашего журнала Высшей аттестационной комиссией.

Мы не собираемся останавливаться на достигнутом, будем еще более активно работать и надеемся на вашу всестороннюю профессиональную поддержку, что позволит нам выйти на международный научный уровень.

С уважением,  
Профессор Бяхов Михаил Юрьевич, главный редактор научно-практического медицинского журнала «Злокачественные опухоли»  
[www.malignanttumors.org](http://www.malignanttumors.org)

Федеральный округ отправителя	Направлено блоков в лаборатории всего	Направлено блоков, %
Центральный ФО	2511	42,82%
Сибирский ФО	866	14,77%
Северо-Западный ФО	608	10,37%
Южный ФО	483	8,24%
Приволжский ФО	457	7,79%
Дальневосточный ФО	343	5,85%
Уральский ФО	328	5,59%
Северо-Кавказский ФО	34	0,58%
Нет данных	234	3,99%
<b>Всего</b>	<b>5864</b>	<b>100,00%</b>

ния наличия мутации гена NRAS. Абсолютное большинство (81,1%) составляют пациенты в возрасте от 51 года и старше. Мутация KRAS выявлена у 38,25% пациентов, при этом у женщин она выявляется с такой же частотой, что и у мужчин. Средняя продолжительность выполнения анализов на мутацию RAS составляет 12-15 дней в зависимости от территориальной удаленности и логистических особенностей регионов.

В ходе работы Программы предоставляется возможность выявления ALK-транслокации методом FISH-тестирования как единственного метода, одобренного FDA [13], Международной ассоциацией по изучению рака легкого (IASLC) и Ассоциацией молекулярных патологов (США).

В период с 01.01.2012 по 10.11.2015 в лаборатории было направлено 5864 блока для определения наличия мутации гена ALK. Почти половина всех блоков (57,6%) были направлены из Центрального и Сибирского ФО.

Абсолютное большинство (86,4%) составляют пациенты в возрасте от 51 года и старше.

За период с 01.01.2015 по 10.11.2015 мутация ALK выявлена у 7,13% пациентов, при этом у мужчин она выявляется реже, чем у женщин.

Средняя продолжительность выполнения анализов на мутацию ALK составляет по медиане 7-8 дней.

В 2014 году стартовал наш новый проект по сотрудничеству с ООО «Национальный БиоСервис» – Биобанком. В этом году успешно отправлен биоматериал из лабораторий Краснодара, Барнаула, Екатеринбурга, Уфы, Владивостока, Москвы и других, за что мы благодарим сотрудников и партнеров.

Мы благодарны всем участникам и спонсорам Программы «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики онкологических заболеваний в Российской Федерации».

За помощь в подготовке статьи Общество выражает благодарность НПО «Здоровое будущее».

Возраст пациентов на текущий год	Всего пациентов		Пол			
			мужской		женский	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 15 лет	408	2,8%	258	2,9%	150	2,7%
От 15 до 20 лет	2	0,0%	2	0,0%		
От 21 до 30 лет	54	0,4%	28	0,3%	26	0,5%
От 31 до 40 лет	304	2,1%	148	1,7%	156	2,8%
От 41 до 50 лет	1163	8,0%	633	7,2%	530	9,5%
От 51 до 60 лет	4318	29,9%	2798	31,6%	1520	27,1%
Старше 60 лет	8210	56,8%	4984	56,3%	3226	57,5%
<b>Всего</b>	<b>14459</b>	<b>100,0%</b>	<b>8851</b>	<b>100,0%</b>	<b>5608</b>	<b>100,0%</b>

# СРАВНЕНИЕ АФАТИНИБА И ГЕФИТИНИБА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТИЧЕСКИМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО С МУТАЦИЕЙ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА



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

Ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) значительно улучшили результаты лечения больных метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с наличием мутации в гене EGFR. Ингибиторы первого поколения, к которым относятся гефи-

тиниб (Иресса компании AstraZeneca) и эрлотиниб (Тарцева компании Hoffmann La Roche) увеличили время до прогрессирования с 4-5 месяцев при использовании химиотерапии до 9-12 месяцев. Препараты этой группы стали стандартной терапией первой линии для больных раком легкого с наличием активирующей мутации гена EGFR. Последовательное использование ингибиторов тирозинкиназы в первой линии и химиотерапии во второй позволило увеличить общую продолжительность жизни больных до 26-30 месяцев. Однако, несмотря на первоначальный выраженный противоопухолевый эффект, действие ингибиторов тирозинкиназы первого поколения является конечным, и в течение первых двух лет практически все больные демонстрируют прогрессирование заболевания.

Все это сделало актуальным разработку препаратов второго поколения, представителем которого является афатиниб (Геотриф компании Boeringher ingelheim). Афатиниб в отличие от препаратов первого поколения является необратимым ингибитором мутированного рецептора EGFR. Другим отличием афатиниба является его способность блокировать необратимо не только EGFR, но и другого представителя этого семейства – HER2. Эти два важных отличия позволяли надеяться на улучшение

результатов лечения афатинибом по сравнению с ингибиторами первого поколения у больных немелкоклеточным раком легкого с мутацией гена EGFR. Клинические исследования, проведенные с афатинибом, доказали его большую эффективность в первой линии по сравнению с химиотерапией у этой группы больных. Однако результаты прямого сравнения эффективности гефитиниба и афатиниба впервые были доложены на конгрессе ESMO Asia 2015, который проходил с 18-го по 21 декабря в Сингапуре.

В исследовании IIb фазы LUX-Lung 7 было включено 319 больных НМРЛ IIIb-IV стадий с наличием мутации Del19 или L858R гена EGFR, которые были рандомизированы в группу гефитиниба в дозе 250 мг внутрь ежедневно или афатиниба в дозе 40 мг внутрь ежедневно до признаков прогрессирования или непереносимой токсичности. Рандомизация проводилась с учетом двух стратификационных факторов: тип мутации (Del19 или L858R) и наличие метастазов в головной мозг. Разрешалось производить редукцию дозы препаратов в случае возникновения токсичности. Основными критериями эффективности были медиана времени до прогрессирования (PFS), время до прекращения лечения (TTF) и общая продолжительность жизни. Вторичными критериями были частота объек-

тивного эффекта, медиана продолжительности эффекта, токсичность и качество жизни.

При медиане наблюдения 27 месяцев медиана PFS составили 11 и 10,9 мес. Для афатиниба и гефитиниба соответственно. Однако после 11 месяцев наблюдения кривые времени до прогрессирования расходятся и при сроке 18 месяцев 27% больных в группе афатиниба и 15% в группе гефитиниба живы без признаков прогрессирования, при сроке 24 месяца - 18% и 8% соответственно. HR составил 0,73, а значение  $p=0,0165$ , что соответствует достоверному снижению риска прогрессирования на 27% при лечении афатинибом в сравнении с гефитинибом. Снижение риска прогрессирования отмечено во всех подгруппах больных. Кроме того, прием афатиниба в равной степени демонстрировал свое преимущество независимо от типа мутации гена EGFR: относительный риск прогрессирования был снижен на 24% при Del19 и на 29% при L858R. Частота объективного противоопухолевого эффекта составила 70% при назначении афатиниба и 56% при лечении гефитинибом ( $p=0,008$ ), при этом медиана продолжительности ремиссии составила 10,1 и 8,4 мес. соответственно. Срок наблюдения в данном исследовании недостаточен для оценки общей выживаемости. Частота серьезных побочных эффек-

тов составила 44,4% и 37,1% в группе афатиниба и гефитиниба соответственно. При лечении афатинибом чаще наблюдали диарею 3 ст. (11,9% и 1,3%) и кожную сыпь 3 ст. (9,4% и 3,1%), в то время как при приеме гефитиниба отмечена гепатотоксичность 3 ст.: повышение АЛТ (7,5% и 0) и АСТ (2,5% и 0). Несмотря на серьезную токсичность, прекращение лечения по этой причине произведено у 6,3% больных в каждой группе.

Авторы делают вывод, что афатиниб в сравнении с гефитинибом в первой линии терапии достоверно уменьшает риск прогрессирования у больных метастатическим НМРЛ с наличием мутации гена EGFR. Этот эффект наблюдается независимо от того, какая наиболее распространенная мутация (Del19 или L858R) имеется у больного. Токсичность при использовании обоих препаратов предсказуема и управляема, о чем свидетельствует незначительное число больных, вынужденных прекратить лечение в связи с побочными эффектами.

## Литература

Park K., Ton E., Zhang L. et al. Afatinib vs gefitinib as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation: results of the global, randomized, open-label, phase IIb trial LUX-Lung 7. ESMO-Asia 2015, abstract LBA2.

# АДЬЮВАНТНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ БЕЗОПАСНА И МОЖЕТ УЛУЧШАТЬ ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Эпителиальный рак яичников преимущественно болезнь пожилых женщин. Вместе с тем, примерно у 20% больных это заболевание диагностируется в пременопаузальном возрасте. Выполнение двухсторонней овариэктомии у этой категории больных ведет к наступлению преждевременной менопаузы с возникновением вазомоторных нарушений в виде приливов, а также повышением риска острой коронарной недостаточности и остеопороза. Эти негативные последствия можно уменьшить с помощью гормонозаместительной терапии. Однако неизвестно, не может ли проведение гормонозаместительной терапии стимулировать опухолевую прогрессию у больных раком яичников, поскольку в большинстве клеток серозного и эндометриоидного рака содержатся рецепторы эстрогенов и прогестерона. Кроме того, в исследованиях по оценке использования гормонозаместительной терапии у здоровых женщин в менопаузе было показано увеличение риска возникновения рака молочной железы. Правда это увеличение было отмечено только при назначении комбинации эстрогенов и прогестерона и отсутствовало при назначении эстрогенов только. Учитывая повышенный риск развития рака

молочной железы у больных раком яичников, частично обусловленный наследственной мутацией генов BRCA 1 и 2, назначение гормонозаместительной терапии потенциально может стимулировать развитие рака молочной железы. Для того, чтобы оценить влияние гормонозаместительной терапии на течение рака яичника, было предпринято рандомизированное исследование АНТ (Adjuvant Hormonal Therapy). Это исследование инициировано в 1990 году и преждевременно прекращено в 1995 году в связи с плохим набором пациентов. Однако результаты, полученные в этом исследовании, оказались настолько неожиданными и интересными, что авторы сочли необходимым проанализировать их, а Journal of Clinical Oncology опубликовать в своем декабрьском номере за 2015 год.

В исследование включались больные раком яичника любой стадии после выполнения двухсторонней овариэктомии. Разрешалось включение как пременопаузальных, так и менопаузальных больных. Не разрешалось включение больных, которым ранее проводилась гормонозаместительная терапия. Проведение гормонозаместительной терапии разрешалось не позднее 9 месяцев с момента постановки диагноза рак яичников и должно

было проводиться в течение 5 лет. Одновременно больным проводилось лечение рака яичников. Выбор гормонозаместительной терапии был индивидуален и, в основном, зависел от стандартов, которым следовал госпиталь, в котором больная получала лечение по поводу рака яичника. Использовали назначение конъюгированных эстрогенов (Premarin компании Pfizer) в дозе 0,625 – 1,25 мг в день в зависимости от выраженности симптомов менопаузы или пластырь с эстрадиолом с суточной дозой 100 мкг. Обследование больных проводили каждые 6 месяцев в течение первых двух лет, затем ежегодно в течение 15 лет. Основным критерием эффективности была общая продолжительность жизни, вторичными были безрецидивная выживаемость и оценка частоты возникновения осложнений менопаузы и приема гормонозаместительной терапии. Планировалось включение 570 больных. В исследование было включено 150 больных по 75 пациенток в каждую группу. Медиана возраста составила 58,7 (29,3-89,6) лет, 23% больных были в менопаузе в момент постановки диагноза, 63% имели III-IV стадия рака яичников. По гистологическому строению наиболее частыми формами были серозный (39%), муцинозный (14,7%) и эндометриоидный

(10%) раки. Медиана наблюдения за живущими больными составила 19 лет. Из 75 больных, включенных в группу гормонозаместительной терапии медиана продолжительности лечения составила 1,14 (0,46 – 5,08) года. На момент проведения анализа умерла 121 больная, из них от прогрессирования рака яичников – 106. Лучшие показатели общей выживаемости отмечены в группе заместительной гормонотерапии, в которой отмечено снижение относительного риска смерти на 37% (HR=0,63,  $p=0,011$ ). Средняя общая выживаемость составила 8,5 лет в группе заместительной терапии и 5,7 лет в группе плацебо. Показатели безрецидивной выживаемости также были лучше в группе гормонозаместительной терапии с уменьшением относительного риска прогрессирования на 33% (HR=0,67,  $p=0,032$ ). Средняя величина безрецидивной выживаемости составила 4,7 года в группе заместительной гормонотерапии и 2,9 лет в группе плацебо. В процессе наблюдения сердечно-сосудистых осложнения (проходящая ишемия миокарда, инфаркт миокарда и инсульт) зафиксированы у 4 больных в группе гормонозаместительной терапии и у 5 в группе плацебо, переломы у 2 и 4 соответственно, вторичные опухоли у 4 и 3 пациенток соответственно.

На основании проведенного исследования авторы приходят к выводу, что у больных раком яичников с симптомами менопаузы назначение гормонозаместительной терапии является безопасным и не ухудшает прогноз заболевания и риск возникновения вторичных опухолей. К неожиданному наблюдению о способности гормонозаместительной терапии улучшать прогноз больных эпителиальным раком яичников следует относиться с осторожностью. Небольшое число больных, из которых только половина имели серьезные и эндометриоидные опухоли, потенциально чувствительные к гормонотерапии, и отсутствие стратификации могли распределить в рандомизационные группы больных с различным прогнозом. Это, а не заместительная гормонотерапия, могло привести к различиям в отдаленных результатах лечения. Интересно было бы проанализировать результаты данного исследования в зависимости от содержания рецепторов стероидных гормонов в опухоли. Несомненно, что столь интересные результаты о безопасном и эффективном, с точки зрения контроля опухолевого процесса, использования гормонозаместительной терапии стимулируют новые подобные исследования у больных раком яичников.

## Литература

Eeles R.A., Morden J.P., Gore M. et al. Adjuvant hormone therapy may improve survival in epithelial ovarian cancer: results of the AHT randomized trial. J. Clin. Oncol. 2015, 33:4138-44

# ИММУНОТЕРАПИЯ РАКА ЖЕЛУДКА. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ



**Владимирова  
Любовь Юрьевна**  
Ростовский научно-исследовательский онкологический институт,  
Ростов-на-Дону

Ингибиторы тирозинкиназы рецептор. Несмотря на определенный прогресс в лечении рака желудка, прогноз больных остается неблагоприятным. За последние несколько лет был получен определенный успех при иммунотерапии меланомы, в лечении которой ее применили впервые, а также при раке молочной железы, раке почки, раке предстательной железы и при немелкоклеточном раке легкого. Поэтому журнал Science в 2013 году назвал иммунотерапию «прорывом года» [1]. Интерес к иммунотерапевтическим подходам в лечении рака желудка все больше возрастает.

## Роль иммунной системы.

Известно, что иммунная система позволяет отличать «свое» от «чужого». В гипотезе иммуновыживаемости раковых клеток была представлена концепция, согласно которой иммунная система способна находить и уничтожать появившиеся злокачественные клетки [2-4]. Первоначально эта теория была отвергнута, но постепенно в эксперименте были получены весомые доказательства, и теперь они являются частью теории «иммуно-редактирования» рака [5]. Этот процесс имеет 3 основные фазы: устранения («elimination»), равновесия («equilibrium») и избегания («escape»). Во время фазы элиминации: рост и размер клеток опухоли могут вызывать изменения в микроокружении и локальное повреждение. Клетки иммунной системы, такие как натуральные киллеры и Т-клетки натуральные киллеры, секретируют гамма-интерферон и цитокины, а также осуществляют ингибирование ангиогенеза и пролиферацию клеток опухоли. Затем антигенпрезентирующие дендритные клетки поглощают опухолевые антигены и активируют Т-лимфоциты для развития иммунного ответа. Самой продолжительной из всех трех фаз является фаза равновесия. В этом процессе CD8+Т-клетки, дендритные клетки и опухолевые клетки

находятся в фазе динамического баланса и опухолевые клетки находятся в покое. К сожалению, во время этого долгого процесса генетически нестабильные опухолевые клетки могут выживать, приобрести резистентность и это приводит к фазе избегания.

Другим важным этапом было выделение первого антигена опухолей человека, распознаваемого Т-клетками [6]. Это стало возможно в результате клонирования гена MAGE (melanoma antigen-encoding gene), который кодирует антигены, распознанные цитотоксическими Т-клетками. Это открытие было не только новым доказательством способности нашей иммунной системы находить и разрушать опухолевые клетки, но также впервые первой была определена молекулярная природа этих антигенов.

## Иммунотерапия: вакцины против рака.

Вакцина против рака создана с целью усиления способности иммунной системы человека распознавать и разрушать опухолевые клетки путем стимулирования опухолеспецифичных Т-лимфоцитов. В частности, опухолевые антигены должны быть распознаны Т-клетками с помощью специальных антиген-презентирующих клеток (например, дендритных клеток). Обычно, эти антигены представляют собой малые внутриклеточные пептиды, которые на поверхности опухолевых клеток имеют молекулы главного комплекса гистосовместимости и распознаются Т-клетками. Молекулы комплекса гистосовместимости I класса отвечают за презентацию антигена CD3+ CD8+, а II класса – CD3+CD4+.

В настоящее время были обнаружены и изучены тысячи опухолевых антигенов. Ген MAGE впервые найденный у больных меланомой, представлен по-разному в различных солидных опухолях, но он также присутствует на нормальных клетках, не проявляя себя. Другие найденные потенциальные антигены являются пептидами, связанными с мутациями (например, KRAS и связанные с ним мутации), антигены дифференцировки, антигены избыточной экспрессии (например, HER2/неу и раковоэмбриональный антиген), и вирусные антигены (например, HPV).

Рак желудка экспрессирует MAGE в 38%. В доклинических исследованиях показано каким образом *Helicobacter pylori* может индуцировать экспрессию MAGE-3 [7,8]. Нановакцина, нагруженная пептидом MAGE-3, с целью усилить иммунный ответ была изучена на мышинной модели рака желудка. В результате была получена регрессия опухоли [9]. Японскими учеными проведена I/II фаза исследования на 22 больных с распространенным раком желудка с использованием пептидов от VEGF-R1 и VEGF-R2 совместно с применением S-1 и цисплатина. В результате была получена частичная регрессия у 55% больных и увеличение продолжительности общей выживаемости [10]. Кроме того, опухолевые анти-

гены, связанные с HER2/неу, обычно избыточно экспрессируемые при раке желудка, могут играть важную роль в развитии новых подходов к иммунотерапии и вакцинации.

Адоптивная иммунотерапия (или иммунотерапия «адоптивными клетками») является еще одним видом иммунотерапии. Опухоловоспецифичные Т-клетки забирают у больного и культивируют *in vitro*. Затем эти клетки реинфузируются больному в больших количествах. В настоящее время генетическая модификация этих клеток *in vitro* до их возвращения имеет особое значение. Можно использовать различные типы клеток в качестве активированных киллеров. Некоторые из них были изучены при раке желудка, в том числе лимфоциты, инфильтрирующие опухоль [11].

