

РАК ЛЕГКОГО

C. 9

ОПУХОЛИ ЖКТ

C. 14

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

C.17

РАК
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ

C. 21

МЕЛАНОМА.
САРКОМЫ

C.25



R U S S C O

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Официальная газета общества | Выпуск 10-11 • 2016

В ОНКОЛОГИИ ПРОИСХОДИТ ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕВОЛЮЦИЯ

Накануне юбилейного, XX Российского онкологического конгресса Председатель Российского общества клинической онкологии, профессор Сергей Алексеевич Тюляндин рассказал о достижениях и проблемах отечественной онкологии



- Сергей Алексеевич, Российский онкологический конгресс проводится в двадцатый раз. А как все началось?

Идея возникла в 1997 г., когда состоялась конференция по химиотерапии злокачественных опухолей, собравшая менее 200 человек. Ежегодный формат оказался очень удачным. В умах профессионального сообщества закрепилось, что в ноябре надо собираться в Москве для обсуждения важнейших вопросов нашей специальности. С каждым годом процесс набирал обороты. Стало ясно, что проблемы лекарственной терапии

опухолей нельзя обсуждать в отрыве от других видов лечения – хирургического, лучевого, паллиативного. Вторая или третья конференция стала мультидисциплинарной и получила название Российского онкологического конгресса. Первые 14 лет его организовывали четыре человека - руководитель отделения клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина (РОНЦ) Август Михайлович Гарин, ведущий научный сотрудник отделения клинической фармакологии РОНЦ Марина Борисовна Стенина,

старший лаборант Наталья Сидорова и ваш покорный слуга. Затем организация конгрессов перешла под эгиду Общества онкологов-химиотерапевтов, которое с 2014 г. называется Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO). Сейчас оно насчитывает 1600 членов и имеет более 50 региональных отделений. Пришли новые люди, которые привнесли новые идеи. За последние годы конгресс вырос как по числу участников (на прошлогоднем конгрессе их было около 4 тыс.), так и по числу проводимых заседаний. Последние три года программный комитет конгресса возглавляет Дмитрий Александрович Носов. Мне кажется, у конгресса интересная программа, позволяющая обмениваться опытом, внедрять новые интерактивные формы общения, дискуссии и т.д. Мы будем развивать этот процесс. Наш конгресс - живой организм, привлекающий новые силы, новые идеи, новых людей. Каждое региональное отделение может подать заявку на проведение конференции или мастер-класса по интересующей тематике в своем регионе (например, рак почки, рак легкого и т.д.). Формируется бригада, которая туда выезжает. Мы стремимся, чтобы среди докладчиков также

были местные специалисты, которые представили свои клинические случаи. За прошедший год мы провели 87 таких мероприятий по всей стране.

- Чем отличаются конгрессы RUSSCO от конгрессов Американского общества клинической онкологии (ASCO) и Европейского общества медицинской онкологии (ESMO)?

В США и Европе проводятся научные конгрессы, и мы не можем с ними конкурировать. Мы делаем упор на образовательные программы. Наша задача – сообщить коллегам, что случилось за прошедший год в мировой онкологии, что мы можем использовать в практической работе. Они из первых уст могут услышать о том, что происходило на американском и европейском конгрессах, поскольку мы приглашаем к себе с докладами ведущих онкологов мира. Как развивается онкология в других странах? Чего нам ждать в ближайшие годы? Как решаются в мире общие для всех нас проблемы, такие как недофинансирование, дефицит кадров или недоступность современных методов лечения?

В RUSSCO создан Комитет молодых ученых. Чем он занимается?

Проводится ежегодный конкурс работ молодых ученых, а в программе конгресса предусматривается молодежная сессия. Кроме того, налажено взаимодействие с молодежными комитетами других онкологических обществ. В частности, удалось договориться с ESMO о выделении квот по грантам для молодых российских исследователей. К сожалению, наши врачи малоактивны, мы плохо вписываемся мировую онкологию.

- Помимо RUSSCO, существует Ассоциация онкологов России (АОР), которая также проводит свои съезды. Нет ли тут дублирования?

Поскольку я вхожу в правление обеих организаций, то могу обозначить

отличия. АОР собирает свои съезды раз в четыре года. На них обсуждаются преимущественно организационные вопросы. Например, в России на сегодняшний день нет национальной программы противораковой борьбы. Программа «Онкология», которая решала вопросы перевооружения онкологической службы страны, закончилась в 2015 г. Между тем, по мере увеличения продолжительности жизни злокачественные опухоли выходят на первое место среди причин смертности. Недавно Россия подписала на сессии ООН соглашение о сокращении смертности от неинфекционных заболеваний на 15% к 2025 г. Для достижения поставленной цели нужен план, которого у нас пока нет. За последний год смертность от онкологических заболеваний у нас выросла. АОР взаимодействует с Минздравом, с законодателями.

- Как междисциплинарный характер онкологии отражается на программе Российских онкологических конгрессов?

Успех лечения в онкологии зависит от слаженной работы специалистов разных направлений - морфологов, молекулярных патологов, рентгенологов и радиологов, УЗИ-диагностов. Хирургический метод остается важнейшим. Необходимо взаимодействие с хирургами, лучевыми терапевтами и другими специалистами. Все сессии нашего конгресса построены так, что в них участвуют разные специалисты. Но прогресс в лечении злокачественных новообразований во многом определяется лекарственными препаратами. Сейчас зарегистрирован новый класс противоопухолевых иммунологических препаратов, но мы ведь глубоко не изучали иммунологию, не знаем механизмы их действия, которые определяют спектр побочных эффектов. Необходимо такое лечение, после которого больной сохранил бы трудоспособность. Онкология должна не только вылечить, но и вернуть в общество. Если же речь идет о молодых людях, то лечение должно быть направлено на сохранении их фертильности.

- Как решаются вопросы доступности современных методов лечения?