В одном из последних исследований, у 44 больных с распространенным раком желудка были использованы опухолеассоциированные лимфоциты в комбинации с или без химиотерапии [12]. Результаты показали, что общая выживаемость была лучше в группе комбинации химиотерапии с опухолеассоциированными лимфоцитами. Более того, при раке желудка были исследованы с цитокин-индуцированные киллеры [13,14]. Клинические исследования подтвердили что больные, которых лечили химиотерапией в комбинации цитокин-индуцированными киллерами, обработанными *in vitro* интерлейкином-2 совместно с антителами анти-CD-3, имели лучшую выживаемость по сравнению с больными, которым была проведена только химиотерапия. Однако, высокая специфичность обработанных киллеров этого типа является крайне важной, позволяя уменьшить риск жизне-угрожающих побочных эффектов, связанных с выраженным иммунным ответом.

## Ингибиторы иммунных контрольных точек.

Чтобы избежать избыточной пролиферации и повреждения ткани необходимо тщательно регулировать активность Т-клеток. В этот процесс включено несколько иммунных контрольных точек. Т-клетки экспрессируют ингибирующие рецепторы CTLA-4 и PD-1. Эти молекулы обычно появляются на поверхности Т-клеток после их активации и передают негативный сигнал. Блокада этих рецепторов с помощью антител вызывает повышенную активность Т-клеток, которая достаточно высока при многих видах опухоли.

Не так давно в геномном атласе рака были проанализированы молекулярные характеристики аденокарциномы желудка [15]. Были выделены 4 опухолевых подтипа: опухоли, позитивные по вирусу Эпштейна-Барр, микросателлитные нестабильные опухоли, геномно-стабильные опухоли и опухоли с хромосомной нестабильностью. В подгруппе с вирусом Эпштейна-Барр, составляющей 15% от всех, выявлена повышенная экспрессия PD-L1, что говорит о выраженном присутствии иммунных клеток при раке желудка и позволяет исполь-

зовать ингибиторы иммунных контрольных точек.

Было проведено исследование II фазы с использованием тремелимумаба - полностью гуманизованного моноклонального антигена анти CTLA-4, в качестве 2-й линии терапии 18 больных раком желудка [16]. Хотя объективный ответ отмечен у 5% больных, медиана выживаемости составила 4,8 мес. и соответствовала таковой при лечении рака желудка с использованием химиотерапии.

Кроме того, можно предположить, что комбинация ингибиторов из 2-х блокаторов иммунного ответа может быть более эффективна у больных с распространенным раком желудка. Новый препарат MEDI 4736 является моноклональным антигеном человека IgG1, который связывается с PD-L1 и предотвращает его связывание с PD-1 и CD-80. Полученные в I фазе предварительные данные показали многообещающий клинический эффект препарата при многих видах опухоли [17]. Сегодня продолжаются несколько исследований MEDI 4736 как монотерапии, так и в комбинации с иммуномодуляторами, например тремелимумабом.

Ниволумаб – антитело, которое блокирует взаимодействие между PD-1 и соответствующего лиганда PD-L1. Ниволумаб показал впечатляющую эффективность при многих видах опухолей. В декабре 2014 FDA одобрило ниволумаб для лечения нерезектабельной или метастатической меланомы после прогрессирования на ипилимумабе (и BRAF ингибиторе при наличии BRAF V600 – мутации). Позже ниволумаб получил одобрение в качестве 2-й линии лечения при плоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого. Основой тому послужило улучшение общей выживаемости в сравнении с доцетакселом (9,2 мес. vs 6,0 мес., HR 0,59, p=0,00025).

В настоящее время при раке желудка проводится I фаза исследований этого анти-PD-1 иммуностимулирующего антитела самостоятельно или в комбинации. Доклинические исследования показали, что двойная блокада PD-1 и CTLA-4 приводила к повышению выброса цитокинов и увеличивала пролиферацию CD8+ и CD4+ Т-клеток по сравнению с блокадой одного из рецепторов [18,19]. Продолжаются исследования Ib/II фазы по изучению активности ниволумаба в монотерапии или в комбинации с ипилимумабом у больных метастатическим раком желудка, раком поджелудочной железы, трижды-негативного рака молочной железы и мелкоклеточного рака легкого [20].

Пембролизумаб является высоко специфичным гуманизованным моноклональным IgG4 антителом, которое блокирует взаимодействие PD-1 с его лигандами PD-L1 и PD-L2. Это антитело показало обещающие результаты у 135 больных метастатической меланомой в большом исследовании I фазы (KEYNOTE-001) [21,22]. Использование пембролизумаба привело к общему ответу у 26% больных и имело управляемый профиль токсичности. На этом основании

FDA одобрило его для лечения меланомы. Недавно, было проведено исследование по безопасности и активности пембролизумаба у больных раком желудка в I фазе, было скринировано 165 больных распространенным раком желудка и гастроэзофагального соединения [23]. 65 больных (40%) были PD-L1 позитивными (критерием служило окрашивание PD-L1 в строме или  $\geq 1\%$  опухолевых клеток). 39 из них получали пембролизумаб (10 мг/кг) каждые 2 недели. У 41% больных отмечено уменьшение опухоли. Общий ответ в азиатской популяции больных составил 32%, в неазиатской – 30%. Отмечено, что лечение больных перенесли хорошо, даже несмотря на то, что они предварительно получали серьезное лечение. Далее, были получены предварительные доказательства взаимосвязи между выживаемостью без прогрессии, ответом опухоли на лечение и экспрессией PD-L1.

Иммунотерапия в настоящее время выходит на передовую позицию. Получены неожиданные результаты, особенно при лечении меланомы, при которой этот терапевтический подход позволил улучшить выживаемость. При раке желудка, несмотря на некоторые результаты, требуется дальнейшее изучение этого вопроса. Кроме того, открытие эффективных биомаркеров позволило бы сделать важный шаг в определении групп больных, где иммунотерапия была бы оптимальной. Это могло бы не только увеличить количество больных, у которых возможен эффект от лечения и также выделить больных, у которых возможно развитие выраженной токсичности. Такой подход поможет определить экономическую выгоду от лечения. Следовательно, дальнейшие клинические исследования могли бы быть посвящены изучению потенциальных биомаркеров, таких как экспрессия PD-L1, инфильтрации иммунными клетками (например, CD8/регуляторные Т-клетки и хемокины) и использования частоты мутаций в опухоли.

## Литература

1. Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. *Cancer immunotherapy. Science.* 2013;342:1432-1433.
2. Burnet FM. *Cancer: a biological approach.* Brit Med J. 1957;1:841-847.
3. Burnet FM. *The concept of immunological surveillance.* Prog Exp Tumor Res. 1970;13:1-27.
4. Thomas L. *Cellular and Humoral Aspects of the Hypersensitive states.* Sherwood Lawrence, MD New York, Paul B. Hoeber, Inc., 1959, 667 pp.
5. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al. *Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape.* Nat Immunol. 2002;3:991-998.
6. Van der Bruggen, Traversari C, Chomez P, et al. *A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma.* Science. 1991;254:1643-1647
7. Inoue H, Mori M, Honda M, et al. *The expression of tumor-rejection antigen 'MAGE' genes in human gastric carcinoma.* Gastroenterology. 1995;109:1522-1525.

Начало на стр. 5

8. Fukuyama T, Yamazaki T, Fujita T, et al. *Helicobacter pylori*, a carcinogen, induces the expression of melanoma antigen-encoding gene (MAGE)-A3, a cancer/testis antigen. *Tumor Biol.* 2012;33:1881-1887.

9. Yang J, Li ZH, Zhou JJ, et al. Preparation and antitumor effects of nanovaccines with MAGE-3 peptides in transplanted gastric cancer in mice. *Chin J Cancer.* 2010;29:359-364.

10. Masuzawa T, Fujiwara Y, Okada K, et al. Phase I/II study of S-1 plus cisplatin combined with peptide vaccines for human vascular endothelial growth factor receptor 1 and 2 in patients with advanced gastric cancer. *Int J Oncol.* 2012;41:1297-1304.

11. Yamaue H, Tanimura H, Tsunoda T, et al. Clinical application of adoptive immunotherapy by cytotoxic T lymphocytes induced from tumor-infiltrating lymphocytes. *Nihon Gan Chiryō Gakkai Shi.* 1990;25:978-989.

12. Kono K, Takahashi A, Ichihara F, et al. Prognostic significance of adoptive immunotherapy with tumor-associated lymphocytes in patients with advanced gastric cancer: a randomized trial. *Clin Cancer Res.* 2002;8:1767-1771.

13. Jiang J, Xu N, Wu C, et al. Treatment of advanced gastric cancer by chemotherapy combined with autologous cytokine-induced killer cells. *Anticancer Res.* 2006;26:2237-2242.

14. Jiang JT, Shen YP, Wu CP, et al. Increasing the frequency of CIK cells adoptive immunotherapy may decrease risk of death in gastric cancer patients. *World J Gastroenterol.* 2010;16:6155-6162.

15. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014;513:202-209.

16. Ralph C, Elkord E, Burt DJ, et al. Modulation of lymphocyte regulation for cancer therapy: a phase II trial of tremelimumab in advanced gastric and esophageal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2008;16:1662-1672.

17. Segal N. Preliminary data from a multi-arm expansion study of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody. *J Clin Oncol.* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3002^).

18. Curran MA, Montalvo W, Yagita H, et al. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:4275-4280.

19. Duraiswamy J, Kluger H, Callahan MK, et al. Dual blockade of PD-1 and CTLA-4 combined with tumor vaccine effectively restores T-cell rejection function in tumors. *Cancer Res.* 2013;369:122-133.

20. Callahan M, Bendell J, Chan E, et al. Phase I/II, open-label study of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) as monotherapy or combined with ipilimumab advanced or metastatic solid tumor. *J Clin Oncol.* 32:5s, 2014 (suppl; abstr TPS3114).

21. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med.* 2013;369:134-144.

22. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet.* 2014;384:1109-1111.

23. Muro K, Bang Y, Shankaran V, et al. A phase 1b study of pembrolizumab in patients with advanced gastric cancer. *Annals Onc.* 2014;Suppl 5:v1-v141.

# СИМПОЗИУМ ПО РАКУ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В САН-АНТОНИО

## ДЕНОСУМАБ УВЕЛИЧИВАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ РАННИМ ГОРМОНОЗАВИСИМЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### (результаты исследования ABCSG-18)

С 8 по 12 декабря 2015 г. в г. Сан-Антонио (Техас, США) состоялся 38-й ежегодный симпозиум по раку молочной железы (РМЖ), собравший исследователей более чем из 100 стран мира. На симпозиуме были рассмотрены важнейшие вопросы, касающиеся новых данных из области экспериментальной биологии, этиологии, профилактики, диагностики и лечения данного заболевания. Со слов проф. К. Osborne, главы онкологического центра медицинского колледжа Baylor (Хьюстон, США), давшего интервью 3 декабря, «на симпозиуме не будут представлены исследования, поражающие воображение своими результатами, зато будут работы, которые расширят понимание онкологов о РМЖ». С нашей точки зрения подобные слова звучат несколько скромно, особенно после того, как симпозиум завершился и результаты исследований стали известны не только его участникам, но и сделались общедоступными на специализированных сайтах. Хотя, согласитесь, интересно выслушать мнение человека, стоящего у истоков работы симпозиума с 1978 г. и являющегося его сопредседателем с 1992 г.

Одной из работ, представленных 9 декабря в дни работы симпозиума, стали результаты исследования проф. М. Gnant (медицинский университет Вены, Австрия), касающиеся адъювантного применения деносумаба (Эксджива, Amgen) у больных РМЖ. Деносумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело с высоким аффинитетом ( $K_d=3 \times 10M$ ) и специфичностью к RANK-L (лиганд рецепторного белка RANK, receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B), которое может связывать и нейтрализовать активность RANK-L человека подобно действию природного остеопротегерина и его генно-инженерных форм. Тем самым он подавляет функциональную активность остеокластов и ингибирует процесс резорбции кости. Клиническая эффективность деносумаба доказана при лечении потери костной массы, вызванной гормон-депривационной терапией у больных раком предстательной железы, а также терапией

ингибиторами ароматазы у женщин по поводу РМЖ. Помимо этого, деносумаб доказал свою эффективность как средство лечения остеопороза у женщин в постменопаузе. Несмотря на существующие показания, во многих медицинских учреждениях деносумаб применяется только у женщин с выявленным остеопорозом.

Результаты, представленные на симпозиуме, касались эффективности применения деносумаба не как препарата «костно-направленной терапии», а как противоопухолевого препарата. Со слов проф. М. Gnant, «вполне возможно, что новые данные свидетельствуют о том, что деносумаб нужно назначать всем больным гормонозависимым РМЖ, получающим адъювантную терапию ингибиторами ароматазы, независимо от состояния их костной системы».

В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании III фазы ABCSG-18 приняли участие в общей сложности 3420 больных ранним гормонозависимым РМЖ, находящихся в постменопаузе и получающих терапию ингибиторами ароматазы. Пациентки были рандомизированы в соотношении 1:1 в 2 группы, одна из которых получала деносумаб 60 мг ( $n=1711$ ), а вторая – плацебо ( $n=1709$ ) каждые 6 мес.

Основным критерием эффективности была оценка времени от момента рандомизации до первого эпизода перелома, характерного для остеопороза. Помимо этого, оценивалась выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Результаты данного исследования, касающиеся времени до развития перелома, были опубликованы в июне этого года в журнале *Lancet* [1]. Деносумаб существенно увеличил этот показатель по сравнению с плацебо (ОР 0,50; 95% ДИ 0,39–0,65;  $p<0,0001$ ) и уменьшил общее количество переломов (92 против 176 в группе плацебо); эта закономерность сохранялась во всех подгруппах больных, включая пациенток с исходно сниженной минеральной плотностью костной ткани. Частота и выраженность побочных эффектов существенно не различались в сравниваемых группах,



превалировали побочные эффекты, свойственные ингибиторам ароматазы, в частности, артралгии; случаев остеонекроза челюсти отмечено не было. Авторами сделан вывод об эффективности и безопасности назначения деносумаба в качестве средства профилактики остеопороза и связанных с ним переломов у больных ранним гормонозависимым РМЖ, получающих с адъювантной целью ингибиторы ароматазы. Результаты, касающиеся ВБП, были представлены проф. М. Gnant в Сан-Антонио [2]. При медиане наблюдения 4 года прогрессирование РМЖ было выявлено у 370 женщин (203 больные – из группы, получавшей плацебо, и 167 – из группы деносумаба). У женщин, получавших деносумаб, риск рецидива заболевания составил на 18% меньше по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты были близки к статистически значимым (ОР 0,816, 95% ДИ, 0,66–1,00,  $p=0,051$ ). Со слов проф. М. Gnant, «в абсолютных числах преимущество в ВБП составляет 1,2% после 3 лет наблюдения, 2,1% и 3,1% после 5 и 7 лет наблюдения соответственно». Помимо этого, он добавил, что «преимущество тем выше, чем раньше начата терапия деносумабом совместно с ингибиторами ароматазы, и более выражено у пациенток с размером опухоли больше 2 см и высоким уровнем экспрессии рецепторов».

Как бы то ни было, преимущество в ВБП, продемонстрированное деносумабом, сопоставимо с результатами ранее опубликованного мета-анализа,

показавшего эффективность назначения бисфосфонатов в отношении ВБП [3]. Результаты по общей выживаемости в исследовании ABCSG-18 ожидаются.

Данное исследование является первым продемонстрировавшим эффективность назначения антитела в отношении ВБП. Со слов проф. А. Brufsky (медицинский центр Университета Питтсбурга), «применение остеомодифицирующих препаратов должно быть частью терапии женщин, находящихся в постменопаузе». По-видимому, к этому мы постепенно и придем. Открытым остается только вопрос, какой из препаратов современной «костно-направленной терапии» выбрать – деносумаб или бисфосфонаты?!

### Литература

Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet.* 2015; 386: 433-443.

Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al. San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2015: Abstract S2-02. The impact of adjuvant denosumab on disease-free survival: Results from 3,425 postmenopausal patients of the ABCSG-18 trial.

Coleman R, Powles T, Paterson A, et al. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. 2015; 386: 1353-1361.

## КАПЕЦИТАБИН УВЕЛИЧИВАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ HER2-НЕГАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### (результаты исследования CREATE-X)

Одной из работ, представленных 9 декабря на симпозиуме в Сан-Антонио, стали результаты исследования проф. М. Toi (клиника университета Киото, Япония), касающиеся адъювантного применения капецитабина у больных HER2-негативным раком молочной железы (РМЖ). Со слов проф. V. Kakkani (научный центр здоровья

университета Техаса, Сан-Антонио), являющейся сопредседателем симпозиума, она была «очень удивлена полученными результатами», которые являются «главным событием дня». Инициацией проведения исследования послужили общеизвестные данные о том, что прогноз больных РМЖ, у которых после проведения

неoadъювантной химиотерапии и выполнения операции не был достигнут полный патоморфологический ответ, хуже по сравнению с большими, перенесшими аналогичное лечение и имеющими полное отсутствие жизнеспособных опухолевых клеток в удаленном материале. Неясным остается вопрос, выигрывают ли пациентки с

неполным патоморфологическим ответом от последующего проведения системной химиотерапии. Считается, что эти больные являются химиорезистентными. Тем не менее, со слов проф. М. Toi, «больших исследований, касающихся изучения эффективности

Продолжение на стр. 9

Начало на стр. 7

проведения адъювантной химиотерапии в данной группе пациентов, до настоящего времени не было».

Целью открытого рандомизированного исследования III фазы CREATE-X явилось установить, насколько эффективным будет проведение адъювантной химиотерапии капецитабином у больных HER2-негативным РМЖ, не достигших полного патоморфологического ответа после завершения неадъювантной химиотерапии и выполнения операции.

С февраля 2007 г. по июль 2012 г. в исследование было включено в общей сложности 885 больных HER2-негативным РМЖ. Всем женщинам была проведена неадъювантная химиотерапия на основе антрациклинсодержащих и/или таксансодержащих режимов и выполнено оперативное вмешательство с получением неполного патоморфологического ответа в послеоперационном материале. Помимо этого, у ряда больных после завершения лечения оставались метастатически измененные лимфатические узлы (л/у). В послеоперационном периоде все пациентки получали терапию в соответствии с клинической ситуацией (гормонотерапию, лучевую терапию). В дополнение к этому больные были рандомизированы в соотношении 1:1 в 2 группы, одна из которых (n=440) получила 8 курсов химиотерапии капецитабином (1250 мг/м<sup>2</sup> × 2 р/д 1-14 дни, каждые 3 недели), а вторая (n=445) – только соответствующее послеоперационное лечение. Изначально в дизайне исследования планировалось проведение 6 курсов химиотерапии капецитаби-

ном; по результатам промежуточного анализа число курсов было увеличено до 8. Лучевая терапия проводилась до или после терапии капецитабином. Пациентки с положительным гормональным статусом получали гормонотерапию во время или после проведения терапии капецитабином.

Основным критерием эффективности была оценка 5-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП). Помимо этого, оценивались общая выживаемость (ОВ) и профиль безопасности применения препарата.

Медиана возраста больных составила 48 лет. В общей сложности приблизительно 2/3 (63,5%) больных были положительными по гормональному статусу. В группе больных, принимавших капецитабин, 58,9% пациенток были с I/IIA/IIIB стадиями заболевания и 40,5% – с IIIA/IIIB стадиями. В контрольной группе соотношение больных с аналогичными стадиями заболевания составило 62% и 37,5% соответственно.

В группе больных, получавших капецитабин, адъювантная гормонотерапия была проведена 42,5% женщинам, находящимся в пременопаузе, и 24,5% больным в постменопаузе. В контрольной группе соотношение между пре- и постменопаузальными пациентками составило 40% и 28,5% соответственно. У большинства больных гормональная терапия проводилась одновременно с химиотерапией капецитабином. Лучевая терапия была проведена 72,3% женщинам, получавшим капецитабин, и 73,5% больным из контрольной группы.

Среди пациенток, которым планировалось проведение 6 курсов химиотерапии капецитабином (n=159), более половины (58%) больным было пол-

ностью проведено лечение, редукция доз была выполнена у 60 (38%) пациенток и 29 (18,2%) больных прекратили лечение досрочно. Относительная интенсивность дозы составила 21,6%. Среди пациенток, которым планировалось проведение 8 курсов химиотерапии капецитабином (n=280), 106 (37,9%) больным было полностью проведено лечение. В общей сложности редукция доз и прекращение лечения были выполнены 103 (37,1%) и 70 (25%) больным соответственно. Относительная интенсивность дозы составила 29%.

Изначально дизайн исследования предполагал наблюдение за больными в течение 5 лет. Исследование было прекращено после 2-х лет наблюдения, когда промежуточный анализ показал, что была достигнута первичная конечная точка: показатель 2-летней ВБП в группе больных, получавших капецитабин, составил 82,8% по сравнению с контрольной группой, где он был 74,0%. Помимо этого, предварительные данные по переносимости препарата, представленные на симпозиуме в Сан-Антонио в 2013 г., показали, что профиль безопасности капецитабина соответствует ранее известным фактам.

На симпозиуме этого года были представлены данные, свидетельствующие о том, что адъювантная терапия капецитабином снижала риск рецидива заболевания на 30% и увеличивала выживаемость на 40%. Показатель 5-летней ВБП в группе больных, получавших капецитабин, был выше по сравнению с контрольной группой (74,1% и 67,7% соответственно; HR 0,70, p=0,00524). Показатель 5-летней общей выживаемости (ОВ) был также выше в группе больных, получавших

капецитабин (89,2% и 83,9% соответственно; HR 0,60, p<0,01).

В группе больных с наличием метастазов в л/у (pN1) после проведения неадъювантной химиотерапии и выполнения операции (n=339) применение капецитабина снизило риск рецидива заболевания на 46% (HR 0,54), тогда как в группах больных с pN0 (n=345) и pN2/3 (n=199) выигрыш в добавлении капецитабина был менее значим (HR 0,88 и 0,82 соответственно).

При проведении подгруппового анализа в зависимости от уровня РЭ и РП в группах больных, получавших капецитабин, оказалось, что у пациенток с отрицательным гормональным статусом (n=296) снижение риска рецидива заболевания составило 42% (HR 0,58), тогда как в группе больных с положительным рецепторным статусом (n=561) преимущество в добавлении капецитабина было менее значимо (HR 0,84).

Профиль переносимости препарата на фоне проведения терапии, соответствовавшей каждому клиническому случаю, был удовлетворительным. Среди нежелательных явлений 3 ст. у больных, получавших капецитабин, чаще всего встречался ладонно-подошвенный синдром – 10,9% пациенток. Частота встречаемости ладонно-подошвенного синдрома 1-3 ст. тяжести составила 72,3%; ни одного случая 4 ст. тяжести зафиксировано не было. По сравнению с контрольной группой, в группе больных, получавших капецитабин, наблюдались нейтропения (6,6% и 1,6% соответственно; p<0,001) и диарея (3% и 0,4% соответственно; p=0,004).

Результаты исследования вызвали дискуссию среди участников симпозиума. Так, например, со слов проф.

M. Untch, сотрудника клиники Helios Berlin-Buch (Германия), «преимущество добавления капецитабина не было ранее продемонстрировано как ни в одном исследовании, проведенном в Германии, так и ни в одном международном исследовании». В связи с этим его вопрос, касающийся того, насколько оптимальным был режим неадъювантной химиотерапии, был как нельзя более актуален. Со слов проф. S. Vogel, сотрудника частной клиники Нью-Йорка, «в исследование включены 2 совершенно разные группы больных – с положительным гормональным статусом и тройным-негативным фенотипом». В связи с высоким риском рецидива заболевания в течение 5 лет после первичного лечения достижение полного патоморфологического ответа является более важным для больных с тройным-негативным фенотипом. Возможно, применение капецитабина будет актуальным именно у данной группы пациентов. Со слов проф. M. Toi, несмотря на полученные результаты, свидетельствующие как об эффективном, так и о безопасном применении капецитабина в адъювантном режиме, «необходимо проведение дополнительных исследований, которые подтверждали бы данное преимущество и результаты которых радикально бы повлияли на подход к терапии этой категории больных».

**Источник:** Lee S-J, Toi M, Ohtani S, et al. A phase III trial of adjuvant capecitabine in breast cancer patients with HER2-negative pathologic residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy (CREATE-X/JBCRG-04). Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8-12, 2015; San Antonio, TX. Abstract: S1-07.

## ПРИМЕНЕНИЕ КАРДИОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ РАННИМ HER2-ПОЗИТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (результаты исследования MANTICORE)

От 20% до 25% всех случаев РМЖ сопряжены с амплификацией гена HER2 или гиперэкспрессией протеина HER2, являющихся предикторами худшего прогноза заболевания [2,3]. Известно, что трастузумаб (Герцептин) увеличивает выживаемость больных HER2-позитивным РМЖ на 20% [4-7]. Более того, адъювантное применение трастузумаба у данной группы больных снижает 3-летний риск рецидива заболевания и смерти на 50% [8]. На основании этих данных в 2006 г. Управлением по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) трастузумаб был одобрен для применения в адъювантном режиме у больных HER2-позитивным РМЖ.

Несмотря на явный прорыв в терапии данного заболевания, связанный с появлением трастузумаба, его лечение сопровождается развитием ряда побочных эффектов, в частности, со стороны сердечно-сосудистой системы. Применение трастузумаба может привести к асимптоматической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) у 20% пациенток и сердечной недостаточности у 1-5% больных [9-11]. Вопреки тому, что кардиотоксичность, связанная с те-

рапией трастузумабом, считается «обратимой» [12], в ряде исследований лечение данным препаратом не только не прекращалось в связи с развитием асимптоматической дисфункции ЛЖ, но и функция ЛЖ не восстанавливалась, несмотря на проводимую кардиотропную терапию [13,14]. С другой стороны, любая редукция доз трастузумаба, увеличение интервалов между его введениями, прекращение лечения, связанное с кардиотоксичностью, увеличивает риск летального исхода как от РМЖ, так и от сердечной недостаточности. Подобная информация не только ориентирует врача на индивидуальный подход к терапии каждого пациента, но и инициирует проведение исследований, направленных на изучение препаратов, предотвращающих развитие ассоциированной с трастузумабом кардиотоксичности.

Изменение размера полости и снижение систолической функции ЛЖ (желудочковое ремоделирование) часто предшествует клиническому проявлению сердечной недостаточности [15-17]. По данным многочисленных исследований, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) могут предотвратить

развитие дилатации ЛЖ, а также купировать ее и улучшить фракцию выброса [18-21]. Помимо ингибиторов АПФ, бета-блокаторы также продемонстрировали свое преимущество, но только в комбинации с другими препаратами [22,23]. Эффективность сердечно-сосудистых препаратов широко изучалась при проведении химиотерапии антрациклинами [24-26]. Однако в связи с тем, что кардиотоксичность антрациклинов дозозимитируема (>500 мг/м<sup>2</sup>), применение кардиотропных препаратов с профилактической целью во время терапии антрациклинами не является необходимостью. Проспективных исследований, изучающих эффективность применения кардиотропных препаратов с целью предотвращения развития ассоциированной с трастузумабом кардиотоксичности у больных ранним РМЖ, до настоящего времени не было.

В связи с этим одной из работ, вызвавших неподдельный интерес среди участников симпозиума в Сан-Антонио, стали результаты исследования проф. E. Pituskin (университет Альберты, Калгари, Канада). На основании всех вышеперечисленных данных проф. E. Pituskin с

соавторами инициировали проведение исследования MANTICORE (Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardiology Oncology Research), основной целью которого было изучить, насколько кардиотропные препараты способны предотвратить ремоделирование ЛЖ у больных ранним HER2-позитивным РМЖ [27]. Данное исследование является первым рандомизированным исследованием по изучению эффективности профилактического применения сердечно-сосудистых препаратов во время терапии трастузумабом.

В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании III фазы MANTICORE приняли участие 99 больных ранним HER2-позитивным РМЖ. Пациентки были рандомизированы в соотношении 1:1 в 3 группы, одна из которых (n=34) получала ингибитор АПФ периндоприл, вторая (n=33) – селективный бета1-адреноблокатор бисопролол и третья (n=32) – плацебо. Пациентки начинали принимать лекарственный препарат или плацебо за неделю до начала адъювантной терапии трастузумабом и продолжали прием в течение года. МРТ сердца и коронарных сосудов выполнялась на момент начала лечения, а также в 3, 12 и 24 месяца.

Основным критерием эффективности являлось измерение конечного диастолического объема (КДО) или ремоделирование ЛЖ по данным МРТ спустя 12 месяцев лечения. Помимо этого, оценивалась фракция выброса ЛЖ (ФВЛЖ).

На момент начала лечения такие

характеристики пациентов, как возраст (медиана 51 г.), стадия заболевания, проведение лучевой терапии при левосторонней локализации опухоли (41%), дозоинтенсивность трастузумаба и факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, были сопоставимы между группами.

По результатам данного исследования ни ингибитор АПФ, ни бета-блокатор не смогли предотвратить развитие ремоделирования ЛЖ, что нельзя было сказать о способности данных препаратов влиять на ФВЛЖ. По данным однофакторного анализа, только у группы больных, принимавших бисопролол, ФВЛЖ практически соответствовала той, которая была до начала лечения (62% и 61% соответственно). В двух других группах ФВЛЖ снизилась (с 62% до 59% в группе больных, принимавших периндоприл, и с 61% до 56% в группе, принимавшей плацебо). Как бы то ни было, как периндоприл, так и бисопролол продемонстрировали свою эффективность в отношении ФВЛЖ по данным многофакторного анализа (p=0,013 и p<0,001 соответственно).

Терапия трастузумабом было прервана у 8 пациенток, получавших плацебо, в связи со значительным снижением ФВЛЖ. Помимо этого, лечение было прервано у 1 пациентки, получавшей периндоприл, и у 1 больной, получавшей бисопролол (p=0,002).

Оба кардиотропных препарата удов-

Продолжение на стр. 11

Начало на стр. 9

летворительно переносились. Ни одна пациентка не прекратила лечение в связи с развитием нежелательных явлений, ассоциированных с их приемом. Тем не менее, у ряда больных в связи с развитием гиперкалиемии, брадикардии, головокружения, гипотензии дозы препаратов были редуцированы (табл. 1). Со слов одного из соавторов исследования MANTICORE, полученные результаты – «парадоксальны». Использование подобного термина вполне обосновано, т.к. обычно ремоделирование сопровождается развитием дисфункции ЛЖ. По результатам данного исследования на фоне лечения трастузумабом и приема кардиотропных препаратов кардиальная функция сохранилась, несмотря на развитие ремоделирования. Означает ли это, что сердечная недостаточность или дисфункция ЛЖ разовьются у этих пациенток значительно позже? Неудивительно, что результаты вызвали полемику среди участников симпозиума. Несмотря на восторг, выраженный большинством из них по поводу услышанного, многие участники высказывались о том, что необходимо применение

кардиотропных препаратов только у пациенток, входящих в группу высокого риска развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. Возможно, проведение исследований с участием большего числа больных и длительным периодом их наблюдения сможет помочь выявить тех пациенток, которым действительно нужна кардиотропная поддержка во время терапии трастузумабом. Тем не менее, о том, что исследователи неравнодушны к данной проблеме и делают шаги на пути к ее решению, свидетельствуют результаты доложенного в этом году исследования MANTICORE, которые потенциально могут быть использованы в повседневной клинической практике.

**Литература:**

1. Canadian Cancer Statistics. Toronto, Canada; 2010; pp. 0835-2976.
2. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*, 1987; 235(4785): 177-182.
3. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*, 1989; 244(4905): 707-712.
4. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et

- al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001; 344(11): 783-792.
5. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002; 20(3): 719-726.
6. Baselga J, Carbonell X, Castaneda-Soto NJ, et al. Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. *J Clin Oncol*. 2005; 23(10): 2162-2171.
7. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol*. 2005; 23(19): 4265-4274.
8. Baselga J, Perez EA, Pienkowski T, et al. Adjuvant trastuzumab: a milestone in the treatment of HER-2-positive early breast cancer. *Oncologist*. 2006; 11(Suppl 1): 4-12.
9. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353(16): 1673-1684.
10. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac

- adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol*. 2007; 25(25): 3859-3865.
11. Slamon DJ, Robert N. San Antonio Breast Cancer Symposium: 2006. San Antonio, TX; 2006; Phase III trial comparing AC-T with AC-TH and with TCH in the adjuvant treatment of HER2 positive early breast cancer patients: a second interim efficacy analysis.
12. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of Trastuzumab-Related Cardiotoxicity: New Insights Based on Clinical Course and Response to Medical Treatment. *J Clin Oncol*. 2005; 23(31): 7820-7826.
13. Wadhwa D, Fallah-Rad N, Grenier D, et al. Trastuzumab mediated cardiotoxicity in the setting of adjuvant chemotherapy for breast cancer: a retrospective study. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 117(2): 357-364.
14. McArthur HL, Chia S. Cardiotoxicity of trastuzumab in clinical practice. *N Engl J Med*. 2007; 357(1): 94-95.
15. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling*. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35(3): 569-582.
16. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and Models in Heart Failure: The Biomechanical Model and Beyond. *Circulation*. 2005; 111(21): 2837-2849.
17. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Left ventricular dilatation and the risk of congestive heart failure in people without myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1997; 336(19): 1350-1355.
18. St John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T, et al. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. *Circulation*. 1994; 89(1): 68-75.
19. Greenberg B, Quinones MA, Koilpillai C, et al. Effects of long-term enalapril

- therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Results of the SOLVD echocardiography substudy. *Circulation*. 1995; 91(10): 2573-2581.
20. Ferrari R. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Arch Intern Med*. 2006; 166(6): 659-666.
21. Abdulla J, Barlera S, Latini R, et al. A systematic review: effect of angiotensin converting enzyme inhibition on left ventricular volumes and ejection fraction in patients with a myocardial infarction and in patients with left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2007; 9(2): 129-135.
22. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *Lancet*. 1997; 349(9049): 375-380.
23. Bellenger NG, Rajappan K, Rahman SL, et al. Effects of carvedilol on left ventricular remodelling in chronic stable heart failure: a cardiovascular magnetic resonance study. *Heart*. 2004; 90(7): 760-764.
24. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, et al. Protective Effects of Carvedilol Against Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 48(11): 2258-2262.
25. Cardinale D, Lamantia G, Cipolla CM. Troponin I and cardiovascular risk stratification in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24(21): 3508.
26. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, et al. Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2002; 20(23): 4517-4522.
27. Pituskin E. San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2015: Abstract S1-05. Presented December 9, 2015.

**Таблица 1. Причины редукиции доз препаратов в исследовании MANTICORE.**

Причины редукиции дозы	Плацебо (n=30)	Периндоприл (n=33)	Бисопролол (n=31)
Гиперкалиемия	3%	18%	19%
Брадикардия	3%	0	3%
Головокружение	0	0	6%
Гипотензия	3%	0	3%

## НЕРАТИНИБ УВЕЛИЧИВАЕТ БЕЗРЕЦИДИВНУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (обновленные результаты исследования ExteNET)

Одной из работ, представленных 11 декабря на симпозиуме в Сан Антонио, стали обновленные результаты исследования ExteNET, с которыми выступила проф. А. Chan (университет имени Джона Керттина, Австралия). В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании III фазы ExteNET приняли участие в общей сложности 2840 больных с I-III стадиями HER2-положительного рака молочной железы (РМЖ), закончившие адъювантную терапию трастузумабом не ранее чем за 2 года до включения в исследование. Пациентки были рандомизированы в соотношении 1:1 в 2 группы. Первая группа получала адъювантно необратимый тирозинкиназный пан-HER ингибитор нератиниб (240 мг/сутки перорально ежедневно), а вторая – плацебо. Лечение нератинибом/плацебо проводилось в течение 12 месяцев. Основным критерием эффективности была оценка безрецидивной выживаемости (БРВ); учитывался только инвазивный РМЖ. Помимо этого, оценивалась общая выживаемость (ОВ).

Предварительный анализ результатов, представленный на ASCO в этом году, показал, что прием нератиниба снижал риск развития рецидива инвазивного РМЖ или смерти на 33% (HR=0,67, p=0,009). Показатель 2-летней БРВ в группе больных, принимавших нератиниб, составил 93,9%, в то время как в группе больных, получавших плацебо, – 91,6% (табл.1). Преимущество было главным образом продемонстрировано в подгруппе больных гормонозависимым HER2-положительным РМЖ (n=1616; HR=0,51 [0,33–0,77]; p=0,001), у которых HER2-статус был подтвержден в центральной лаборатории (HR=0,51 [0,34–0,79]; p=0,002). Обновленные результаты, представ-

ленные в Сан Антонио, подтвердили преимущество терапии нератинибом у больных HER2-положительным РМЖ, закончивших адъювантное лечение трастузумабом. По результатам промежуточного анализа показатель 3-летней БРВ в группе больных, принимавших нератиниб, составил 90,5%, в то время как в группе больных, получавших плацебо, – 88,6% (HR=0,74; p=0,023). Преимущество также было главным образом продемонстрировано в подгруппе больных гормонозависимым HER2-положительным РМЖ (92,3% и 87,9% соответственно; HR=0,57; p=0,003). При оценке профиля безопасности препарата по данным, представленным в Сан Антонио, наиболее ча-

стым побочным эффектом в группе нератиниба все так же оставалась диарея, которая у 40% больных достигла 3 степени выраженности в течение первых 30 дней приема препарата. Несмотря на то, что данное нежелательное явление оказывает влияние на качество жизни пациентов, проф. А. Chan считает, что «частоту и степень выраженности диареи можно снизить до 17% за счет профилактического приема лоперамида». Результаты исследования ExteNET вызвали дискуссию среди участников симпозиума. Известно, что в ряде исследований показано преимущество длительной адъювантной лекарственной терапии. Например, у гормонозависимых больных РМЖ,

принимающих тамоксифен в адъювантном режиме в течение 10 лет по сравнению с 5 годами приема. В отличие от этой группы пациенток, у больных HER2-положительным РМЖ адъювантная терапия трастузумабом в течение 1 года продемонстрировала аналогичные результаты по сравнению с 2 годами лечения. Тем не менее, несмотря на увеличение показателей выживаемости при адъювантной терапии трастузумабом, у этих пациенток все равно остается риск рецидива заболевания. Со слов проф L. Pusztai (Йельский онкологический центр, Коннектикут, США), вопреки явному преимуществу по БРВ терапия данной категории больных «сопряжена с определенным риском – развитием диареи». В связи с этим, «необходимо выделить группу больных, которым лечение нератинибом действительно показано» или предпринимать меры для борьбы с данным нежелательным явлением.