Общество должно понимать, что современная терапия стоит дорого. Как рационально расходовать ограниченные средства? Кому назначать дорогостоящие препараты? Тем больным, у кого есть шанс получить наиболь-

XX РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

4 255

человек предварительно
прошли регистрацию

90

научных заседаний
и симпозиумов

Крупнейшая выставка
фармацевтических
компаний в онкологии

500

лекторов

3

совместные сессии
с международными обществами

5-е издание
Практических рекомендаций
по лечению злокачественных
новообразований RUSSCO
в качестве материалов
конгресса

30

иностраных
докладчиков

150

докладов
на постерной сессии

Продолжение на стр. 2



5 ЛЕТ RUSSCO: ТОРЖЕСТВЕННОЕ СОБРАНИЕ ЧЛЕНОВ ОБЩЕСТВА

17 ноября, 14:10 - 16:50
зал №4 Крокус-Экспо

Напитки и закуски будут сервированы.

Начало на стр. 7

ший эффект. Статья Конституции РФ, гарантирующая всем гражданам бесплатную медицинскую помощь, входит в противоречие с реальностью. При существующем финансовом обеспечении дорогие методы лечения невозможны. Вопрос стандартов лечения завис, он не решается. Если просчитать стандарты, то для их реализации потребуется многократное увеличение бюджета, поэтому сегодня стандарты не являются у нас законодательными документами, а носят рекомендательный характер.

- Что вы предлагаете: повысить тарифы на лечение (что в нынешней экономической ситуации проблематично), заставить фармкомпанию снизить цены на свои препараты (аналогично тому, как были снижены цены на антиретровирусные препараты для лечения ВИЧ), или перейти на дженерики?

Что касается дженериков, то их применение помогло бы существенно удешевить лечение. К сожалению, соотношение цены и качества в случае дженериков не всегда оптимально. Лишь незначительная часть наших производств перешла на стандарты GMP (Good Manufacturing Practice). А препараты, выпущенные вне рамок GMP, могут быть небезопасны для здоровья. Вопрос в том, какую часть ответственности берет на себя государство. Совместно с Минздравом нами запущена программа разделения рисков в ряде пилотных регионов, где будет определена модель взаимодействия государства и производителей фармпрепаратов. Например, государство оплачивает первые 3-4 курса химиотерапии, а последующие курсы оплачивает фармкомпания, или наоборот.

Заставить компании снизить цены на свою продукцию не всегда возможно. Ведь большая часть их прибыли идет на разработку новых лекарственных средств (R&D). Но есть большой задел, связанный с включением в список жизненно-важных лекарственных препаратов (ЖВЛП). Мне непонятно, по каким критериям происходит включение или невключение того или иного препарат в этот список. Считаю, что должны включаться те препараты, которые выгодны государству, потому что оно может извлечь экономическую выгоду в результате их эффективности. Государство должно определить ту цену, которая делает использование

лекарства выгодным, и на основании полученных цифр разговаривать с фармкомпанией. Если удастся прийти к компромиссу, препарат включается в список, что значительно увеличивает рынок его сбыта. Это непростой процесс, но такой подход работает во многих странах. Таким образом, сделав процесс прозрачным, можно избежать конфликта интересов.

- Раз уж вы затронули данную проблему, то поделитесь опытом ее решения. Насколько мне известно, в RUSSCO существует этический комитет.

Во-первых, любой докладчик должен в начале своего выступления раскрыть источники финансирования своей работы. Во-вторых, если доклад окажется ангажированным, то в следующий раз возможности выступить на нашем конгрессе у такого человека не будет. У нас работает не этический комитет, а третейский суд из 5 человек, который решает спорные вопросы. Например, RUSSCO ежегодно обновляет рекомендации по лекарственной терапии злокачественных опухолей, куда включаются препараты, зарегистрированные в России до 1 июля текущего года. Недавно мы столкнулись с вопросом, можно ли включить препарат, который был зарегистрирован 11 июля. Мы обратились в третейский суд, который большинством голосов (4:1) разрешил это сделать.

У нас имеются четкие и прозрачные правила взаимоотношений с фарминдустрией. Мы получаем доход от проведения сателлитных симпозиумов и выставок во время конгрессов, а также взносы и пожертвования фармкомпаний на проведение клинических исследований. К сожалению, государство научные исследования в области онкологии не финансирует. Эти средства дали нам возможность провести молекулярно-генетическое тестирование у 12 тыс. больных раком молочной железы и 4 тыс. больных раком легкого. Полученные результаты были опубликованы в виде двух статей в престижных международных журналах. Совместно с компанией AstraZeneca проведено наблюдательное исследование по определению мутации BRCA при раке яичников. Появляются новые диагностические методы определения мутаций других генов и их комбинаций. Какая мутация является клинически значимой? Совместно с компанией

«Яндекс» разработан алгоритм анализа данных секвенирования генома BRCA.

- Когда секвенирование генома и определение микро-РНК станет у нас рутинной? Когда будут введены стандарты и госфинансирование генетических тестов?

Такие тесты надо проводить у практически здоровых людей, имеющих высокий риск возникновения злокачественных опухолей. Это и есть настоящий скрининг и ранняя диагностика. Сейчас появились таргетные препараты, которые воздействуют на определенную мишень в опухоли. Их применение оправдано лишь у тех больных, у которых данная мишень (например, мутация определенного гена) имеется. Назначение их влепую не только не приводит к повышению выживаемости, но связано с удорожанием лечения и повышением его токсичности. К сожалению, молекулярно-генетическое тестирование не входит в программу госгарантий.

- Удалось ли добиться включения химиотерапии в перечень высокотехнологической помощи?

К сожалению, не удалось. В Москве потолок тарифа на проведение курса химиотерапии при раке молочной железы составляет 24 тыс. руб., а при других нозологиях он еще меньше. Это не имеет никакого отношения к реальной стоимости лечения. Дело в том, что Московское правительство закупает препараты для своих больниц самостоятельно, и включает в тариф только расходы на зарплату медперсонала и рутинное обследование. А федеральные центры, включая РОНЦ, вынуждены лечить больных по этому тарифу. Получается, мы работаем в убыток, и выгоднее вообще не лечить больного, если только он не участвует в клинических испытаниях (КИ) нового препарата.