**Литература:**

1. Chan A, Delalogue S, Holmes FA et al. Neratinib after adjuvant chemotherapy and trastuzumab in HER2-positive early breast cancer: Primary analysis at 2 years of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial (ExteNET). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 508).
- Chan A. San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2015: Abstract S5-02. Presented December 11, 2015.

**Таблица 1. Результаты исследования ExteNET (ASCO, 2015).**

Параметры эффективности	2-летние показатели, %		HR (95% CI)	p
	Нератиниб (n=1409)	Плацебо (n=1412)		
БРВ (инвазивный рак)	93,9	91,6	0,67 (0,50–0,91)	0,0046
БРВ (рак in situ)	93,9	91,0	0,63 (0,46–0,84)	0,0009
БРВ (отдаленные метастазы)	95,1	93,7	0,75 (0,53–1,05)	0,0447

# АДЬЮВАНТНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С ПРОТОВОЙ КАРЦИНОМОЙ IN SITU (обновленные результаты исследований NSABP B-35 и IBIS-II DCIS)

За последние годы активный скрининг с помощью маммографического исследования привел к увеличению частоты выявляемости протоковой карциномы in situ (ductal carcinoma in situ, DCIS), относящейся к преинвазивному РМЖ. На сегодняшний день вероятность ее диагностики составляет около 20% от всех вновь зарегистрированных случаев РМЖ [2]. Подход к терапии данного заболевания во многом определяется как гистологическим типом и особенностями опухоли, так и распространенностью злокачественного процесса. Несмотря на это, до сих пор все методы лечения DCIS (необходимость какого-либо лечения вообще [3], определение объема хирургического вмешательства [4], проведение лучевой терапии [5,6] и адьювантной гормонотерапии [7,8]) вызывают противоречие у специалистов, занимающихся этой патологией.

Роль тамоксифена в адьювантной терапии больных DCIS была показана в двух крупных исследованиях [7,8]. В исследовании NSABP B-24 [7] все больным DCIS была проведена лучевая терапия с последующей рандомизацией на группы, получающие тамоксифен или плацебо. По результатам данного исследования при медиане наблюдения 6 лет риск рецидива РМЖ в группе больных, принимавших тамоксифен, был на 37% ниже по сравнению с контрольной группой [7]. Ретроспективный анализ, проведенный у 732 пациенток в зависимости от уровня рецепторов эстрогенов (РЭ) и рецепторов прогестерона (РП) опухоли, показал, что тамоксифен снижал на 51% риск развития РМЖ у больных

зависимым гормонозависимым РМЖ, находящихся в постменопаузе. До недавнего времени исследований, свидетельствующих об эффективности адьювантного применения ингибиторов ароматазы у больных DCIS, не было.

На сегодняшний день существуют два крупных исследования со схожим дизайном, сравнивающие анастрозол с тамоксифеном у постменопаузальных больных с РЭ-положительными или РП-положительными DCIS. Это исследования NSABP B-35 и IBIS-II DCIS. В обоих исследованиях пациентки получали анастрозол (1 мг) или тамоксифен (20 мг) перорально ежедневно в течение 5 лет. Обновленные результаты NSABP B-35 были представлены на ASCO в этом году; результаты подгруппового анализа показаны проф. P. Ganz (сотрудник Школы общественного здоровья Университета Калифорнии, Лос-Анджелес) в Сан-Антонио и опубликованы в Lancet [10,11,12]. Обновленные результаты IBIS-II DCIS были представлены проф. J. Cuzick (руководитель Центра профилактики рака при Лондонском Университете королевы Марии, Великобритания) в Сан-Антонио в этом году и также опубликованы в Lancet [11,13].

С января 2003 г. по июнь 2006 г. в исследовании NSABP B-35 было включено 3104 больных DCIS, находящихся в постменопаузе. При медиане наблюдения 8,6 лет выявлено в общей сложности 198 рецидивов РМЖ или DCIS: 84 в группе больных, получавших анастрозол, и 114 – в группе, получавшей тамоксифен (HR 0,73; p=0,03). Терапия анастрозолом доказала свое статистически значимое пре-

вращение (p=0,0002), а также нежелательные явления со стороны органов репродуктивной системы (p<0,0001), включая развитие злокачественных новообразований.

С марта 2003 г. по февраль 2012 г. в исследовании IBIS-II DCIS было включено 2980 больных DCIS, находящихся в постменопаузе. Анализ результатов выполнен у 2938 пациенток, получивших анастрозол (n=1449) или тамоксифен (n=1489) [11,13]. При медиане наблюдения 7,2 (5,6-8,9) лет было выявлено в общей сложности 144 рецидива РМЖ или DCIS: 67 в группе больных, получавших анастрозол, и 77 – в группе, получавшей тамоксифен. Статистически значимого различия в отношении того или иного препарата не найдено (HR 0,89; 95% CI 0,64–1,23). Преимущество анастрозола выявлено не было (p=0,49). Летальный исход был зарегистрирован у 33 больных, получавших анастрозол, и 36 – принимавших тамоксифен (HR 0,93; 95% CI 0,58–1,50; p=0,78). Нежелательные явления различной степени выраженности были выявлены у 1323 (91%) пациенток, получавших анастрозол, и 1379 (93%) больных, принимавших тамоксифен. Профиль токсичности препаратов был разным (табл.1). Таким образом, по результатам обоих исследований как анастрозол, так и тамоксифен обладают равнозначной эффективностью в отношении частоты возникновения рецидивов DCIS и инвазивного РМЖ у постменопаузальных больных. В связи с тем, что препараты имеют различный профиль токсичности, вероятно, именно он должен стать одним из факторов, определяющих выбор врача.

ваться препаратом выбора как для пременопаузальных больных DCIS, так и для пациенток, находящихся в перименопаузе. Для постменопаузальных больных DCIS, опухоли которых РЭ-положительны, prerogativa должна отдаваться адьювантному назначению ингибиторов ароматазы». Несмотря на то, что мнения в отношении преимущества того или иного препарата буквально разделили участников симпозиума на 2 лагеря, все сошлись на том, что при выборе гормонотерапии должны учитываться индивидуальные особенности каждого пациента, такие как, например, наличие у больной постменопаузального остеопороза или тромбозов в анамнезе.

## Литература:

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011; 61: 69-90.
2. Mokbel K, Cutuli B. Heterogeneity of ductal carcinoma in situ and its effects on management. Lancet Oncol. 2006; 7: 756-765.
3. Francis A, Thomas J, Fallowfield L, et al. Addressing overtreatment of screen detected DCIS: the LORIS trial. Eur J Cancer. 2015; 51: 2296-2303.
4. Wornii M, Akushevich I, Greenup R, et al. Trends in treatment patterns and outcomes for ductal carcinoma in situ. J Natl Cancer Inst. 2015; 107: djv263.
5. Goodwin A, Parker S, Ghersi D, et al. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 11 (CD000563.)
6. Dodwell D, Clements K, Lawrence G, et al. Radiotherapy following breast-conserving surgery for screen-detected ductal carcinoma in situ: indications and utilisation in the UK. Interim findings

from the Sloane Project. Br J Cancer. 2007; 97: 725-729.

7. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. Lancet. 1999; 353: 1993-2000.
8. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. Lancet Oncol. 2011; 12: 21-29.
9. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. J Clin Oncol. 2012; 30: 1268-1273.
10. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, et al. Primary results, NRG Oncology/NSABP B-35: A clinical trial of anastrozole (A) versus tamoxifen (tam) in postmenopausal patients with DCIS undergoing lumpectomy plus radiotherapy. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr LBA500).
11. San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2015: Abstracts S6-03 (Cuzick et al) and S6-04 (Ganz et al). Presented December 11, 2015.
12. Ganz PA, Cecchini RS, Julian TB, et al. Patient-reported outcomes with anastrozole versus tamoxifen for postmenopausal patients with ductal carcinoma in situ treated with lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet. 2015; published online Dec 10; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01169-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01169-1).
13. Forbes JF, Sestak I, Howell A, et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2015; published online Dec 11; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01129-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01129-0).

Таблица 1. Профиль безопасности препаратов в исследовании IBIS-II DCIS.

Анастрозол	Тамоксифен
Переломы	Мышечные спазмы
Изменения со стороны костно-мышечной системы	Злокачественные опухоли органов репродуктивной системы
Гиперлипидемия	Вазомоторные симптомы
Инсульты	Тромбозы глубоких вен

DCIS, опухоли которых были положительными по РЭ [9]. У тех пациенток, опухоли которых были отрицательными по РЭ, адьювантная терапия тамоксифеном не давала подобного преимущества. В исследовании UK/ANZ DCIS, в котором приняли участие 1578 больных DCIS, все пациентки были рандомизированы на группы, получающие тамоксифен ± лучевую терапию [8]. По результатам данного исследования при медиане наблюдения 12,7 лет тамоксифен снизил риск развития ипсилатерального DCIS и контралатерального РМЖ на 29% [8]. Преимущество адьювантной терапии анастрозолом и другими ингибиторами ароматазы третьего поколения перед тамоксифеном было доказано только у больных инва-

зивным РМЖ. Преимущество перед тамоксифеном у больных <60 лет (p=0,04) [10]. Подгрупповой анализ по оценке качества жизни был выполнен у 1193 пациенток, 601 из которых получала тамоксифен и 592 – анастрозол [11,12]. Как оказалось, значительной разницы при оценке показателей физического и психического здоровья, так же как степени усталости или депрессии, между сравниваемыми препаратами выявлено не было. Тем не менее, в группе больных, получавших анастрозол, чаще встречались такие нежелательные явления, как костно-мышечные боли (p=0,0006) и влагалищные кровотечения (p=0,035). В то же время в группе больных, принимавших тамоксифен, чаще всего наблюдались вазомоторные симптомы (p=0,011), недержание мочи

Представленные результаты вызвали дискуссию среди участников симпозиума. По мнению проф. K. Osborne, главы онкологического центра медицинского колледжа Baylor (Хьюстон, США), являющегося сопредседателем симпозиума, при возникновении выбора «большинство пациенток предпочитают тамоксифен в связи с лучшей переносимостью препарата по сравнению с ингибиторами ароматазы». С его точки зрения, именно тамоксифен станет основным препаратом терапии данной группы больных. По мнению проф. S. Johnston, сотрудника одного из отделений клиники Royal Marsden (Лондон), одним из решающих факторов в вопросе выбора препарата должен играть возраст пациентки. С его слов, «тамоксифен должен оста-



**МОСКВА**  
**25-26 февраля**  
**2016**

Международная междисциплинарная конференция

# РАК ЛЕГКОГО

место проведения:  
Интерконтиненталь Москва Тверская  
(InterContinental Moscow Tverskaya),  
г. Москва, ул. Тверская, 22

# ТЕЗИСЫ УСТНЫХ ДОКЛАДОВ БОЛЬШОЙ КОНФЕРЕНЦИИ RUSSCO

(Тезисы публикуются в редакции авторов)

## ПСИХИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ОПЕРАБЕЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ РМЖ И ИХ СВЯЗЬ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНОВ TNF И HER2

*Маливанова Т.Ф., Ткаченко Г.А.*

**Место работы:** ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

**Цель.** Диагностика психических нарушений (тревоги и депрессии) у больных РМЖ и определение их зависимости от клинических и генетических факторов РМЖ.

**Материалы и методы.** Исследовано 102 первично операбельных больных РМЖ в возрасте от 30 до 76 лет (средний возраст 54,1 года), для которых диагноз был подтвержден при пост-операционной патологической верификации. Уровень тревоги и депрессии определяли при помощи Госпитальной Шкалы Тревоги и Депрессии (Hospital Anxiety and Depression

scale, HADS).

Анкетирование и клиническая беседа проводились в первый день пребывания в клинике, до операции. Уровень тревоги (HADS-A) и депрессии (HADS-D) оценивался в баллах от 0 до 21; 8 и более баллов HADS считали признаком выраженной тревоги или депрессии.

Определение аллельных вариантов однонуклеотидных замен проводили методом ПЦР-ПДРФ для полиморфизмов -238(G/A) и 16655Val HER2 и аллель-специфической ПЦР для полиморфизма -308(G/A) TNF. Статистическую обработку

данных проводили с использованием программы Graph Pad Prism (Version 4.00).

**Результаты.** В общей группе уровень тревоги имел умеренно-положительную корреляцию с уровнем депрессии ( $r=0,44$ ; 95% ДИ 0,27-0,59;  $p<0,0001$ ). Признаки тревоги были выявлены у 62 пациентов (60,8%), признаки депрессии - у 33 пациентов (32,4%).

При группировке по стадиям заболевания, размеру опухоли, числу метастазов, степени злокачественности, РЭ, РП, HER2 и Ki-67 статистически достоверных различий

обнаружено не было, однако наблюдалось парадоксальное снижение числа женщин с признаками тревоги от I (69,2%) к II (61,2%) и III (51,9%) стадии заболевания.

При изучении генетических факторов оказалось, что средний балл HADS-D достигал критического значения выраженной депрессии и был выше у носителей AG генотипа -238TNF, по сравнению с носителями GG генотипа ( $7,8\pm 3,5$  и  $4,9\pm 3,6$ ;  $p=0,013$ ). Все носители гомозигот -308(A)TNF (4 из 4) и Val655 HER2 (7 из 7) имели признаки тревоги, а их средний балл HADS-A был выше

11, что соответствует о клинически значимой степени выраженности.

Однако, влияния этих генотипов на выраженность депрессии обнаружено не было. Из-за малой представленности этих групп, мы можем оценить результаты скорее как тенденцию, хотя данные для Val655 имеют достаточный уровень достоверности ( $p<0,05$ ).

**Заключение.** Выраженность тревоги и депрессии зависит не от клинических характеристик операбельных больных РМЖ, а от генетических факторов, а именно от полиморфизма генов TNF и HER2.

## ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИКОЖНЫХ МЕТАСТАЗОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Корытова Л.И., Мешечкин А.В., Красникова В.Г.*

**Место работы:** ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» МЗ РФ, Санкт-Петербург.

**Цель.** Оценить переносимость и эффективность химиолучевого лечения внутрикожных метастазов у больных раком молочной железы (РМЖ).

**Материалы и методы.** Анализ проведен на основании результатов лечения 7 больных РМЖ с метастатическим поражением кожи, получавших химиолучевое лечение (ХЛТ) в нашем Центре. Возраст пациенток варьировал от 45 до 65 лет. Положительные рецепторы эстрогенов были определены у 3 пациенток, прогестерона - у 3, Her-2/неу - у одной пациентки. Химиотерапия

на основе таксанов проводилась у всех пациенток. Диаметр метастазов варьировал в пределах 0,5 - 6 см (медиана - 1,0 см). Площадь поражения кожи составила от 5 до 25 см<sup>2</sup>.

У всех пациенток в Центре проводили одновременную лучевую (ЛТ) и химиотерапию (ХТ). Для ЛТ использовали средний режим фракционирования дозы (3 Гр) в режиме электронов с энергией 6 - 9 МэВ, до суммарной очаговой дозы 39 Гр. В качестве ХТ использовали препарат Халавен в дозе 1,4 мг/м<sup>2</sup>. Халавен вводили внутривенно болюсно в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного

цикла, до 6 циклов. ХТ начинали в первый день лучевого лечения.

**Результаты.** Реакций и осложнений, связанных с использованием химиопрепарата халавен, не отмечалось. Аллергических реакций на введение ХТ не наблюдалось. У пяти пациенток в процессе ХЛТ отмечали уменьшение размеров и высоты образований уже к 7 сеансу ЛТ. Исчезновение некоторых очагов (до 1 см) наблюдалось у 4 пациенток по завершении лечения.

Очищение и подсыхание раны с образованием корочки и свежих грануляций отмечено к окончанию

курса ЛТ. Количество циклов ХТ халавеном в среднем составило 5. У 4 пациенток были зарегистрированы полные ответы и у 2 - частичный регресс внутрикожных метастазов. Стабилизацию наблюдали у одной пациентки. Таким образом, лечебный эффект в группе больных РМЖ с внутрикожными метастазами был получен у всех пациенток. Полное исчезновение внутрикожных образований в зоне облучения наблюдалось через 1,5-2 мес после завершения ХЛТ. У 4 пациенток наблюдалась гиперпигментация кожи в проекции полей облучения.

**Заключение.** Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о высокой непосредственной эффективности терапии при использовании комбинированного лечения у больных с внутрикожными метастазами РМЖ по критериям частоты объективных ответов.

ХЛТ обладает выраженной клинической эффективностью при лечении внутрикожных метастазов РМЖ и в 100 % случаев позволяет достичь лечебного эффекта.

## ПОИСК ПРЕДИКТИВНЫХ МОДЕЛЕЙ ДЛЯ ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СТРАТЕГИИ. АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ СВОБОДНОГО СЫВОРОТОЧНОГО ЖЕЛЕЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВО ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

*Торба Александр Владимирович, Шепиль Александр Владимирович.*

**Место работы:** Луганский республиканский клинический онкологический диспансер, Луганск

**Цель.** Рак молочной железы (РМЖ) является на сегодня одной из наиболее распространенных форм онкологических заболеваний. Известно, что проведение цитотоксической терапии злокачественных новообразований ассоциируется с повышением уровня свободного сывороточного железа. Цель нашего исследования - провести анализ связи между уровнем свободного сывороточного железа и ответом опухоли на неоадьювантную химиотерапию у больных РМЖ.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 96 женщин

страдающих РМЖ. Все пациентки получали антрациклин-содержащую неоадьювантную химиотерапию. Эффективность лечения определяли согласно критериев RECIST. Все больные разделены на две группы. В первую группу вошли 46 пациенток с опухолями чувствительными к химиотерапии.

Во вторую группу вошли 50 женщин с резистентными к лекарственной терапии опухолями. Уровень железа в сыворотке крови, гемоглобина и печеночных трансаминаз (АсАТ и АлАТ) определяли до лечения и через 48 часов после очередного цикла химиотерапии.

Нормальный диапазон уровней сывороточного железа был принят 120-250 мкг/дл.

**Результаты.** Уровень свободного железа в сыворотке крови у больных первой группы перед лечением достигал  $135,24\pm 32,72$  мкг/дл. Через 48 часов после окончания лечения зафиксирован значительный рост концентрации сывороточного железа, которая достигала  $348,82\pm 62,41$  мкг/дл.

В группе больных с опухолями резистентных к химиотерапии уровень сывороточного железа составил  $143,26\pm 35,47$  мкг/дл до лечения. После проведения химиоте-

рапии отмечался незначительный рост, который достигал  $237\pm 45,24$  мкг/дл ( $p<0,01$ ).

Уровни АсАТ, АлАТ и гемоглобина не изменились. Анализ связи концентрации свободного железа в сыворотке крови и эффективности химиотерапии показал прямую умеренную корреляцию в первой группе ( $r=0,51$ ,  $p<0,01$ ) и отсутствие корреляции во второй ( $r=0,04$ ,  $p<0,01$ ).

**Выводы.**

1. У большинства больных наблюдалось кратковременное повышение сывороточного железа после проведения химиотерапии.

2. Самый высокий уровень сывороточного железа был в группе больных, опухоли которых ответили на химиотерапию.

3. Увеличение уровня свободного сывороточного железа вызвано перераспределением железа между опухолевой тканью и сывороткой крови.

4. Кратковременное повышение уровня свободного железа в сыворотке крови может быть рассмотрено в качестве потенциального биомаркера для мониторинга противоопухолевой лекарственной терапии.

## БИЛАТЕРАЛЬНАЯ РЕКОНСТРУКЦИЯ ГРУДИ ПРИ ОРГАНОСОХРАННОМ ЛЕЧЕНИИ ПО ПОВОДУ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Бабаян Артур Эдуардович<sup>1</sup>, Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич<sup>2,3</sup>

Место работы: 1. КДО ГКБ № 40; 2. ГБУЗ Городская клиническая больница № 40, г. Москва; 3. Кафедра онкологии и гематологии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН, Москва

**Цель.** Системный подход к патогенезу заболевания при раке молочной железы диктует необходимость расширения объема органосохранных оперативных вмешательств за счет двусторонней реконструкции. Для достижения максимального радикализма и соблюдения основных хирургических принципов онкологии (зональности и футлярности) радикальная резекция на стороне поражения выполнялась в объеме квадрантэктомии с резекцией тканей заареолярной области, с полной

подмышечной лимфодессекцией и восполнением тканевого дефекта путем перемещения малой грудной мышцы или фрагмента большой грудной мышцы.

Радикальная резекция молочной железы с редукционной маммопластикой на интактной стороне оправданы как с онкологических позиций, поскольку реален риск развития метастатического рака в другой молочной железе, так и из косметических соображений улучшения контра-латеральной симметрии молочных

желез.

**Материалы и методы.** Настоящее исследование основано на анализе результатов комбинированного и комплексного лечения 67 больных раком молочной железы I-II Б стадий.

**Результаты.** Анализ объединенных результатов лечения является наиболее значимым критерием радикализма сохраненных оперативных вмешательств при раке молочной железы. Общая 3-х, 5-ти, 10-ти летняя выживаемость после проведения ради-

кальных органосохранных оперативных вмешательств у пациентов с I и II стадиями опухолевого процесса не имела статистически значимой разницы ( $p=0,001$ ) и составила соответственно  $93,9\pm 2,6$  и  $91,6\pm 3,0$  и  $86,3\pm 5,3$ . Оценка косметических результатов заранее спланированной двусторонней реконструкции молочных желез дает обнадеживающие эстетические результаты и тем самым способствует лучшей социальной реабилитации больных.

Косметический эффект в 84,4% на-

блюдений расценен как «отличный» и «хороший» с учетом симметрии расположения ареолы и сосков и конгруэнтности поверхностей молочных желез.

**Заключение.** Таким образом, стремление повысить радикализм органосохранных вмешательств и усилить контурную симметрию молочных желез послужило поводом для дальнейшего поиска новых вариантов косметической коррекции дефекта оставшейся части молочной железы с запланированной заранее контра-латеральной редукционной маммопластикой.

## МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАЗНЫХ ТИПОВ СОСУДОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Никитенко Н.В.<sup>1</sup>, Сеньчукова М.А.<sup>2</sup>, Томчук О.Н.<sup>2</sup>, Стадников А.А.<sup>2</sup>, Дегтярев А.М.<sup>1</sup>, Киртбая Д.В.<sup>1</sup>, Удовица Д.П.<sup>1</sup>

Место работы: 1. ГБУЗ ОД №2 г. Сочи Минздрава Краснодарского края, Сочи; 2. ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург.

**Цель.** Ангиогенез является ключевым фактором опухолевой прогрессии. Учитывая, что опухолевые сосуды гетерогенны по морфологии и клинической значимости, целью настоящего исследования явилось изучение морфологических особенностей опухолевых сосудов и их связей с клинико-морфологическими и биологическими особенностями рака молочной железы (РМЖ). **Материалы и методы.** Исследованы образцы опухоли 59 пациенток с T1-T2 стадиями инвазивного РМЖ неспецифического типа. Срезы окрашивали гематоксилином Май-

ера и эозином и иммуногистохимически с использованием антител к CD34.

Оценивали морфологические особенности разных типов сосудов опухоли и сравнивали их количество с клиническими характеристиками РМЖ: T и N стадиями, степенью дифференцировки опухоли (Grade), статусом рецепторов к эстрогенам (РЭ) и прогестеронам (РП) и HER2/NEU, наличием лимфо-васкулярной инвазии (ЛВИ).

**Результаты.** В ткани РМЖ выделены следующие типы опухолевых сосудов: нормальные капилляры диа-

метром 5-40 мкм, дилатированные капилляры (ДК) перитуморальной стромы диаметром более 40 мкм и атипичные дилатированные капилляры (АДК) диаметром более 40 мкм, но характеризующиеся хаотичным расположением эндотелиальных клеток.

Количество ДК коррелировало с количеством АДК ( $p=0,0008$ ) и наличием ЛВИ ( $p=0,005$ ).

При наличии множественных ДК чаще выявлялись множественные АДК (в 20,0%, 28,6% и 57,9% случаях соответственно при отсутствии единичных и множественных ДК,

$p=0,13$ ) и наблюдалась ЛВИ (в 40,0%, 52,4% и 78,9% случаях соответственно при отсутствии единичных и множественных ДК,  $p=0,12$ ). Наличие АДК коррелировало со степенью дифференцировки РМЖ ( $p=0,003$ ), содержанием РЭ ( $p=0,0007$ ) и РП ( $p=0,045$ ) в опухоли и наличием ЛВИ ( $p=0,0002$ ).

Множественные АДК чаще встречались при степени дифференцировки G2-G3 (0%, 43,8% и 50% случаев соответственно при G1, G2 и G3,  $p=0,03$ ), негативном статусе РЭ (в 60,0% и 15,0% случаев, соответственно при негативном и по-

зитивном статусе РЭ,  $p=0,008$ ) и РП (в 47,1% и 18,2% случаев, соответственно при негативном и позитивном статусе РП,  $p=0,22$ ).

ЛВИ достоверно чаще встречалась при множественных АДК (в 30,0%, 58,8% и 83,3% случаев соответственно при отсутствии, единичных и множественных АДК,  $p=0,02$ ). Связи плотности обычных капилляров с клиническими характеристиками РМЖ не выявлено.

**Заключение.** Опухолевые сосуды при РМЖ отличаются по морфологии и клинической значимости. Наиболее значимыми в плане прогноза являются АДК и ДК перитуморальной стромы.

## РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ. ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ

Голанов Андрей Владимирович<sup>1</sup>, Банов Сергей Михайлович<sup>2</sup>, Ветлова Елена Рэмовна<sup>1</sup>, Ильялов Сергей Рустамович<sup>2</sup>

Место работы: 1. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко, Москва; 2. Центр Гамма нож, Москва

**Цель.** Изучить эффективность радиохирургического лечения (в самостоятельном варианте или в комбинации с операцией и/или облучением всего головного мозга (ОВГМ) с оценкой влияния основных клинических факторов на общую выживаемость (ОВ).

**Методы.** Результаты лечения, клинические и гистологические особенности были изучены в когорте 226 пациенток РМЖ с МГМ, получивших радиохирургическое лечение на аппарате Гамма нож (РХ). РХ в самостоятельном варианте лечения получили 108 пациенток; РХ в комбинации с операцией и/или ОВГМ - 50 пациенток, два и более сеансов РХ получили 68 пациентки.

В качестве факторов прогноза использованы: возраст ( $\leq 50 / > 50$  лет), индекс Карновского ( $\geq 80 / < 70$ ), число МГМ ( $\leq 3 / > 3$ ), суммарный объем МГМ ( $\leq 5 \text{ см}^3 / > 5 \text{ см}^3$ ), генетический подтип (Her2 / Her2-) Для статисти-

ческой оценки ОВ применялся метод Каплана-Мейера. Модель пропорциональных рисков Кокса использована для оценки прогностических факторов.

**Результаты.** Медиана выживаемости в целом по группе после РХ была 19,1 мес. (95% ДИ 13,9-25,8). ОВ на сроке 12; 24 и 36 месяцев составила 60,1%; 44,3%; 23,4% соответственно. В однофакторном анализе индекс Карновского  $\geq 80$  и Her2 подтип являются факторами лучшей ОВ. В многофакторном анализе только Her2 подтип является фактором прогноза лучшей ОВ. Медиана ОВ была 26,4 мес. (95% ДИ 20,3-33,4) в группе Her2 и 10,1 мес. (95% ДИ 2,2-21,7) в группе Her2- ( $P = 0,006$ ).

ОВ на сроке 12; 24 и 36 месяцев в группе Her2 подтипе составила 76,9%; 63,9%; 29,9% соответственно, а в группе Her2- 48,5%; 0%.

В многофакторном анализе не найдено увеличения ОВ в группе комби-

нированного лечения (РХ. Операция и/или ОВГМ) в сравнении с группой РХ в самостоятельном варианте (отношение рисков -0,8083, 95% ДИ 0,42-1,52,  $p=0,5118$ ).

Проведение повторного РХ, в случае развития интракраниальных рецидивов, обеспечивает лучшую ОВ (медиана ОВ 25,6 мес. 95% ДИ 15,3-33,4) в сравнении с группой комбинированного лечения (медиана ОВ 11,7 мес. 95% ДИ 6,5-26,7) и однократной РХ (медиана ОВ 9,0 мес. 95% ДИ 4,7-19,1).

Вывод. ОВ пациенток РМЖ с МГМ после РХ определяется генетическим подтипом опухоли, с лучшей ОВ пациенток с Her2 подтипом.

Комбинированное лечение не имеет преимуществ перед радиохирургическим лечением в самостоятельном варианте, однако проведение повторной РХ, в случае развития интракраниальных рецидивов, является предиктором лучшей выживаемости.



МОСКВА  
25-26 марта  
2016

Международная междисциплинарная конференция

# РАК ЯИЧНИКОВ

при участии ASCO, ESGO

место проведения:

Интерконтиненталь Москва Тверская (InterContinental Moscow Tverskaya), г. Москва, ул. Тверская, 22

rosoncweb.ru

# ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЭТАП В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОК С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Белов Д.М., Карахан В.Б., Бекашев А.Х.**

**Место работы:** ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Церебральные метастазы рака молочной железы являются грозным осложнением онкологического процесса. Несмотря на диссеминацию процесса многие пациентки живут и получают лечение годами. И на разных этапах метастатической болезни этим пациенткам могут быть предложены различные виды лечения: химиотерапия, гормонотерапия, таргетная терапия, лучевая терапия, радиохирurgia, хирургическое лечение. Однако стандартов определяющих показания к хирур-

гическому лечению при церебральных метастазах рака молочной железы в настоящее время нет. В России нет статистических данных о частоте поражения головного мозга метастазами рака молочной железы. Однако принимая во внимание статистику заболеваемости раком молочной железы и учитывая данные кооперативных исследований по частоте церебрального метастазирования можно получить условную цифру – около 10,2 пациенток на 100.000 населения в год

(14.000 пациенток в год). По сравнению с первичными опухолями головного мозга – 3,8 пациентов на 100.000 населения в год (5320 пациентов в год). Анализируя собственные данные и данные мировой литературы в настоящее время можно определить ряд стандартов и рекомендаций к хирургическому лечению пациенток с церебральными метастазами рака молочной железы. Хирургическое лечение может быть предложено пациентам:

1) С солитарным поражением голов-

ного мозга при наличии дислокационной и компрессионной неврологической симптоматики (стандарт).

2) С единичным поражением головного мозга в случае отсутствия прогрессирования онкологического процесса на экстракраниальном уровне и наличия неврологической симптоматики (рекомендация).

3) При множественном церебральном поражении - в случае жизнеугрожающего состояния, возникшие вследствие масс-эффекта, кровотечения или

гидроцефалии, либо когда одно из образований определяет клиническую картину и тяжесть состояния пациента и имеются резервы дальнейшего консервативного лечения пациентки после удаления одного из очагов (рекомендация).

4) При олигометастатическом поражении (2 – 4 очага) возможно удаление всех топически разобщенных метастазов с изменением позиционирования большого за одну операционную сессию (опция).

Таки образом, несмотря на успехи химио- и лучевой терапии в лечении пациенток с церебральными метастазами рака молочной железы, развитие таких методов как радиохирurgia и радиотерапия, хирургический метод остается важным этапом в комплексном лечении таких пациенток.

# ПЕРВЫЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РМЖ С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ «СИГНАЛЬНЫХ» ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ РАДИОИЗОТОПНЫМ МЕТОДОМ В ЛООД

**Припачкин С.А., Шинкарев С.А. Шаповалова И.Е.**

**Место работы:** ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер», Липецк

Рак молочной железы занимает первое место в структуре и смертности от онкологических заболеваний у женщин. Для женщины выявление рака молочной железы является трагедией в связи с предстоящим лечением, угрозой потери органа женской привлекательности и сексуальности, неуверенностью в будущем, возникновением семейных проблем, дезадаптацией в обществе. При клиническом обследовании больных нельзя быть полностью

уверенным в истинном состоянии регионарных лимфоузлов к началу выбора лечения, поэтому необходимо тщательное гистологическое исследование лимфоузлов после лимфаденэктомии.

В то же время диссекция лимфоузлов II – III уровней в подмышечной области, проводимая для определения статуса лимфоузлов приводит к тяжёлым побочным эффектам, таким как повреждение иннервации, потеря чувствительности, лимфостаз, огра-

ничение подвижности верхней конечности.

В ряде исследований было показано, что при раке молочной железы метастазы в подмышечных лимфоузлах появляются последовательно от первого ко второму, затем к третьему уровню.

Сигнальный лимфоузел является первым, куда попадают ранние метастазы. Если сигнальный лимфатический узел не содержит метастазов, то предполагается, что другие лимфоузлы

также не метастатические.

Преимущество применения радиоизотопов в том, что место кожного разреза определяется точно над сигнальным лимфоузлом, что может приводить к меньшему размеру разреза и меньшему по объёму диссекции.

За период с декабря 2013г. по настоящее время пролечено 70 пациенток раком молочной железы. Сигнальные лимфатические узлы выявлены у 57 пациенток при радиоизотопной лимфосцинтиграфии, при гамма-детектировании во время операции обнаружены и направлены на срочное

гистологическое исследование от 40 пациенток.

При срочном гистологическом исследовании удаленных сигнальных лимфатических узла метастазы рака молочной железы выявлялись в 8 случаях.

Больные были выписаны на амбулаторное лечение на 4-5 сутки без признаков лимфорреи. Непосредственный функциональный и косметический результат – хорошие. Следует отметить отсутствие депрессивного состояния у больных. Все пациентки живы, без признаков прогрессирования.

# ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЗДНИХ ЛИНИЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РМЖ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

**Базылев А.С.**

**Место работы:** ООО «Центр паллиативной медицины-ДЕВИТА»

**Цель.** Демонстрация эффективности эрибулина у предлеченной пациентки с метастатическим РМЖ.

**Материалы и методы.** В 2011 г. у пациентки 54 лет диагностирован рак левой молочной железы cT2N3M0, ИГХ: Er 6 баллов, Pr (-); Her2 (3). Проведено 10 курсов неoadъювантной химиотерапии Таксол (80мг/м2) Трастузумаб (4мг/кг, затем 2мг/кг), результат – частичный регресс. Выполнена левосторонняя лампэктомия с диссекцией аксиллярных л/у и шейного л/у; результат послеоперационного гистологического исследования - pT1N3M0, ИГХ: Er (-), Pr(-), Her2neu(3).

Из-за длительного послеоперационного периода проведение адъювантной химиотерапии отложено на несколько месяцев, затем выполнен 1 цикл химиотерапии Таксотер Карбоплатин Трастузумаб, далее - ДЛТ на послеоперационную область (СОД 50 Гр) на фоне введения Трастузумаба раз в 21 день. После лучевой терапии продолжена терапия Трастузумабом в прежней дозе, от продолжения химиотерапии пациентка отказалась. Через 12 месяцев - прогрессирование по данным СКТ: рецидив в области послеоперационного рубца.

Проведено 8 циклов по схеме Таксотер

Пертузумаб Трастузумаб, по результатам КТ - продолженный рост опухоли. Проведено 6 циклов 3-ей линии химиотерапии Навельбин Доксорубин Герцептин, по результатам контрольной КТ достигнут контроль над опухолью. Рекомендовано продолжение терапии Трастузумабом на фоне гормональной терапии Летрозолом (2,5мг/сут).

Через 3 месяца приема Летрозола отмечено ухудшение самочувствия, нарастание инфильтративно-язвенных изменений в области левой молочной железы, лимфостаза, появление афонии, при КТ выявлена пневмоническая инфильтрация в области корня левого легкого. После антибактериальной терапии, при Rg-контроле выявлены mts в левом легком. Пациентке назначена

4-я линия химиотерапии: 6 циклов химиотерапии по схеме Таксол Карбоплатин.

По результатам СКТ достигнута стабилизация процесса. В поддерживающем режиме пациентка получала Трастузумаб в течение 5-ти месяцев, после чего по данным КТ грудной клетки - локальный рецидив, увеличение бифуркационного л/узла, появление образования в верхних наружных квадрантах левой молочной железы до 10 мм, в нижнем до 15мм, диссеминация процесса по кожным покровам: множественные язвенные дефекты в области левой молочной железы, левого плеча, шеи. Назначена монокимиотерапия препаратом эрибулин в дозе 1.4мг/м2 в 1-й и 8-й дни.

Результаты. После первого курса развилась нейтропения 2 степени, доза снижена до 1.1мг/м2, дальнейшей редукции дозы не потребовалось. Проведено 6 циклов терапии, по данным КТ - выраженная положительная динамика, суммарное уменьшение очагов на 41%, полностью исчезли кожные депозиты. После обследования решено остановить терапию из-за развития у пациентки выраженной астении. Пациентка перешла под динамическое наблюдение. После контрольной СКТ через 3 месяца после окончания лечения - достигнута стабилизация процесса, частичный регресс сохраняется.

**Заключение.** У пациентки с длительным анамнезом лечения достигнут значимый и длительный ответ при применении эрибулина, что подтверждает данные клинических исследований и открывает новые перспективы лечения для больных мРМЖ.

# РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭРИБУЛИНА У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РМЖ

**Н.П. Зеленков, Т.М. Ахтямов**

**Место работы:** Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Онкодиспансер», г. Новочеркасск

**Цель.** Оценка эффективности и безопасности эрибулина при лечении больных метастатическим РМЖ.

**Материалы и методы.** С 2014 года в ОД г. Новочеркаска химиотерапия препаратом эрибулин проведена шести больным, трое из которых находятся в процессе лечения. Оценка эффекта проведена трем другим больным. У двух больных отдаленные метастазы развились после первичного лече-

ния опухоли молочной железы, еще у одной больной исходно был выявлен первично-метастатический процесс с поражением костей и головного мозга. Висцеральный метастазы выявлены до начала терапии эрибулином у двух больных (у одной – в головном мозге, у второй – в легких и печени), у третьей больной опухолевый процесс носил местно-рецидивирующий характер с мягкотканым компонентом в об-

ласти послеоперационного рубца и поражением регионарных лимфатических узлов. Эрибулин вводился в монорежиме в стандартной дозе 1,4 мг/в в 1-й и 8-й день 21-дневного цикла. Результаты. Двум больным с висцеральными метастазами Эрибулин применялся в качестве 4-ой линии терапии по поводу отдаленных метастазов.

Одна из них – с метастазами в головной мозг – получала препарат в качестве «терапии спасения», однако после завершения 3-го курса отмечено ухудшение общего состояния, нарастание очаговой симптоматики, химиотера-

пия прекращена, больная погибла через две недели от полиорганной недостаточности.

У второй больной – с метастазами в легкие и печень – проведено 6 циклов терапии эрибулином, достигнута стабилизация метастатических очагов, больная переведена на гормонотерапию препаратом экзестан, в настоящее время наблюдается со стабилизацией опухолевого процесса.

Третья больная – с мягкотканым рецидивом и метастазами в регионарных лимфатических узлах – получала эрибулин в качестве терапии 1-й линии, проведено 7 циклов монотерапии

в стандартной дозе, достигнута стабилизация процесса, в настоящее время находится под динамическим наблюдением, стабилизация на данный момент сохраняется в течение 5 месяцев.

При проведении химиотерапии эрибулином серьезных побочных явлений не отмечено, наблюдалась гематологическая токсичность 1-2 степени.

**Заключение.** У сохраненных больных с метастатическим и местно-рецидивирующим РМЖ применение нового препарата – эрибулина – позволило достичь достаточно длительной стабилизации опухоли при отсутствии тяжелых побочных явлений.

# ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЭРИБУЛИНА ВО ВТОРОЙ ЛИНИИ ХИМИОТЕРАПИИ ПО ПОВОДУ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Владими́рова Л. Ю., Абрамова Н. А., Сторожакова А. Э., Попова И. Л.

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России», Ростов-на-Дону

**Цель.** Оценить токсичность и безопасность применения ингибитора динамики микротрубочек нетаксанового ряда эрибулина во 2 линии химиотерапии метастатического рака молочной железы (мРМЖ), прогрессирующего после химиотерапии антрациклинами и таксанами.

**Материалы и методы.** В исследование включались пациентки с гистологически верифицированным первичным мРМЖ или метастазированием после радикального лечения, у которых зарегистрировано прогрессирование за-

болевания после 1 линии химиотерапии антрациклинами и таксанами (<6 мес.), в удовлетворительном общем состоянии (ECOG≤2), с исходно удовлетворительной функцией костного мозга, печени и почек, отсутствием метастазов в головной мозг, наличием измеримых метастатических очагов, химиотерапией антрациклинами и таксанами в анамнезе. Эрибулин вводился внутривенно 1,4 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 8 дни 21-дневного цикла. Оценка токсичности противоопухолевой терапии производилась после каждого цикла.

**Результаты.** Проанализированы данные о 10 пациентках (6 из них подвергались лечению в рамках международного многоцентрового исследования EISA1) в возрасте от 38 до 58 лет, средний возраст 48,3±1,3 лет. 80% (8) из них (56-58 лет) были в менопаузе, у 20% (2) менструальная функция была сохранена. 70% (7) пациенткам с исходной распространенностью T2-3N0-2M0 было ранее проведено радикальное лечение, у 30% (3) был первичный метастатический процесс.

У всех пациенток имели место мно-

жественные висцеральные метастазы: изолированные в печень - 10% (1), изолированные в легкие и плевру - 10% (1), в печень и кости - 20% (2), в легкие, плевру и кости - 10% (1), поражение печени и легких - 10% (7), в том числе в сочетании с поражением мягких тканей и лимфатических узлов - 10% (3), костей - 10% (2) и надпочечников - 10% (1).

Пациентки получили от 4 до 8 циклов химиотерапии (8 циклов - 4, 6 - 3, 4 - 3). Основанием для прекращения лечения являлись прогрессирование, либо непереносимая токсичность, либо желание пациентки.

Среди нежелательных явлений отмечены: нейтропения 4 степени у 20% пациенток (2), что привело к снижению

дозы препарата на 20%, нейтропения 3 степени у 20% (2), нейтропения 2 степени у 30% (3), анемия 2 степени - 10% (1), стоматит 2/3 степени - 10% (1), диарея 2 степени - 10% (1), повышение АЛТ > 1,5ВГН - 10% (1), тромбофлебит - 10% (1), стенокардия 2 степени - 10% (1), присоединение герпетической инфекции 2 ст. - 10% (1). Наблюдаемые побочные эффекты контролировались медикаментозно.

**Заключение.** Применение Эрибулина во 2 линии химиотерапии эффективно при мРМЖ, резистентном к химиотерапии антрациклинами и таксанами, не сопровождается выраженной клинически значимой токсичностью и имеет удовлетворительную переносимость.

## НОВОСТИ ОНКОЛОГИИ

### РИСК РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЛУЧАЮЩИХ АНДРОГЕНДЕПРИВАЦИОННУЮ ТЕРАПИЮ

**Андрогендепривационная терапия** (АДТ) широко используется для лечения различных стадий рака предстательной железы (РПЖ). Помимо того, что она составляет основу лекарственного лечения распространенного гормоночувствительного РПЖ, АДТ применяется для усиления эффективности лучевой терапии у больных локализованным и местно-распространенным РПЖ умеренного и высокого риска. Данный вид терапии показан как при рецидивах после радикальных видов лечения, так и как фоновый вид терапии для поддержания кастрационных значений тестостерона при кастрационно-резистентной форме заболевания [1,2].

Как бы то ни было, как и любой вариант лечения АДТ сопровождается развитием ряда нежелательных явлений, основными из которых являются эректильная дисфункция, приливы, снижение минеральной плотности костной ткани, кардиометаболические нарушения и т.д. [3]. На сегодняшний день существует большое количество исследований, свидетельствующих о взаимосвязи между применением АДТ и когнитивными нарушениями, некоторые из которых при описании имеют характерные черты заболевания Альцгеймера [4-7]. В одном из таких ретроспективных исследований, опубликованном недавно в *Journal of Clinical Oncology*, на большой когорте больных РПЖ была показана взаимосвязь между АДТ и риском развития данной болезни [8].

В исследовании, возглавленном проф. Nead KT (университет Пенсильвании, Филадельфия) было обработано более 5 млн. амбулаторных карт и историй болезни пациентов, зарегистриро-

ванных в базе данных университета Стэнфорда в период с 1994 по 2013 гг. и клиники Mount Sinai, Нью-Йорк, с 2000 по 2013 гг. Работа проводилась с использованием программ сложного компьютерного обеспечения. Вначале были выявлены все больные РПЖ, затем идентифицированы пациенты, получившие АДТ, и позже проанализированы те, у кого впоследствии развилось заболевание Альцгеймера. Пациенты, получавшие химиотерапию, не были включены в анализ. Помимо риска развития болезни Альцгеймера у больных, находящихся на АДТ, отдельной оценке подлежало выявление взаимосвязи между продолжительностью приема гормонов и частотой развития данного заболевания.

Для изучения зависимости между применением АДТ и риском развития болезни Альцгеймера использовались многофакторный регрессионный анализ Кокса и метод подбора контрольной группы по индексу соответствия. В общей сложности в анализ вошли данные 16888 больных РПЖ. При медиане наблюдения 2,7 (1,0-5,4) лет заболевание Альцгеймера было диагностировано у 125 пациентов. По результатам данного исследования была выявлена статистически значимая зависимость между применением АДТ и риском развития болезни Альцгеймера. У 2397 (14,2%) больных, получавших АДТ, данная болезнь встречалась как минимум в 2 раза чаще по сравнению с 14491 больным, не находящимся на АДТ. Данная взаимосвязь была подтверждена как при проведении многофакторного регрессионного анализа Кокса (HR 1,66; 95% CI 1,05-2,64; p=0,031), так и при использовании метода подбора контрольной

группы по индексу соответствия (HR 1,88; 95% CI 1,10-3,20; p=0,021). Более того, была выявлена прямая корреляция между риском заболевания болезнью Альцгеймера и длительностью проведения АДТ. У мужчин, получающих АДТ более 12 месяцев, заболевание встречалось чаще по сравнению с пациентами, находящимися на терапии менее 12 месяцев (HR 2,12; 95% CI 1,11-4,03; p=0,01).

По мнению проф. Nead KT, причины такой зависимости весьма многообразны, включая общеизвестные данные о том, что андрогены стимулируют рост аксонов нейронов и способствуют аксональной регенерации. Помимо этого известно, что у больных заболеванием Альцгеймера добавление тестостерона к терапии оказывает положительное влияние на пространственный и вербальный виды памяти. Таким образом, результаты данного исследования подтвердили существовавшее до этого предположение о наличии взаимосвязи между применением АДТ и повышенным риском развития болезни Альцгеймера. Должны ли мы предупреждать об этом больных РПЖ, находящихся на АДТ, или тех пациентов, которым планируется ее назначение? С одной стороны, ряд исследователей считают, что о ряде нежелательных явлений, связанных с терапией АДТ, в частности, о возможном снижении когнитивных способностей, нужно говорить уже сейчас. Так, например, по мнению проф. Gonzalez B (онкологический институт Рутджерс, Нью-Джерси) больной РПЖ перед назначением АДТ имеет право знать все возможные последствия проводимой терапии. Проф. Gonzalez B является главным

автором опубликованного недавно небольшого проспективного исследования [9]. По результатам его работы у больных РПЖ, получавших АДТ, чаще возникало снижение когнитивных способностей по сравнению с пациентами, основным методом лечения которых являлось оперативное вмешательство, или здоровыми мужчинами. С другой стороны, по мнению главного автора данного исследования проф. Nead KT на сегодняшний день этого делать не стоит. Несмотря на то, что в исследовании акцент был сделан именно на изучении взаимосвязи АДТ с конкретным заболеванием, а не с когнитивными нарушениями в общей своей совокупности, подобный разговор между врачом и пациентом возможен только в будущем. Для того чтобы он состоялся, необходимо проведение дополнительных проспективных исследований, которые подтвердили бы выявленную корреляцию. Как бы то ни было, несмотря на возникшие разногласия, касающиеся необходимости осведомления пациентов, оба исследователя сошлись в одном - исследование, опубликованное проф. Nead KT и соавторами, является первой работой, целенаправленно изучившей существование взаимосвязи между назначением АДТ и риском развития болезни Альцгеймера.

#### Литература:

1. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. *EAU Guidelines 2013*; p.1-154.
2. Payne H, Mason M. *Androgen deprivation therapy as adjuvant/neoadjuvant to radiotherapy for high-risk localised and locally advanced prostate cancer: recent developments.*

*Br J Cancer 2011*; 105: 1628-34.

3. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. *An update on androgen deprivation therapy for prostate cancer. Endocr Relat Cancer 2010*; 17: 305-15.

4. Yang J, Zhong F, Qiu J, et al. *Dissociation of event-based prospective memory and time-based prospective memory in patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy: a neuropsychological study. Eur J Cancer Care (Engl). 2015 Mar*; 24(2): 198-204.

5. Chao HH, Uchio E, Zhang S, et al. *Effects of androgen deprivation on brain function in prostate cancer patients - a prospective observational cohort analysis. BMC Cancer. 2012 Aug 27*; 12: 371.

6. Jamadar RJ, Winters MJ, Maki PM. *Cognitive changes associated with ADT: a review of the literature. Asian J Androl. 2012 Mar*; 14(2): 232-8.

7. Alibhai SM, Breunis H, Timilshina N, et al. *Impact of androgen-deprivation therapy on cognitive function in men with nonmetastatic prostate cancer. J Clin Oncol. 2010 Dec 1*; 28(34): 5030-7.

8. Nead KT, Gaskin G, Chester C, et al. *Androgen Deprivation Therapy and Future Alzheimer's Disease Risk. J Clin Oncol 2015*; Published online December 7, 2015, doi:10.1200/JCO.2015.63.6266.

9. Gonzalez B, Jim H, Booth-Jones M, et al. *Course and predictors of cognitive function in patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy: a controlled comparison. J Clin Oncol. 2015*; Published online May 11, 2015, doi:10.1200/JCO.2014.60.1963.

# КОМБИНАЦИЯ ИММУНОТЕРАПИИ И ПЕРВОЙ ЛИНИИ ХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО (результаты исследования TIME)

Муцин-1 (MUC1, CD227) является мембранным белком, синтезирующимся апикальной поверхностью эпителиальных клеток. Клетки более 80% карцином характеризуются высокой экспрессией MUC1, изменением профиля гликозилирования и потерей поляризации. С одной стороны, высокий уровень гликозилирования этого белка и повышенный уровень его экспрессии приводит к тому, что он образует на поверхности опухолевых клеток слой, который мешает проникновению, как правило, гидрофобных химиотерапевтических препаратов. С другой стороны, муциновый слой задерживает многочисленные факторы роста из окружающей клетку среды, что приводит к их концентрированию на поверхности клеток и ускорению созревания опухоли. Повышенная экспрессия MUC1 наблюдается при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), что делает муцин потенциальной мишенью для иммунотерапии. Препарат TG4010, разработанный французской биотехнологической компанией Transgene, представляет собой рекомбинантный модифицированный вирус Анкара (MVA), экспрессирующий как интерлейкин 2, так и ассоциированный с опухолью антиген MUC1. По результатам ранее проведенного рандомизированного двойного

слепого плацебо контролируемого исследования 2b/3 фазы TIME комбинация TG4010 с химиотерапевтическими препаратами была эффективной в терапии распространенного НМРЛ, а уровень трижды-позитивных CD16, CD56, CD69 лимфоцитов (Triple Positive Activated Lymphocytes, TrPAL) на момент начала лечения являлся потенциальным предиктором ответа на терапию TG4010 [1]. Показатель 6-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе больных НМРЛ, получавших исследуемый препарат в комбинации с химиотерапией первой линии (гемцитабин + цисплатин), составил 43,2% (95% CI 33,4–53,5), тогда как в контрольной группе, находящейся только на химиотерапии, он был 35,1% (95% CI 25,9–45,3). Предварительные положительные результаты исследования инициировали проведение его второй части, целью которой являлось подтверждение ранее полученных данных. Подробные результаты исследования были представлены на ASCO в этом году и опубликованы в журнале The Lancet [2, 3]. По аналогии с первой частью исследования, во второй части исследования TIME приняли участие больные метастатическим НМРЛ [4]. Все больные были старше 18 лет и не получали предшествующей терапии. У всех участников

исследования была выявлена экспрессия MUC1 по меньшей мере в 50% опухолевых клетках. Активирующей мутации EGFR не было. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в 2 группы, одна из которых (n=111) получала TG4010 в комбинации с первой линией химиотерапии, а вторая (n=111) – плацебо с химиотерапией. Исследуемый препарат вводился подкожно в дозе 108 БОЕ каждую неделю в течение 6 недель, а затем каждые 3 недели. Лечение продолжалось до появления признаков прогрессирования заболевания, развития непереносимой токсичности или при отказе пациента от проводимой терапии. Стратификация больных проводилась с учетом уровня трижды-позитивных лимфоцитов на момент начала лечения (< или > верхней границы нормы [ВГН]). Также во внимание принимались режим проводимой химиотерапии, гистологический вариант опухоли, статус пациента по шкале ECOG, терапия бевацизумабом. Оценка эффективности лечения проводилась каждые 6 недель. Основным критерием эффективности был показатель ВБП. Помимо этого оценивались прогностическая роль трижды-позитивных лимфоцитов, показатель общей выживаемости (ОВ), частота объективного ответа (ЧОО), продол-

жительность ответа и профиль токсичности исследуемого препарата. С 10 апреля 2012 г. по 12 сентября 2014 г. в исследование было включено в общей сложности 222 пациента. По результатам данного исследования показатели ВБП, ОВ, ЧОО и длительности ответа были выше в группе больных, получавших исследовательский препарат. Медиана ВБП в группе больных, находящихся на терапии TG4010, составила 5,9 мес. (95% CI 5,4–6,7), тогда как в группе больных, получавших плацебо, она была 5,1 мес. (4,2–5,9; HR 0,74 [95% CI 0,55–0,98]; p=0,019). При проведении подгруппового анализа оказалось, что разница в данных показателях является наиболее значимой в подгруппе больных НМРЛ, имеющих низкий уровень TrPAL на момент начала лечения. Показатель ВБП у этих больных (n=152) был значительно выше (HR=0,66 [95% CI 0,46–0,95], p=0,013) по сравнению с группой больных (n=70), находившихся на терапии TG4010 и имевших высокий уровень TrPAL (HR=0,97 [95% CI 0,55–1,73], p=0,463). Наиболее значимые результаты исследования по основным оцениваемым параметрам были представлены проф. Quoix E (руководитель отделения пульмонологии Университетской клиники Страсбурга, Франция) на Международной кон-

ференции по раку легкого (США) в сентябре 2015 г. и отражены в таблице 1 [5]. Нежелательные явления (НЯ) 1-2 степени, возникшие на месте подкожного введения препарата, были выявлены у 36 (33%) пациентов, получавших TG4010, и у 4 (4%) больных из контрольной группы. Серьезных НЯ на месте введения исследуемого препарата не зарегистрировано. В общей сложности у 4 (4%) больных, получавших TG4010 в комбинации с химиотерапией/бевацизумабом, были выявлены НЯ 3-4 степени. Среди них чаще встречались нейтропения 3-4 степени (29 [26%] и 13 [12%] соответственно в группе больных TG4010; 22 [21%] и 11 [10%] соответственно в контрольной группе), анемия 3 степени (12 [11%] и 16 [15%] соответственно) и усталость 3 степени (12 [11%] и 13 [12%] соответственно). Исследователи сделали вывод о том, что комбинация TG4010 с химиотерапевтическими режимами является эффективной в терапии больных НМРЛ, а исходный уровень TrPAL потенциально может играть роль фактора прогноза заболевания. С целью подтверждения полученных данных планируется проведение аналогичного исследования 3 фазы.

## Литература:

1. Quoix E, Ramlau R, Westeel V, et al. Therapeutic vaccination with TG4010 and first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a controlled phase 2B trial. *Lancet*. 2011 Nov; 12(12): 1125-1133.
2. Quoix E, Forget F, Papai-Szekely Z, et al. Results of the phase IIb part of TIME study evaluating TG4010 immunotherapy in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) patients receiving first line chemotherapy. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 3034).
3. Quoix E, Lena H, Losonczy G, et al. TG4010 immunotherapy and first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (TIME): results from the phase 2b part of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet*. Published Online December 22, 2015. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00483-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00483-0).
4. [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov), № NCT01383148.
5. Quoix E. TG4010 Immunotherapy plus Chemotherapy as First Line Treatment of Advanced NSCLC: Phase 2b Results. Presentation at the 16th World Conference on Lung Cancer.