- Что дает врачу и больному участие в клиническом испытании?

Клинические испытания – это доступ к новым лекарственным препаратам, заставляют врача учиться, а больной бесплатно получает высококачественное лечение.

- Если не попадает в группу плацебо...

Плацебо-контролируемых КИ, когда больной получает только плацебо, в онкологии практически нет. По

крайней мере, я в них не участвую. Государству выгодно проведение КИ, поскольку они позволяют экономить средства на лечение больных. Тут важен экономический аспект: врачи и медсестры, участвующие в КИ, получают дополнительный заработок. Именно проведение КИ позволило сохранить многие коллективы в 1990-е гг. К сожалению, сейчас число проводимых в России КИ снижается.

- С чем это связано?

Во-первых, с непрозрачной и бюрократической процедурой одобрения. Во-вторых, участвующие в КИ больные, исключаются из программы ОМС. А ведь компания-спонсор платит только за дополнительную работу, а рутинные исследования не оплачивает. Ряд КИ в нашей стране вообще невозможен, например, противорвотных препаратов при проведении химиотерапии. Казалось бы, чем хуже у нас экономическая ситуация, тем больше государство должно быть заинтересовано в КИ.

- Почему же это не происходит?

Из-за несовершенства закона о лекарственных средствах, который содержит массу ограничений на проведение КИ. Например, невозможно провести национальные КИ. С другой стороны, клинические испытания диссертационных работ, никак законом не регулируются, участвующие в них больные не имеют страховки и зачастую не дают информированного согласия.

- По вашим словам, в России треть ставок онкологов и лучевых терапевтов вакантны, а среди патоморфологов – две трети. Какие пути повышения престижа специальности Вы видите?

К сожалению, кадровый голод обостряется, в том числе из-за низких зарплат, трудных условий работы и огромных нагрузок. Онколог принимает за смену до 60 человек. В регионах не хватает хирургов-онкологов и, особенно, анестезиологов. Онкологическая служба не развивается, строительство новых онкоцентров не ведется, а число больных увеличивается. Во-первых, потому что растет заболеваемость. Во-вторых, лечить стали лучше, больные стали дольше жить. Некоторые из них стали воистину «золотыми», получив по 30-50 курсов химиотерапии. Морфологи очень важны для постановки правильного диагноза. Мы устраиваем для них мастер-классы. Молекулярная диагностика требует огромных инвестиций, но самое сложное – научить людей, подготовить грамотных специалистов. У нас в стране молекулярно-генетические исследования проводятся более чем в 20 лабораториях. Дважды в год мы собираем лабораторное сообщество. В онкологии происходит технологическая революция, и с каждым годом наше отставание от развитых стран увеличивается.

- Как осуществляется сотрудничество RUSSCO с фондом «Сколково»? Принесло ли оно какие-то практические результаты?

Биомедицинский кластер фонда «Сколково» – один из немногих институтов, который пытается что-то

сделать, запустить процесс использования новых технологий в медицине. Мы участвуем в экспертизе проектов, проводим совместные сессии и конкурсы на лучшие проекты в области диагностики и лечения онкологических заболеваний. Мы также ведем общие образовательные программы. В прошлом году провели курс по методологии проведения КИ новых лекарственных средств, а в будущем году планируется большой курс на эту же тему с участием ASCO, RUSSCO и фонда «Сколково». Вскоре в РОНЦ должны начаться КИ I фазы нового противоопухолевого препарата, разработанного компанией-резидентом Сколково «Терама».

- В программе конгресса – пациентские сессии. Как вы работаете с пациентскими организациями?

Мы пытаемся наладить с ними контакт. Это сложная работа, поскольку имеются взаимные претензии. Больные не всегда довольны врачами, но врачи тоже недовольны вылеченными больными, которые скрывают свое заболевание. А ведь их поддержка была бы важна для других больных, помогла бы развеять стереотипы о раке как фатальном заболевании. На Западе пациентские организации – мощная политическая сила, лоббирующая интересы онкобольных. Мы тоже пытаемся разбудить наших больных. Ведь онкологический больной есть в каждой семье. Но пока нас плохо слышат на всех уровнях.

- В журнале «Новый мир» в 2002 г. было опубликовано замечательное эссе Татьяны Чередниченко (умершей от рака легкого в 2003 г.) «Онкология как модель», где есть такие строки: «Рискну предположить, что онкология воспроизводит в обмирщенной культуре то, что традиционно называлось “страх Божий”: безусловный ограничитель самоубийственной свободы притязаний. [...] Поразительно: кроме нее, пожалуй, нет другой области прогресса, плотно интегрированной в рынок, в которой неуклонно изгнаны бы искушения алчной политики, пустопорожнего пиара, виртуальных стоимостей. [...] То есть: профессиональная специфика онкологии, связанная с осознанием масштабов угрозы, заключенной в самом человеке, даже рынок делает моральным. Кодексы онкологии содержат образцы для социальной практики, столкнувшейся с тяжелыми проблемами. А также для современного распознавания таких проблем». Согласны ли Вы с такой оценкой? Моделью чего (или для чего или кого) является российская онкология сегодня?

К онкологическому больному нужно относиться как к человеку, попавшему в беду. К сожалению, наша онкологическая служба к этому не готова. Расстояние от автостоянки до приемного покоя составляет от 100 до 150 метров, а подъехать ближе иногда невозможно. Такие, казалось бы, мелочи, имеют большое значение. Атмосфера лечебных учреждений должна быть комфортной для больного и его родственников. Они нуждаются в помощи, в том числе психологической. Но онкопсихологов катастрофически не хватает.

КАК ИЗМЕНИЛАСЬ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2015?

Несколько недель назад Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена представил анализ заболеваемости населения территорий России злокачественными новообразованиями в 2015 г. Есть ли изменения в статистике за год?

В 2015 г. в Российской Федерации впервые в жизни выявлено 589 341 случай злокачественных новообразований (в том числе 270 046 и 319 335 у пациентов мужского и женского пола соответственно).