Таблица 1. Результаты исследования TIME.

Подгруппа	Количество пациентов, n (TG4010/плацебо)	ВБП HR (95% CI)* P	ОВ HR (95% CI)* P	ЧОО, % (TG4010/плацебо)	Длительность ответа, недели (TG4010/плацебо)
Больные с низким уровнем TrPAL	147 (71/76)	0,66 (0,46-0,94) p=0,010	0,67 (0,46-0,98) p=0,018	39,4%/31,6%	41,4%/18,7%
Больные НМРЛ	196 (98/98)	0,69 (0,51-0,94) p=0,009	0,73 (0,52-1,01) p=0,030	39,8%/27,6%	40,9%/18,1%
Больные НМРЛ с низким уровнем TrPAL	127 (61/66)	0,59 (0,40-0,87) p=0,003	0,59 (0,39-0,91) p=0,007	39,3%/30,3%	43,1%/18,1%

# БЕВАЦИЗУМАБ В КОМБИНАЦИИ С ЦИСПЛАТИНОМ И ПЕМЕТРЕКСЕДОМ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕЗОТЕЛИОМОЙ ПЛЕВРЫ (РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ MAPS)

Злокачественная мезотелиома плевры (ЗМП) является агрессивным онкологическим заболеванием, в этиологии которого основную роль играют такие канцерогенные факторы окружающей среды, как асбест. На сегодняшний день прогноз в отношении данной патологии остается крайне неблагоприятным. Основными причинами этого являются как возрастной контингент больных ЗМП, которые ко времени диагно-

стики заболевания (60-70 лет) уже имеют сопутствующую патологию, ограничивающую объем лечения, так и особенности самой опухоли. К сожалению, хирургическое лечение (плеврэктомия и плевропневмонэктомия) проводится лишь у 7-10% больных, с 2-летней выживаемостью после таких операций – 10-35%. При невозможности выполнения хирургического лечения встает вопрос о проведении химиотерапии

с включением препаратов платины (цисплатин или карбоплатин) и пеметрекседа или гемцитабина (при оптимальном или минимальном объеме лечения соответственно). Как бы то ни было, терапевтическая активность данных препаратов остается крайне невысокой. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является мощным митогеном клеток ЗМП. В связи с этим существует предположение о том, что

терапия анти-VEGF препаратами может быть эффективной в лечении больных этим заболеванием. Целью открытого рандомизированного исследования III фазы MAPS (Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study) явилось установить, насколько эффективным будет проведение первой линии терапии бевацизумабом в комбинации со стандартной химиотерапией цисплатином и пеметрекседом у больных

ЗМП [1]. Результаты были опубликованы проф. Zalcman G и соавторами в журнале *Lancet* [2]. В исследовании приняли участие больные неоперабельной ЗМП в возрасте от 18 до 75 лет. Все пациенты ранее не получали специфическую противоопухолевую терапию и не являлись кандидатами на выполнение хирургического вмешательства в бу-

Начало на стр. 19

душем, имели статус по шкале ECOG 0-2. Ни у одного из больных не было в анамнезе клинически значимой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. У всех участников исследования был по меньшей мере один поддающийся оценке (выпот в плевральной полости) или измеряемый (узловое утолщение плевры) очаг по данным КТ. Ожидаемая продолжительность жизни больных составляла >12 мес. Критериями исключения для участия в исследовании являлись метастатическое поражение головного мозга, использование антиагрегантов (аспирин  $\geq 325$  мг в день, клопидогрел, тиклопидин или

дипиридамол), оральных антикоагулянтов (антагонисты витамина К) и низкомолекулярных гепаринов в лечебной дозе, а также применение нестероидных противовоспалительных препаратов.

Основным критерием эффективности была оценка общей выживаемости (ОВ). Помимо этого оценивался профиль токсичности препаратов. С 13 февраля 2008 г. по 5 января 2014 г. в исследование было включено в общей сложности 448 пациентов. Все больные были рандомизированы в соотношении 1:1 в 2 группы, первая из которых (n=223) получала пеметрексед (500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап), цисплатин (75 мг/м<sup>2</sup> в/в кап) и бевацизумаб (15 мг/кг в/в кап), а вторая (n=225) – только пеметрексед и цисплатин в

аналогичных дозах. Лечение проводилось каждые 3 недели и продолжалось максимально до 6 курсов. При появлении признаков прогрессирования заболевания или развитии непереносимой токсичности терапия прекращалась. При рандомизации учитывались особенности гистологического подтипа ЗМП (эпителиоидный, саркоматоидный или смешанный), статус больного по шкале ECOG (0-1 или 2), а также является ли пациент курильщиком или нет.

По результатам данного исследования показатель ОВ в группе больных, получавших пеметрексед, цисплатин и бевацизумаб, составил 18,8 мес. (95% CI 15,9–22,6), тогда как в группе, получавшей только пеметрексед с цисплатином, – 16,1 мес. (14,0–17,9;

HR 0,77 [0,62–0,95]; p=0,0167).

В общей сложности нежелательные явления 3-4 степени были зарегистрированы у 158 (71%) пациентов, получавших все 3 препарата, по сравнению с 139 (62%) больными в контрольной группе. У больных, находящихся на терапии пеметрекседом, цисплатином и бевацизумабом, чаще встречались гипертензия 3 и более степени (51 [23%]) и тромбозы (13 [6%]). Аналогичные нежелательные явления в группе больных, не получавших бевацизумаб, или вовсе не встречались (гипертензия), или наблюдались крайне редко – у 2 (1%) больных (тромбозы).

Исследователи сделали вывод о том, что добавление бевацизумаба к пеметрекседу и цисплатину может быть

одной из терапевтических опций в лечении ЗМП. Изученный режим обладал не только эффективностью, но и предсказуемым профилем токсичности. Вполне возможно, что он может стать новым стандартом терапии данной категории больных.

#### Литература:

1. *ClinicalTrials.gov*, № NCT00651456.
2. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. Published online December 21, 2015. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01238-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01238-6).

## ПОЧЕМУ БОЛЬНЫЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОТКАЗЫВАЮТСЯ ПРИНИМАТЬ УЧАСТИЕ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ?

По данным статистики на сегодняшний день число больных онкологическими заболеваниями, принимающих участие в клинических исследованиях, крайне низкое. Связано ли это с тем, что среди пациентов до сих пор бытует мнение, что в клинических исследованиях они являются «подопытными кроликами» и «никому до них нет никакого дела»? Или же что на первый план выходят коммерческие интересы фармацевтических компаний, ставящих перед собой цель «заработать на здоровье людей»? Подобными мифами о клинических исследованиях изобилует интернет. Периодически о «зверствах» врачей, ставящих опыты над себе подобными, можно прочесть в заголовках «желтой прессы» или услышать в передачах, рассчитанных на массового зрителя. Глазами большей части населения, чуть ли не легализованный Освенцим какой-то получается. В связи с этим неудивительно, что сегодня даже совершенно далекий от медицины человек может привести с десяток аргументов против участия в клинических исследованиях.

Какие же основные причины этого, помимо искаженной подачи действительности средствами массовой информации? По результатам двух исследований, опубликованных в конце декабря в *The Journal of Clinical Oncology*, одной из причин является отсутствие четкого представления о том, что такое клиническое исследование [1]. Вместе с тем, финансовые проблемы, которые ассоциируются с ними, являются вторым основным аргументом за то, что пациенты отказываются принимать в них участие [2].

Взяв за основу отсутствие у подавляющего большинства больных онкологическими заболеваниями специализированных знаний, усугубленное непрофессиональной подачей информации обществом, авторы первого исследования решили восполнить этот пробел. Ими была разработана специальная компьютерная программа, включающая в себя вводный теоретический видеокурс об участии больных в клинических исследованиях (Preparatory Education About Clinical Trials, PRE-ACT) [1]. Целью данной программы, организованной при поддержке Национального института рака США (National Cancer Institute, NCI), являлось соз-

дание у пациента четкого представления о том, что такое клинические исследования, а также преодоление у больных страхов для участия в них, навязанных обществом. Электронная информация, представленная больным в данной образовательной программе, сравнивалась с печатным вариантом аналогичной информации, разработанным NCI.

Критериями оценки обоих источников предоставления информации являлись глубина приобретенных знаний, отношение к клиническому исследованию до/после теоретического курса и готовность участвовать в нем.

С апреля 2010 г. по сентябрь 2012 г. в исследовании 3 фазы приняли участие 1255 больных онкологическими заболеваниями, которые были рандомизированы в соотношении 1:1 в 2 группы. Первая группа (n=623) получала информацию о том, что такое клиническое исследование, из компьютерного курса, тогда как вторая (n=632) – из источников, представленных NCI. До рандомизации все пациенты заполнили опросники, отражающие их первичное представление о клиническом исследовании.

По результатам данной работы оба способа предоставления информации расширили знания пациентов о том, что такое клинические исследования, и повлияли на формирование положительного отношения для участия в них (p<0,001). Как бы то ни было, больные, получившие информацию из компьютерного курса, продемонстрировали как большую глубину приобретенных знаний (p<0,001), так и меньшее предубеждение к клиническим исследованиям (p<0,001) по сравнению с контрольной группой. По завершению вводного курса пациенты в обеих группах выразили большую готовность участвовать в клинических исследованиях (p<0,001), с преобладающим числом больных, получивших информацию из компьютерного курса (p<0,09). Интересно, что способ подачи и объем представления информации NCI вызвал меньшее удовлетворение у участников исследования по сравнению с изучаемой компьютерной программой. Авторы работы сделали вывод о том, что теоретическая подготовка пациентов играет важную роль в принятии ими решения об участии в клиническом исследовании. Она не только расширяет их знания, но и форми-

рует представление о клиническом исследовании, что в конечном итоге приводит к тому, что в корне меняется к нему отношение. Несмотря на то, что оба способа подачи информации были эффективными, компьютерный курс продемонстрировал явное преимущество как в отношении глубины приобретенной информации, так и меньшего предубеждения к клиническим исследованиям после курса. В связи с тем, что из всего медицинского персонала медсестры проводят большую часть времени с больными онкологическими заболеваниями, авторы исследования планируют создание аналогичного теоретического курса для медсестер.

Помимо отсутствия у пациентов общих знаний о том, что такое клиническое исследование, авторы второй работы пришли к выводу, что финансовый аспект может играть одну из ключевых ролей, определяющих решение больного, участвовать ему в исследовании или нет [2]. Пациентам, принявшим участие в предыдущем исследовании, до получения каких-либо разъяснений о том, что такое клиническое исследование (PRE-ACT или NCI), было предложено оценить по 5-балльной шкале 3 вопроса, касающиеся материального аспекта. «Насколько финансово затратно для Вас получение медицинской помощи?» «Бойтесь ли Вы, что Ваша страховая компания не покроет Ваши расходы на участие в клиническом исследовании?» «Беспокоитесь ли Вы о том, что Вы не сможете самостоятельно покрыть расходы на участие в клиническом исследовании?» Полученные по 3 вопросам баллы суммировались. Чем выше был балл, тем больше беспокойства проявлял пациент о материальной составляющей перед принятием решения об участии в клиническом исследовании.

По результатам данной работы 1211 пациентов ответили хотя бы на 1 вопрос, касающийся финансового аспекта. Из них 326 (27%) больных были старше 65 лет, 702 (58%) пациента были женщинами и 290 (24%) имели среднее образование. На 4-5 баллов оценили свои потенциальные финансовые затраты на получение медицинской помощи 266 (22%) пациентов. Около 484 (40%) больных серьезным образом беспокоились, что их страховая компания не покроет их расходы на участие в клиническом исследовании и 363 (30%) участника

переживали о том, что они не смогут это сделать самостоятельно.

Независимо от возраста, расы, пола, образования, трудоустройства, чем выше был уровень озабоченности пациентом материальным аспектом, тем более негативно он был настроен на участие в клиническом исследовании (p<0,001). Более детального анализа, касающегося выявления подобной корреляции в зависимости от распространенности процесса или локализации опухоли, проведено не было.

Авторы исследования сделали вывод о том, что неизвестность материальных издержек, ассоциирующаяся с большинством пациентов с участием в клиническом исследовании, является одним из факторов, который может отрицательно повлиять на решение больного. Вполне возможно, что внеся определенную долю ясности в данный аспект, мы сможем изменить отношение пациентов к клиническим исследованиям.

Обе эти работы были выполнены в США. Маловероятно, что при прове-

дении их в какой-либо другой стране мира больные онкологическими заболеваниями назвали бы те же самые основные причины для отказа об участии в клиническом исследовании. Хотя с первой из причин, касающейся общей неосведомленности населения вкрупне с искаженной подачей информации, трудно ни согласиться. Разве не так!?

#### Литература:

1. Meropol N, Wong Y-N, Albrecht T, et al. Randomized trial of a web-based intervention to address barriers to clinical trials. *J Clin Oncol*. Published online before print December 23, 2015. doi:10.1200/JCO.2015.63.2257.
2. Wong Y-N, Schluchter M, Albrecht T, et al. Financial concerns about participation in clinical trials among patients with cancer. *J Clin Oncol*. Published online before print December 23, 2015. doi:10.1200/JCO.2015.63.2463.



**МОСКВА**  
14-15 апреля  
2016

## Конференция RUSSCO ОПУХОЛИ ЖКТ – КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

Место проведения:  
Гостиница Интерконтиненталь Москва Тверская  
(InterContinental Moscow Tverskaya),  
Конференц-зал «Родченко»,  
г. Москва, ул. Тверская, 22  
(ст.м. Тверская, Пушкинская, Чеховская).

rosoncweb.ru

# ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ, ИНДУЦИРОВАННАЯ ХИМИОТЕРАПИЕЙ

## Старая сказка о главном... или что-то новое?

Нейротоксичность была, есть, и, по-видимому, в ближайшее время останется одним из специфических осложнений системной противоопухолевой терапии. По результатам метаанализа, куда вошли данные 31 исследования, проведенного по поводу различных онкологических заболеваний, периферическую нейропатию испытывал 61% пациентов спустя месяц после окончания лечения, 60% и 30% больных – через 3 и 6 месяцев после лечения соответственно [1]. Периферическая нейропатия, индуцированная цитостатиками, является практически постоянным осложнением терапии рака молочной железы (РМЖ) [2,3]. Обусловленное химиотерапией поражение периферической, центральной и вегетативной нервной системы губительно сказывается не только на пациентах, но и на работе врачей. Значительное снижение качества жизни первых не позволяет вторым провести весь объем запланированного лечения в адекватных дозах [4]. Все это, в конечном счете, отражается на продолжительности жизни больных.

В связи с нерешенностью вопроса, касающегося ранней диагностики, профилактики и лечения нейротоксичности, количество исследований по этому осложнению не прекращается. Как уже говорилось в предыдущей заметке, в 2015 г. в Journal of Clinical Oncology были опубликованы два проведенных независимо друг от друга исследования, касающихся периферической нейропатии, индуцированной цитостатиками [5,6]. Результаты первого исследования были изложены в части I.

Инициацией проведения второго исследования послужили результаты ранее опубликованных работ, свидетельствующих о наличии взаимосвязи между различными видами болевого синдрома и изменениями в структуре и функционировании различных областей головного мозга [7-12]. Многочис-

ленных крупных исследований, изучивших подобную взаимосвязь между проявлениями периферической нейропатии и изменениями в головном мозге, проведено не было. Более того, по данной теме было опубликовано лишь одно исследование, сравнивающее выраженность периферической нейропатии у больных множественной миеломой с функциональными изменениями структур головного мозга [13]. Взаимосвязь между выраженностью периферической нейропатии и изменениями церебральной перфузии ранее не изучалась. На основании результатов вышеупомянутых исследований авторы второй работы предположили о возможности такой корреляции. Помимо этого, они исходили из собственного опыта, который заключался в оценке изменения церебральной перфузии и плотности серого вещества головного мозга у больных РМЖ после проведения химиотерапии [14-16].

Таким образом, целью проведения второго исследования явилось установить, существует ли взаимосвязь между периферической нейропатией и изменениями церебральной перфузии и плотностью серого вещества головного мозга у больных РМЖ, получавших химиотерапию по поводу своего заболевания [6].

В исследовании, проведенном университетом штата Индиана, приняли участие 45 больных РМЖ. Ни у одной пациентки не было данных за метастатический процесс. Всем больным было выполнено оперативное вмешательство с последующим назначением лечения исходя из рецепторного и HER2 статуса опухоли. У 8/45 (18%) пациенток на первом этапе лечения была проведена неoadъювантная химиотерапия. Специфическую противоопухолевую адъювантную химиотерапию с включением паклитаксела, доцетаксела, доксорубина или цисплатина получили 24 (53,3%) пациентки, тогда как 23

(46,7%) больным адъювантная химиотерапия не потребовалась.

С целью оценки церебральной перфузии всем пациенткам до начала терапии, а также через месяц от ее проведения и спустя 1 год после ее окончания выполнялась МРТ головного мозга. Плотность серого вещества головного мозга анализировалась в режиме T1-взвешенных спин-эхо изображений. Оценку периферической нейропатии проводили с использованием валидированного опросника (Functional Assessment of Cancer Therapy/ Gynecologic Oncology Group- Neurotoxicity, FACT-GOG-NTx).

По результатам данного исследования спустя 1 месяц лечения у больных, получавших химиотерапию, по данным МРТ была выявлена гиперперфузия в области обеих верхних лобных и угловых извилин, а также средней лобной извилины левого полушария головного мозга ( $p < 0,001$ ). Сравнение проводилось с пациентками, не получавшими химиотерапию. Выявленность периферической нейропатии коррелировала с повышенной перфузией. Интересно, что подобной корреляции выявлено не было при выполнении МРТ головного мозга спустя год после лечения. Наблюдавшиеся изменения в плотности серого вещества также были ассоциированы с проявлениями периферической нейропатии ( $p < 0,005$ ). Известно, что данные области перфузии головного мозга связаны с развитием болевого синдрома. На основании этого авторы предположили, что изменения, наблюдающиеся на МРТ спустя 1 месяц терапии, могли отражать острый болевой процесс, механизм развития которого кардинальным образом отличается от наблюдаемого при хроническом процессе.

Маловероятно, что результаты исследования найдут широкое применение в повседневной клинической деятельности. Тем не менее, исследователи предположили, что выявленная корреляция между

выраженностью периферической нейропатии и изменениями в плотности серого вещества головного мозга, так же как и церебральной перфузией, может быть потенциально значимой клинической находкой. Основной аргумент, который они привели в пользу значимости полученных результатов, был связан с тем, что в погоне за эффектом большинство пациентов утаивают от врачей информацию о развитии периферической нейропатии, индуцированной химиотерапией.

### Литература:

1. Seretny M, Currie GL, Sena ES, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain* 2014; 155: 2461-2470.
2. Han Y, Smith MT. Pathobiology of cancer chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). *Front Pharmacol* 2013; 4: 156.
3. Wickham R. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A review and implications for oncology nursing practice. *Clin J Oncol Nurs* 2007; 11: 361-376.
4. Argyriou AA, Bruna J, Marmiroli P, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): An update. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 82: 51-77.
5. Pachman D, Qin R, Seisler D, et al. Clinical course of oxaliplatin-induced neuropathy: results from the randomized phase III trial N08CB (Alliance). *J Clin Oncol*. Published online before print August 17, 2015. doi:10.1200/JCO.2014.58.8533.
6. Nudelman K, McDonald B, Wang Y, et al. Cerebral perfusion and gray matter changes associated with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Clin Oncol*. Published online before print November 2, 2015. doi:10.1200/JCO.2015.62.1276.
7. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray

matter density. *J Neurosci* 2004; 24: 10410-10415.