Прирост данного показателя по сравнению с 2014 г. составил 4,0%. На конец 2015 г. в территориальных онкологических учреждениях России состояли на учете 3 404 237 пациентов (2014 г. - 3 291 035). Совокупный показатель распространенности составил 2 329,8 на 100 000 населения.

Диагноз злокачественного новообразования был подтвержден морфологически в 90,4% случаев (2005 г. - 80,7%), наиболее низкий удельный вес морфологической верификации диагноза наблюдается при опухолях поджелудочной железы (55,8%), печени (58,1%), трахеи, бронхов, легкого (74,0%), почки (81,9%), костей и суставов хрящей (84,3%).

Распределение впервые выявленных злокачественных новообразований по стадиям: I стадия - 27,5%, II - 26,2%, III - 20,1%, IV - 20,4% (в 2005 г. - 23,3%).

Ведущими локализациями в общей (оба пола) структуре онкологи-

ческой заболеваемости являются: кожа (12,5%, с меланомой - 14,2%), молочная железа (11,4%), трахея, бронхи, легкое (10,2%), ободочная кишка (6,6%), предстательная железа (6,6%), желудок (6,4%), прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус (4,9%), лимфатическая и кровеносная ткань (4,7%), тело матки (4,1%), почка (3,9%), поджелудочная железа (3,0%), шейка матки (2,8%), мочевой пузырь (2,7%), яичник (2,4%).

Первые места в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России распределены следующим образом: опухоли трахеи, бронхов, легкого (17,8%), предстательной железы (14,4%), кожи (10,0%, с меланомой - 11,4%), желудка (7,9%), ободочной кишки (6,1%). Значителен удельный вес злокачественных новообразований прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса (5,3%), лимфатической и кровеносной ткани (4,8%), почки (4,6%), мочевого пузыря (4,6%), поджелудочной железы (3,3%), гортани (2,4%). Значимую по удельному весу группу у мужчин формируют злокачественные опухоли органов мочеполовой системы, составляя 24,4% всех злокачественных новообразований.

Рак молочной железы (20,9%) является ведущей онкологической патологией у женского населения, далее следуют новообразования кожи (14,6%, с меланомой - 16,5%), тела матки (7,7%), ободочной кишки (7,1%), желудка (5,2%), шейки матки (5,2%), прямой кишки, ректосиг-

моидного соединения, ануса (4,6%), лимфатической и кровеносной ткани (4,6%), яичника (4,4%), трахеи, бронхов, легкого (3,8%). Таким образом, наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости женщин имеют злокачественные новообразования органов репродуктивной системы (38,9%), при этом опухоли половых органов составляют 18,0% всех злокачественных новообразований у женщин.

Удельный вес злокачественных новообразований органов пищеварения у женщин (23,4%) ниже аналогичного показателя (31,1%) у мужчин.

Каждая пятая злокачественная опухоль, диагностируемая у мужчин (21,4%), локализуется в органах дыхания, у женщин доля этих опухолей почти в 5 раз ниже (4,2%). Максимальное число заболеваний приходится на возрастную группу 65-69 года (16,1%): у мужчин - 18,4%, у женщин - 14,3%.

Различия в возрастной структуре заболеваемости мужского и женского населения проявляются отчетливо после 30 лет. Удельный вес злокачественных новообразований в возрасте 30-49 лет в группе заболевших женщин (13,5%) выше, чем в группе заболевших мужчин (7,9%). В возрастной группе 60 лет и старше диагностируются 68,6% случаев заболевания в мужской и 64,1% в женской популяциях.

Доля злокачественных новообразований у детей (0-14 лет) среди заболевших мужского пола составляет 0,62% (1 684 случая), среди заболев-

ших женского пола - 0,47% (1 500 случаев). Доля злокачественных новообразований у детей (0-17 лет) среди заболевших мужского пола составляет 0,72% (1 955 случаев), среди заболевших женского пола - 0,56% (1 779 случаев). Удельный вес злокачественных новообразований у подростков (15-19 лет) составляет 0,19% (1 116 случаев).

У всех заболевших в возрасте до 30 лет наиболее часто развиваются гемобласты (31,0%), злокачественные опухоли головного мозга и других отделов нервной системы (10,6%), щитовидной железы (7,2%), шейки матки (6,9%), кожи с меланомой (5,9%), яичника (3,8%), соединительной и других мягких тканей (3,2%), костей и суставных хрящей (3,4%).

В возрастной группе 30-59 лет наибольший удельный вес имеют злокачественные новообразования молочной железы (15,7%), трахеи, бронхов, легкого (9,7%), кожи с меланомой (10,0%), шейки матки (5,9%), тела матки (5,3%), желудка (5,2%), кровеносной и лимфатической ткани (5,1%), почки (4,7%), ободочной кишки (4,7%).

В структуре заболеваемости лиц пожилого возраста (60 лет и старше) преобладают опухоли кожи с меланомой (16,4%), трахеи, бронхов, легкого (10,8%), молочной железы (9,5%), ободочной кишки (7,7%), желудка (7,2%).

Удельный вес гемобластозов в структуре заболеваемости лиц молодого возраста (0-29 лет) выше у мужчин (37,2%), чем у женщин

(26,3%), что связано прежде всего с высокой частотой встречаемости у молодых женщин злокачественных опухолей шейки матки (12,2%), щитовидной железы (10,4%), яичника (6,7%), молочной железы (6,9%).

Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями мужчин в возрасте 30-59 лет принципиально отличается от структуры заболеваемости женщин того же возраста. У мужчин доминируют новообразования трахеи, бронхов, легкого (18,8%), кожи с меланомой (9,9%), желудка (7,9%), почки (7,9%), лимфатической и кровеносной ткани (6,2%). У женщин - опухоли молочной железы (27,1%), кожи с меланомой (10,2%), шейки (10,2%) и тела (9,2%) матки.

В возрастной группе 60 лет и старше у мужчин доминируют опухоли предстательной железы (18,3%), трахеи, бронхов, легкого (17,8%), кожи с меланомой (12,3%); у женщин - опухоли кожи с меланомой (20,2%), молочной железы (18,0%), ободочной кишки (8,7%), тела матки (7,0%).