8. Burgmer M, Gaubitz M, Konrad C, et al. Decreased gray matter volumes in the cingulo-frontal cortex and the amygdala in patients with fibromyalgia. *Psychosom Med* 2009; 71: 566-573.

9. Gustin SM, Peck CC, Wilcox SL, et al. Different pain, different brain: Thalamic anatomy in neuropathic and non-neuropathic chronic pain syndromes. *J Neurosci* 2011; 31: 5956-5964.

10. Lin CS. Brain signature of chronic orofacial pain: A systematic review and meta-analysis on neuroimaging research of trigeminal neuropathic pain and temporomandibular joint disorders. *PLoS One* 2014; 9: e94300.

11. Mao CP, Zhang QL, Bao FX, et al. Decreased activation of cingulo-frontal-parietal cognitive/attention network during an attention-demanding task in patients with chronic low back pain. *Neuroradiology* 2014; 56: 903-912.

12. Schmidt-Wilcke T, Kairys A, Ichesco E, et al. Changes in clinical pain in fibromyalgia patients correlate with changes in brain activation in the cingulate cortex in a response inhibition task. *Pain Med* 2014; 15: 1346-1358.

13. Boland EG, Selvarajah D, Hunter M, et al. Central pain processing in chronic chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A functional magnetic resonance imaging study. *PLoS One* 2014; 9: e96474.

14. Holohan KN, Von Ah D, McDonald BC, et al. Neuroimaging, cancer, and cognition: State of the knowledge. *Semin Oncol Nurs* 2013; 29: 280-287.

15. McDonald BC, Conroy SK, Smith DJ, et al. Frontal gray matter reduction after breast cancer chemotherapy and association with executive symptoms: A replication and extension study. *Brain Behav Immun* 30 (suppl, 2013): S117-S125.

16. Nudelman KN, Wang Y, McDonald BC, et al. Altered cerebral blood flow one month after systemic chemotherapy for breast cancer: A prospective study using pulsed arterial spin labeling MRI perfusion. *PLoS One* 2014; 9: e96713.

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ АНДРОГЕНДЕПРИВАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ С ДОЦЕТАКСЕЛОМ ИЛИ БИСФОСФОНАТАМИ У БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ И МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

## (по результатам систематического обзора и метаанализа)

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из актуальных проблем современной онкоурологии. Повышенный интерес к данной патологии объясняется сохраняющимися высокими показателями заболеваемости и смертности от РПЖ во всем мире. На сегодняшний день в структуре онкологической заболеваемости у мужчин РПЖ занимает второе место, в структуре смертности от всех злокачественных новообразований – 5 место. По данным

статистики в 2012 г. было диагностировано 1,1 млн. новых случаев данного заболевания, что составило 15% от всей онкопатологии, выявленной у пациентов. В том же году было зарегистрировано 307 000 летальных исходов, связанных с РПЖ [1].

На протяжении десятилетий стандартом терапии как местно-распространенного, так и метастатического РПЖ являются хирургическая кастрация (двусторонняя орхиэк-

томия) или андрогендепривационная терапия (АДТ) агонистами или антагонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) [2]. Основная цель такого лечения – снижение концентрации тестостерона в сыворотке крови. Несмотря на проводимую терапию, у всех больных, имеющих диссеминированный процесс, и у большинства пациентов с местно-распространенным заболеванием с течением времени развивается прогрессирование болезни [3,4].

С целью улучшения показателей общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) проводятся многочисленные исследования, изучающие эффективность комбинации АДТ с терапией бисфосфонатами, цитотоксической химиотерапией, новыми гормональными препаратами, радиом-223. Одним из таких режимов экспериментальной терапии является комбинация доцетаксела с эстрамустином. Ее эффективность была

показана в 2 ключевых рандомизированных исследованиях, целью которых было улучшение показателей ОВ больных кастрационно-резистентным РПЖ, не отвечающих более на АДТ [5,6]. Положительные результаты данных исследований привели к одобрению регуляторными органами терапии доцетакселом у данной категории больных. Помимо этого, они инициировали

Продолжение на стр. 22

Начало на стр. 21

проведение большого числа рандомизированных исследований, в которых приняли участие больные метастатическим РПЖ или местнораспространенным РПЖ с высоким риском рецидива. В данных исследованиях пациенты вначале получали АДТ, а затем были рандомизированы в группы, продолжавшие получать только стандартную АДТ или комбинацию АДТ с доцетакселом (± другие препараты). На сегодняшний день становятся известными результаты некоторых из этих научных работ. Так, например, в исследованиях CHAARTED и STAMPEDE показатели ОВ у больных метастатическим РПЖ, получавших доцетаксел, значительно превосходили аналогичные показатели у больных, его не получавшего [7,8]. В то же время, по результатам исследования GETUG-15, имевшего схожий дизайн, подобного преимущества выявлено не было [9,10]. Небольшое число исследований с участием больных местнораспространенным РПЖ, получавших доцетаксел, показали выигрыш этих пациентов в отношении ВБП, но влияние на ОВ оставалось до конца не изученным. Бисфосфонаты являются необычным классом препаратов, продемонстрировавшим, в том числе, противоопухолевый эффект [11]. В рандомизированных исследованиях применение АДТ в комбинации с клондронатом, бисфосфонатом первого поколения, увеличивало время до прогрессирования заболевания у больных РПЖ, имеющих метастазы в кости. На основании результатов ряда исследований было высказано предположение о том, что бисфосфонаты должны увеличивать ОВ больных [12]. Бисфосфонаты 3-го поколения, в частности, золедронат, снижают риск развития костных осложнений (переломы) у больных с костными метастазами рака молочной железы и кастрационно-резистентным РПЖ [13]. Полученные результаты инициировали проведение рандомизированных исследований, целью которых было оценить преимущество терапии бисфосфонатами у больных метастатическим или местнораспространенным гормоночувствительным РПЖ, получающих АДТ.

Целью проведения данного метаанализа являлся систематический обзор всех крупных рандомизированных плацебо контролируемых исследований, изучавших эффективность комбинации АДТ с доцетакселом или бисфосфонатами у больных местнораспространенным и метастатическим гормоночувствительным РПЖ [14]. Для поиска необходимых для анализа исследований использовались базы данных MEDLINE, Embase, LILACS, а также Кокрановский центральный регистр контролируемых исследований. В каждой работе оценивалась эффективность терапии доцетакселом или бисфосфонатами (ОВ и ВБП). Сравнительная характеристика наиболее крупных исследований, вошедших в систематический обзор и метаанализ, представлена в таблицах 1 и 2. По результатам данного обзора и метаанализа было выявлено 5 крупных рандомизированных плацебо контролируемых исследований, куда вошли больные метастатическим

Таблица 1. Характеристика исследований с доцетакселом, включенных в систематический обзор и метаанализ.

Название	Даты проведения	Кол-во пациентов	Контрольный режим	Исследуемый режим	МО/М1	Медиана возраста (мин-макс)	8-10 баллов по шкале Глисона, %	ЕСОГ 0-1%	Медиана наблюдения (выживаемости)	Лечение после прогрессирования (только в контрольной группе)
GETUG-12 [15,16]	2002-2006	413	АДТ (гозерелин 10,8 мг каждые 3 мес., 3 г)	АДТ + доцетаксел (70 мг/м <sup>2</sup> , 4 курса) + эстрамустин	МО	63 (46-77)	42%	Неизвестно	7 лет (6 мес.)	Неизвестно
TAX 3501 [17]	2005-2007	228	АДТ (леупролид 22,5 мг каждые 3 мес., 18 мес.)	АДТ + доцетаксел (75 мг/м <sup>2</sup> , каждые 3 нед., 6 курсов)	МО	61,9	52%	Неизвестно	3 года (3 мес.)	Неизвестно
RTOG 0521 [18]	2005-2007	612	АДТ (агонист ЛГРГ + пероральный антиандроген + лучевая терапия)	АДТ + доцетаксел (75 мг/м <sup>2</sup> , каждые 3 нед., 6 курсов) + преднизон	МО	66	84%	Неизвестно	6 лет	Неизвестно
STAMPEDE (±доцетаксел) [8]	2005-2013	1776	АДТ (+ лучевая терапия для МО пациентов)	АДТ + доцетаксел (75 мг/м <sup>2</sup> , каждые 3 нед., 6 курсов) + преднизон	МО и М1	65 (40-82)	70%	99%	3 года (6 мес.)	40% получали доцетаксел (49% получали поддерживающую терапию)
STAMPEDE (+золедронат, ±доцетаксел) [8]	2005-2013	1186	АДТ (+лучевая терапия для МО пациентов) + золедронат (4 мг каждые 3-4 нед., 2 года)	АДТ (+лучевая терапия для МО пациентов) + золедронат (4 мг каждые 3-4 нед., 2 года) + доцетаксел (75 мг/м <sup>2</sup> , каждые 3 нед., 6 курсов)	МО и М1	66 (42-84)	71%	99%	3 года (6 мес.)	36% получали доцетаксел (45% получали поддерживающую терапию)
GETUG-15 [9,10]	2004-2008	385	АДТ (агонист ЛГРГ или хирургическая кастрация или комбинация андрогенная блокада)	АДТ + доцетаксел (75 мг/м <sup>2</sup> , каждые 3 нед., до 9 курсов)	М1	63,5 (57-70)	56%	100%	6 лет (11 мес.)	62% получали доцетаксел
CHAARTED [7]	2006-2012	790	АДТ (агонист или антагонист ЛГРГ) или хирургическая кастрация	АДТ + доцетаксел (75 мг/м <sup>2</sup> , каждые 3 нед., 6 курсов)	М1	64 (36-91)	61%	98%	2 года (5 мес.)	147/287 (51%) получали доцетаксел; 104/287 (36,2%) получали абиратерон или энзалутамид

РПЖ (М1), получавшие доцетаксел. В 3 исследованиях (CHAARTED, GETUG-15, STAMPEDE), включивших в себя данные о 2992/3206 (93%) больных, было показано, что введения доцетаксела увеличивают ОВ (HR 0,77; 95% CI [0,68-0,87]; p<0,0001). Абсолютное преимущество в 4-летней ОВ составило 9% (95% CI 5-14). Помимо этого введения доцетаксела увеличивали показатель ВБП (HR 0,64; 95% CI [0,58-0,70]; p<0,0001) с абсолютным преимуществом в 4-летней ВБП в 16% (95% CI 12-19). Авторами работы было выявлено 11 крупных исследований, куда вошли больные местнораспространенным (МО) РПЖ, получавшие доцетаксел. По результатам 3 из этих исследований (GETUG-12, RTOG 0521, STAMPEDE), включивших в себя 2121/3978 (53%) пациентов, введения доцетаксела не оказывали влияние на увеличение ОВ (HR 0,87; 95% CI [0,69-1,09]; p=0,218). В

то же время по результатам 4 из этих исследований (GETUG-12, RTOG 0521, STAMPEDE, TAX 3501), куда вошли 2348/3978 (59%) пациентов, введения доцетаксела увеличивали показатель ВБП (HR 0,70; 95% CI [0,61-0,81]; p<0,0001) с абсолютным преимуществом в 4-летней ВБП в 8% (95% CI 5-10). По результатам данного обзора и метаанализа было выявлено 7 крупных рандомизированных плацебо контролируемых исследований, куда вошли больные метастатическим РПЖ (М1), получавшие бисфосфонаты. По данным 3 из этих исследований, включивших 2740/3109 (88%) пациентов, введения бисфосфонатов увеличивают ОВ больных (HR 0,88 [0,79-0,98]; p=0,025) с абсолютным преимуществом в 4-летней ОВ в 5% (95% CI 1-8). Полученные данные были по большей части связаны с положительными результатами одного крупного исследования, изучавшего клондронат. Преимуществ

в ОВ больных, получавших золедронат, выявлено не было (HR 0,94 [0,83-1,07]; p=0,323). Авторами работы было выявлено 17 крупных исследований, куда вошли больные местнораспространенным (МО) РПЖ, получавшие бисфосфонаты. По данным 4 из этих исследований, включивших в себя 4079/6220 (66%) пациентов, введения золедроната или других бисфосфонатов не влияли на ОВ (HR 0,98 [0,82-1,16]; p=0,782 и HR 1,03 [0,89-1,18]; p=0,724 соответственно). Результаты по ВБП были крайне противоречивыми. Исследователями был сделан вывод о том, что комбинацию АДТ с доцетакселом следует считать стандартом терапии больных метастатическим гормонозависимым РПЖ. Для того, чтобы понять ее эффективность у больных местнораспространенным процессом, необходимо проведение дополнительных рандомизированных исследований. Преимущество комбинации АДТ с золедронатом

как при местнораспространенном, так и при метастатическом РПЖ весьма сомнительно.

**Литература:**

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase №11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
2. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL, et al. An update on androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: 305-15.
3. Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomized phase III trial. *Lancet* 2008; 373: 301-08.
4. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, et al. Final report of the Intergroup randomized study of combined androgen-deprivation therapy plus radiotherapy

Начало на стр. 22

versus androgen-deprivation therapy alone in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2143-50.

5. Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 242-45.

6. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513-20.

7. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 737-46.

8. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomized controlled trial. *Lancet* 2015; published online Dec 21. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01037-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01037-5).

9. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 149-58.

10. Gravis G, Boher JM, Joly F, et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel (D) versus ADT alone for hormone-naïve metastatic prostate cancer (PCa): long-term analysis of the GETUG-AFU 15 phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2015; 33 (suppl 7): abstr 140.

11. Montague R, Hart CA, George NJ, et al. Differential inhibition of invasion and proliferation by bisphosphonates: anti-metastatic potential of zoledronic acid in prostate cancer. *Eur Urol* 2004; 46: 389-402.

12. Dearnaley DP, Mason MD, Parmar MK, et al. Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer: long-term overall survival results from the MRC PR04 and PR05 randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2009; 10: 872-26.

13. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458-68.

14. Vale C, Burdett S, Rydzewska L, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localized or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol* 2015. Published Online December 21, 2015. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00489-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00489-1).

15. Fizazi K, Laplanche A, Lesaunier F, et al. Docetaxel-estradiol in localized high-risk prostate cancer: results of the French Genitourinary Tumor Group GETUG 12 phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2014; 32 (suppl): abstr 5005.

16. Fizazi K, Faivre L, Lesaunier F, et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localized prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 787-94.

17. Schweizer MT, Huang P, Kattan MW, Kibel AS, De Wit R, Sternberg CN, et al. Adjuvant leuprolide with or without docetaxel in patients with high-risk prostate cancer after radical prostatectomy (TAX-3501). *Cancer* 2013;

Таблица 2. Характеристика исследований с бисфосфонатами, включенных в систематический обзор и метаанализ.

Название	Даты проведения	Кол-во пациентов	Контрольный режим	Исследуемый режим	MO/M1	Медиана возраста (мин-макс)	8-10 баллов по шкале Глисона, %	ESOG 0-1%	Медиана наблюдения (выживаемости)	Лечение после прогрессирования (только в контрольной группе)
PRO4 [12]	1994-1997	508	Лучевая терапия и/или гормонотерапия + плацебо	Лучевая терапия и/или гормонотерапия + клондронат (520 мг x 4 р/д в день)	MO	69,5 (49-87)	Неизвестно	97%	12 лет	Неизвестно
RADAR [19]	2003-2007	1071	АДТ (леупролин 22,5 мг, 6 мес. или 18 мес.)	АДТ + золедронат (4 мг, каждые 3 мес., 18 мес.)	MO	68,8 (62,6-73,3)	35%	100%	7 лет (5 мес.)	Лечение было проведено у 78 мужчин, получивших короткую андрогенную супрессию, и у 61 мужчин – в группе длительной андрогенной супрессии
ZEUS [20]	2004-2007	1433	АДТ	АДТ + золедронат (4 мг, каждые 3 мес., до 4 лет)	MO	67 (44-87)	62%	100%	4 года (9 мес.)	Неизвестно
STAMPEDE (±золедронат) [8]	2005-2013	1777	АДТ (+ лучевая терапия для MO пациентов)	АДТ (+ лучевая терапия для MO пациентов) + золедронат (4 мг, каждые 3-4 нед., 2 года)	MO и M1	66 (41-82)	69%	99%	3 года (7 мес.)	40% получали доцетаксел (49% получали поддерживающую терапию)
STAMPEDE (+доцетаксел, ±золедронат) [8]	2005-2013	1185	АДТ (+лучевая терапия для MO пациентов) + доцетаксел (75 мг/м2, каждые 3 нед., 6 курсов)	АДТ (+лучевая терапия для MO пациентов) + доцетаксел (75 мг/м2, каждые 3 нед., 6 курсов) + золедронат (4 мг, каждые 3-4 нед., 2 года)	MO и M1	66 (40-84)	73%	99%	3 года (7 мес.)	14% получали доцетаксел (41% получали поддерживающую терапию)
PRO5 [12]	1994-1998	311	Лучевая терапия и/или гормонотерапия + плацебо	Лучевая терапия и/или гормонотерапия + клондронат (520 мг x 4 р/д)	M1	71 (47-88)	Неизвестно	94%	11 лет (6 мес.)	55 больных получали лучевую терапию, 40 больных получали гормонотерапию
CALGB90202 [21]	2004-2012	645	Хирургическая кастрация, АДТ (+ плацебо)	Хирургическая кастрация, АДТ + золедронат (4 мг, каждые 4 нед.)	M1	66,3 (60-73)	58%	97%	2 года	49% пациентам из группы золедроната и 51% больных из группы плацебо продолжена терапия золедронатом

119: 3610-18.

18. Sandler HM, Hu C, Rosenthal SA, et al. A phase III protocol of androgen suppression (AS) and 3DCRT/IMRT versus AS and 3DCRT/IMRT followed by chemotherapy (CT) with docetaxel and prednisone for localized, high-risk prostate cancer (RTOG 0521). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2015; 33 (suppl): abstr LBA5022.

19. Denham JW, Joseph D, Lamb DS, et al. Short-term androgen suppression and radiotherapy versus intermediate-term androgen suppression and radiotherapy, with or without zoledronic acid, in men with locally advanced prostate cancer

(TROG 03.04 RADAR): an open-label, randomised, phase 3 factorial trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1076-89.

20. Wirth M, Tammela T, Cicalese V, et al. Prevention of bone metastases in patients with high-risk nonmetastatic prostate cancer treated with zoledronic acid: efficacy and safety results of the Zometa European Study (ZEUS). *Eur Urol* 2015; 67: 482-91.

21. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, et al. Efficacy and safety of zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (Alliance). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2013; 13 (suppl 6): abstr 27.

Газета  
Российского общества  
клинической онкологии

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

Издается 1 раз в месяц.  
Выпуск 1.2016 – тираж  
4000 экз. Заказ 2500.

Распространяется  
бесплатно.

При перепечатке материалов  
необходимо получить  
разрешение редакции.