Удельный вес новообразований желудка (8,1% у мужчин и 6,3% у женщин) определяет их значимость в старшей возрастной группе.

Источник: Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) - М.: МНИ-ОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, - 2017. - илл. - 250 с. ISBN 978-5-85502-227-8

РИСК РАЗВИТИЯ ОЖИРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ – ЧТО ИЗМЕНИЛОСЬ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 20 ЛЕТ?

Результаты популяционного исследования, проведенного в США

Развитие ожирения у больных злокачественными новообразованиями традиционно ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Целью авторов популяционного исследования, опубликованного 25 июля в онлайн-версии журнала The Journal of Clinical Oncology, было сравнение частоты развития ожирения у больных злокачественными новообразованиями и здоровых людей в США за последние 20 лет.

В общей сложности в данной работе приняли участие 538 969 человек в возрасте от 18 до 85 лет. Под ожирением подразумевался индекс массы тела ≥ 30 кг/м² для участников исследования неазиатского происхождения и $\geq 27,5$ кг/м² – для азиатов. Из 32 447 больных со злокачественными новообразованиями чаще всего встречались пациенты с раком молочной железы (n=6948), раком предстательной железы (n=3984) и колоректаль-

ным раком (n=2546). По результатам данного исследования с 1997 по 2014 гг. ежегодная частота развития ожирения увеличилась с 22,4% до 31,7% в группе участников со злокачественными новообразованиями и с 20,9% до 29,5% – в группе здоровых людей (p<0,001). На протяжении всего периода времени ожирение чаще всего было диагностировано у больных злокачественными новообразованиями, чем у здоровых участников исследования (p<0,001). За прошедшие 20 лет ежегодная частота развития ожирения увеличилась на 3,1% и 3,7% у больных колоректальным раком (женского и мужского пола соответственно), 3,0% у больных раком молочной железы и 2,1% у больных раком предстательной железы (p<0,001). При проведении подгруппового анализа оказалось, что частота ожирения больше всего возросла в группе больных колоректальным раком и раком молоч-

ной железы, а также чернокожих пациентов нелатиноамериканского происхождения.

На основании полученных результатов авторы исследования пришли к выводу, что за период с 1997 по 2014 гг. частота развития ожирения значительно возросла у больных злокачественными новообразованиями по сравнению со здоровым населением. Самый высокий риск развития ожирения был диагностирован у больных колоректальным раком и раком молочной железы, а также чернокожих пациентов нелатиноамериканского происхождения.

Источник: Greenlee H, Shi Z, Sardo Molmenti C, et al. Trends in obesity prevalence in adults with a history of cancer: results from the US National Health Interview Survey, 1997 to 2014. J Clin Oncol; published online before print July 25, 2016, doi:10.1200/JCO.2016.66.4391.

Национальная программа общества клинической онкологии
**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА
ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

WWW.CANCERGENOME.RU

ПОКАЗАТЕЛИ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ У ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ В ЕВРОПЕЙСКИХ СТРАНАХ (результаты популяционно-наблюдательного исследования eurocare-5)

Диагностика и лечение злокачественных новообразований у подростков и молодых взрослых традиционно представляли определенную сложность в онкологии. До сих пор в мире нет единого мнения о том, кого относить к данной категории больных: возраст на момент постановки диагноза варьирует в пределах 15-24 лет или 15-29 лет. По данным европейского исследования EUROCARE показатели общей выживаемости (ОВ) подростков и молодых взрослых (в возрасте 15-24 лет) были значительно ниже, чем аналогичные показатели у детей (в возрасте 0-14 лет), а некоторое улучшение данных показателей в 2000-2002 гг. было более чем скромным [1]. При сравнении ОВ изучаемой возрастной группы (15-29 лет) со взрослыми оказалось, что в первой группе она была значительно выше в отношении большинства злокачественных новообразований [2]. Причины низкой ОВ подростков и молодых взрослых могут быть связаны как с отсутствием или недостаточным числом клинических исследований, в которых они принимали бы участие, так и с отсутствием стандартов специализированного лечения, особенностями биологии опухоли, особенностями фармакокинетики препаратов и длительным промежутком времени, проходящим от момента диагностики заболевания до лечения [3-7]. В то время как при постановке диагноза и организации лечебного процесса

данной возрастной категории больных необходимо привлечение знаний и умений детских и взрослых онкологов, зачастую врачи относятся к ним не с должным вниманием [8]. В настоящее время во многих странах проводится политика, целью которой является улучшение показателей ОВ данной категории больных [8-9]. Целью настоящего исследования (EUROCARE-5) было сравнение показателей 5-летней ОВ подростков и молодых взрослых (15-39 лет), имеющих злокачественные новообразования, с детьми (0-14 лет) и взрослыми (40-69 лет). Возраст подростков и молодых взрослых был выбран исходя из последнего определения, данного этой возрастной категории больных Национальным институтом рака США [10]. В исследование вошли больные, у которых злокачественное новообразование было выявлено в период с 2000 по 2007 гг. Для достижения данной цели был выполнен анализ популяционных раковых регистров 27 стран Европы [11, 12]. В общей сложности было проанализировано 56 505 диагнозов злокачественных новообразований у детей, 312 483 – у подростков и молодых взрослых и 3 567 383 – у взрослых. Независимо от вида злокачественного новообразования показатель 5-летней ОВ составил 76% (95% ДИ 75,3-76,8) у детей и 79% (95% ДИ 78,9-79,3) у подростков и молодых взрослых. Полученный результат не зависел от пола ребенка, но был выше у подростков и молодых взрослых женского пола. Такие злокачественные новообразования,

как лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, герминогенные опухоли, меланома, рак щитовидной железы, рак молочной железы, чаще встречались у подростков и молодых взрослых (179 322/312 483 [57%]), чем у детей (8305/56 505 [15%]). У подростков и молодых взрослых женского пола чаще встречались такие новообразования, как меланома кожи и рак щитовидной железы. В этой же группе были выше показатели ОВ у больных острым миелоидным лейкозом, лимфомой Ходжкина, неходжкинскими лимфомами, новообразованиями центральной нервной системы, саркомами мягких тканей, меланомой, раком щитовидной железы, раком молочной железы, опухолями головы и шеи, раком легких и раком гортани. Напротив, у подростков и молодых взрослых мужского пола были выше показатели ОВ у больных злокачественными новообразованиями мочеполовой системы, в т.ч. герминогенными опухолями. Разницы в ОВ при наличии других видов злокачественных новообразований выявлено не было. При сравнении показателя 5-летней ОВ в зависимости от возраста больных оказалось, что у подростков и молодых взрослых он увеличился с 79% (95% ДИ 78,1-80,5) в 1999-2002 гг. до 82% (81,1-83,3) в 2005-2007 гг., ($p < 0,0001$), тогда как у детей – с 76% (74,7-77,1) до 79% (77,2-79,4) соответственно ($p < 0,0001$). Показатели ОВ значительно увеличились в обеих возрастных группах у больных острым лимфоидным лейкозом ($p < 0,0001$) и неходжкинскими лимфомами ($p < 0,0001$ у подростков и

молодых взрослых, $p = 0,023$ у детей). Помимо этого, показатели ОВ значительно увеличились у подростков и молодых взрослых, имеющих злокачественные новообразования центральной нервной системы ($p = 0,0046$), астроцитомы ($p = 0,040$) и меланомы ($p < 0,0001$). В то же время у подростков и взрослых, имеющих острый лимфоидный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, лимфому Ходжкина, неходжкинские лимфомы, астроцитому, саркому Юинга, рабдомиосаркому, ОВ была значительно хуже, чем у детей ($p < 0,0001$). Аналогичные результаты были получены в отношении остеосаркомы ($p = 0,011$). Таким образом, несмотря на улучшение показателей ОВ в целом, авторами исследования были выявлены значительно более низкие показатели ОВ у подростков и молодых взрослых в отношении 8 видов злокачественных новообразований. Вполне возможно, что предпринятые меры смогут в ближайшее время восполнить данный пробел.

Литература

Gatta G, Zigon G, Capocaccia R, et al. *Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995-2002*. Eur J Cancer 2009; 45: 992-05.
 Bleyer A, O'Leary M, Barr R, et al. *Cancer epidemiology in older adolescents and young adults 15 to 29 years of age, including SEER incidence and survival: 1975-2000*. National Cancer Institute report No: 06-5767. Bethesda, MD: US National Cancer Institute, 2006.
 Ofran Y, Rowe JM. *Acute myeloid leukemia in adolescents and young adults:*

challenging aspects. Acta Haematol 2014; 132: 292-97.
 Wood WA, Lee SJ. *Malignant hematologic diseases in adolescents and young adults*. Blood 2011; 117: 5803-15.
 Wilhelm M, Dirksen U, Bielack SS, et al. *ENCCA WP17-WP7 consensus paper on teenagers and young adults (TYA) with bone sarcomas*. Ann Oncol 2014; 25: 1500-05.
 Ferrari A, Bisogno G, Meazza C, et al. *The challenge of access to care for soft tissue sarcomas bridging pediatric and adulthood: the Italian pediatric oncology view*. Expert Rev Anticancer Ther 2012; 12: 243-54.
 Bisogno G, Compostella A, Ferrari A, et al. *Rhabdomyosarcoma in adolescents: a report from the AIEOP Soft Tissue Sarcoma Committee*. Cancer 2012; 118: 821-27.
 Stark D, Brugieres L, Dirksen U, et al. *Teenagers and young adults with cancer in Europe: from national programmes to a European integrated coordinated project*. Eur J Cancer Care 2015; 25: 419-27.
 Barr R, Eden T. *International working group on adolescent/teenage and young adult oncology*. Pediat Blood Cancer 2008; 50 (suppl 5): 1089.
 US Department of Health And Human Services, US National Institutes of Health, US National Cancer Institute, Adolescent and Young Adult Oncology Progress Report Group. *Closing the gap: research and care imperatives for adolescents and young adults with cancers*. 2006.
 EUROCARE-5. *Conclusions of the MAC roundtable «Key determinants of inequalities in cancer survival across Europe»*, 2015.
 Trama A, Botta L, Foschi R, et al. *Survival of European adolescents and young adults diagnosed with cancer in 2000-07: population-based data from EUROCARE-5*. Lancet Oncol 2016; 17: 896-906.

58 КОНГРЕСС АМЕРИКАНСКОГО ОБЩЕСТВА РАДИОЛОГИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ ФАКТИЧЕСКИЙ ОБЪЕМ ПРОВЕДЕНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В РАЗВИВАЮЩИХСЯ СТРАНАХ

Несмотря на то, что около 50% больных злокачественными новообразованиями в развивающихся странах необходимо проведение лучевой терапии, получают ее не более половины пациентов. Данные результаты были представлены проф. Rosenblatt и соавторами на 58 конгрессе Американского общества радиологической онкологии (ASTRO). Ими были проанализированы 9 стран со средним уровнем дохода на душу населения. Целью исследования было определение числа больных, нуждающихся в проведении лучевой терапии, и фактического числа пациентов, кому она проводится. По результатам их работы оказалось, что от 18% до 82% пациентам, которым назначена лучевая терапия, она не проводится. Данный анализ является первой научной работой, в которой был оценен уровень проведения лучевой терапии в развивающихся странах. В исследование были включены следующие страны: Коста-Рика, Гана, Малайзия, Филиппины, Румыния, Сербия, Словения, Тунис и Уругвай.

Для каждой страны был определен оптимальный и реальный (фактический) объем проведения лучевой терапии. Под оптимальным объемом лучевой терапии понималось число больных с впервые выявленным злокачественным новообразованием, которым было показано проведение лучевой терапии. При расчете фактического объема проведения лучевой терапии число больных с впервые выявленным злокачественным новообразованием, которым была проведена лучевая терапия, делили на общее число больных, у которых в этом году было выявлено злокачественное новообразование. По результатам данного исследования лучевая терапия была показана около 52% больным злокачественными новообразованиями в этих странах. Наиболее низким показателем был в Коста-Рике (47%), наиболее высоким – в Тунисе (56%). Причинами такой разницы являлась частота развития тех или иных новообразований в этих странах. Медиана фактического объема проведения лучевой терапии составила

не более половины оптимального объема. Последнее позволило предположить, что лишь около 50% больных в развивающихся странах, которым необходимо проведение лучевой терапии, ее получают. Наиболее низкие показатели были в Гане (9%) и на Филиппинах (10,3%), тогда как самые высокие – в Тунисе (46%)

Таблица 1

Страна	Число больных с впервые выявленным злокачественным новообразованием, 2012 г.	Оптимальный объем лучевой терапии, %	Фактический объем лучевой терапии, %	Неудовлетворенная потребность*, %
Коста-Рика	8 900	47	35	25,5
Гана	15 800	51	9	82,3
Малайзия	37 400	53	28	47
Филиппины	98 200	53	10,3	80,5
Румыния	78 800	52	22	57,6
Сербия	42 200	52	23,8	54
Словения	11 500	48	31	35,4
Тунис	12 200	56	46	18
Уругвай	13 357	52	37	29

* Неудовлетворенная потребность = [(оптимальный объем лучевой терапии – фактический объем лучевой терапии) / оптимальный объем лучевой терапии] × 100

и Уругвае (37%). Разница между оптимальным и фактическим объемом лучевой терапии была самой маленькой в Тунисе (10%). Наиболее значимой она была в Гане (около 43%). Показатель, отражающий отсутствие проведения лучевой терапии при наличии показаний для ее проведения (неудовлетворенная потребность), был самым высоким в Гане и на Филиппинах (82,3% и 80,5% соответственно). Наиболее низким – в Коста-Рике и Тунисе (25,5% и 18% соответственно). Результаты представлены в таблице 1. По результатам проведенного ис-

следования авторы пришли к выводу о том, что уровень оптимального объема лучевой терапии в развивающихся странах сопоставим с развитыми странами. Тем не менее, фактический объем лучевой терапии в странах со средним уровнем дохода был значительно ниже оптимального. Одной из причин подобной разницы является малодоступность данного метода терапии. **Источник:** веб-сайт ASCO. Rosenblatt E, Fidarova E, Zubizarreta E, et al. *Radiation therapy utilization in middle-income countries*. October 1, 2016 Volume 96, Issue 2, Supplement, page S37.

РЕЗУЛЬТАТЫ КРУПНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ, ПРЕДСТАВЛЕННЫЕ НА КОНГРЕССЕ ESMO 2016



СРАВНЕНИЕ ПЕМБРОЛИЗУМАБА С ПЛАЦЕБО В ЛЕЧЕНИИ PD-L1 ПОЗИТИВНЫХ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Известно, что терапия пембролизумабом (гуманизованное моноклональное антитело, блокирующее взаимодействие между рецептором PD-1 и PD-L1/PD-L2 лигандами) эффективна у PD-L1 позитивных больных распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ).

Авторы одной из работ, представленных на конгрессе ESMO в Копенгагене, провели открытое клиническое исследование 3 фазы, в котором приняли участие 305 больных PD-L1 позитивным распространенным НМРЛ, ранее не получавших лечение. У всех пациентов

была выявлена экспрессия PD-L1 как минимум в 50% злокачественных клеток. Ни у одного участника исследования не было выявлено активирующей мутации гена рецептора эпидермального фактора роста или транслокации гена киназы анапластической лимфомы. Больные были рандомизированы на 2 группы, одна из которых получала пембролизумаб (200 мг каждые 3 недели), а вторая – режим химиотерапии на основе платины, выбранный на усмотрение исследователя. В случае прогрессирования заболевания возможен был переход пациентов из группы хи-

миотерапии в группу пембролизумаба. Основным критерием эффективности была выживаемость без прогрессирования (ВБП). Помимо этого оценивали общую выживаемость (ОВ), частоту объективного ответа (ЧОО) и профиль безопасности проводимого лечения. По результатам данного исследования медиана ВБП составила 10,3 мес. (95% ДИ 6,7 – не достигнута) в группе пембролизумаба и 6,0 мес. (95% ДИ 4,2-6,2) в группе химиотерапии (ОР 0,50; 95% ДИ 0,37-0,68; $p < 0,001$). Показатель 6-месячной ОВ составил 80,2% в группе пембролизумаба и 72,4% в группе

химиотерапии (ОР 0,60; 95% ДИ 0,41-0,89; $p = 0,005$). Показатель ЧОО был выше в группе больных, получавших пембролизумаб (44,8% и 27,8% соответственно). Аналогичным образом более высокой была медиана длительности ответа (не достигнута [1,9-14,5 мес.] и 6,3 мес. [2,1-12,6+]). Независимо от степени тяжести нежелательные явления реже встречались в группе пембролизумаба (73,4% и 90,0% больных соответственно). Нежелательные явления 3-5 степени встречались у 26,6% и 53,3% пациентов соответственно.

Таким образом, терапия пемброли-

зумабом у PD-L1 позитивных больных распространенным НМРЛ способствовала значительному увеличению ВБП и ОВ пациентов и сопровождалась меньшим спектром нежелательных явлений, чем цисплатин-содержащий режим химиотерапии.

Источник: Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *The New England Journal of Medicine*; October 9, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774.

СРАВНЕНИЕ АТЕЗОЛИЗУМАБА С ДОЦЕТАКСЕЛОМ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО, РАНЕЕ ПОЛУЧАВШИХ ТЕРАПИЮ (предварительные результаты клинического исследования 3 фазы ОАК)

Атезолизумаб представляет собой моноклональное антитело, специфичное к белку PD-L1 и препятствующее его взаимодействию с рецепторами PD-1 и B7.1. Преимущество терапии атезолизумабом над доцетакселом было показано в клиническом исследовании 2 фазы POPLAR. Авторы настоящей работы представили предварительные результаты клинического исследования 3 фазы ОАК, в котором сравнили атезолизумаб с доцетакселом у больных метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ).

В общей сложности в исследовании приняли участие 1225 больных НМРЛ, ранее получавших лечение по поводу своего заболевания. Все

пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы, одна из которых находилась на терапии атезолизумабом (1200 мг в/в, каждые 3 недели), а вторая – доцетакселом (75 мг/м² в/в, каждые 3 недели). При рандомизации больных учитывались уровень экспрессии PD-L1, объем предшествующей химиотерапии (1 или 2 линии), данные гистологического заключения. Основным критерием эффективности была общая выживаемость (ОВ) во всей популяции больных, а также ОВ у PD-L1 позитивных пациентов (ТС1/2/3 или IC1/2/3). Помимо этого оценивались выживаемость без прогрессирования (ВБП), частота объективного ответа (ЧОО), длительность

ответа и профиль безопасности режимов. Предварительный анализ по эффективности препаратов был сделан, когда в исследование было включено 850 пациентов. Медиана возраста больных составила 64 года, 61% участников были мужчинами, 25% пациентам было проведено 2 линии терапии. У четверти (26%) больных был выявлен плоскоклеточный рак. Более половины (67%) участников были курильщиками, ECOG0 был у 37% пациентов. Показатель ОВ оказался выше в группе больных, получавших атезолизумаб, чем доцетаксел. Преимущество было выявлено как во всей популяции больных (ОР 0,73; $p = 0,0003$), так и у PD-L1 позитив-

ных пациентов (ОР 0,74; $p = 0,0102$). Данный результат не зависел от уровня экспрессии PD-L1 и наблюдался у PD-L1-негативных больных (ТС0 и IC0). Значительное преимущество было выявлено у участников с высоким уровнем экспрессии PD-L1 (ТС3 или IC3). Преимущество в ОВ не зависело от данных гистологического заключения. Во всей популяции больных показатель ВБП составил 2,8 мес. в группе атезолизумаба и 4,0 мес. в группе доцетаксела. Показатель ЧОО был 13,6% и 13,4% соответственно, а длительность ответа – 16,3 мес. и 6,2 мес. соответственно. Нежелательные явления 3-4 степени были зарегистрированы у 15% больных, получавших атезолизумаб, и 43%

пациентов, находившихся на терапии доцетакселом. Летальный исход был зарегистрирован у 1 пациента, получавшего доцетаксел. Таким образом, терапия атезолизумабом способствовала значительному увеличению ОВ больных НМРЛ. Полученный результат не зависел от PD-L1-статуса и гистологии. Исследуемый режим имел приемлемый профиль токсичности.

Источник: Barlesi F, Park K, Ciardiello F, et al. Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC. 2016 ESMO Annual Meeting. Abstract for LBA44_PR.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РИБОЦИКЛИБА В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ГОРМОНОПОЗИТИВНЫМ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Применение ингибиторов циклин-зависимых киназ 4/6 (CDK 4/6) может препятствовать развитию резистентности к гормональной терапии у больных распространенным раком молочной железы (РМЖ). Авторы одного из исследований, представленных на конгрессе ESMO в Копенгагене, оценили эффективность и безопасность терапии селективным ингибитором CDK4/6 рибоциклибом в данной группе пациентов. В проведенном ими рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 3 фазы приняли уча-

стие 668 больных гормоночувствительным HER2-негативным распространенным РМЖ, находившихся в постменопаузе. Все участники исследования ранее не получали терапию по поводу метастатического процесса. Пациентки были рандомизированы на 2 группы, одна из которых находилась на терапии рибоциклибом (600 мг в день в течение 3 недель, 1 неделя перерыв) в комбинации с летрозолом (2,5 мг в день), а вторая – плацебо в комбинации с летрозолом. Основным критерием эффективности был показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП).

Помимо этого оценивали общую выживаемость (ОВ), частоту объективного ответа (ЧОО) и профиль безопасности проводимого лечения. По результатам данного исследования медиана ВБП была значительно выше в группе больных, получавших рибоциклиб, чем плацебо (ОР 0,56; 95% ДИ 0,43-0,72). Медиана наблюдения составила 15,3 мес. Через 18 мес. показатель ВБП составил 63,0% (95% ДИ 54,6-70,3) в группе рибоциклиба и 42,2% (95% ДИ 34,8-49,5) в группе плацебо. Показатель ЧОО

был 52,7% и 37,1% соответственно ($p < 0,001$). Среди нежелательных явлений 3-4 степени, зарегистрированных более чем у 10% больных в каждой группе, встречались нейтропения (59,3% в группе рибоциклиба и 0,9% в группе плацебо) и лейкопения (21,0% и 0,6% соответственно). В связи с развитием нежелательных явлений лечение было прекращено у 7,5% и 2,1% больных соответственно. Таким образом, в отличие от монотерапии летрозолом комбинация рибоциклиба с летрозолом спо-

собствовала значительному увеличению ВБП у гормоночувствительных HER2-негативных больных распространенным РМЖ, ранее не получавших лечение по поводу метастатического процесса. Исследуемый режим обладал большей степенью миелотоксичности.

Источник: Hortobagyi G, Stemmer S, Burris H, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *The New England Journal of Medicine*; October 8, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1609709.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ФУЛВЕСТРАНТОМ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (результаты клинического исследования 3 фазы FALCON)

Фулвестрант (Фазлодекс) является конкурирующим антагонистом рецепторов эстрогена. По уровню аффинности сопоставим с эстрадиолом. Препарат блокирует трофическое действие эстрогенов, не проявляя собственной эстрогеноподобной активности. Механизм действия связан с подавлением активности и деградацией рецепторов эстрогена. Введение фулвестранта способствует значительному увеличению выживаемости без прогрессирова-

ния (ВБП) больных гормоночувствительным распространенным раком молочной железы (РМЖ). Такие результаты были представлены проф. Matthew Ellis (США) на конгрессе ESMO в Копенгагене. В проведенном им рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании 3 фазы (FALCON) приняли участие 462 больных неоперабельным местно-распространенным или метастатическим эстроген-чувствительным РМЖ. Опухоли всех пациенток

были HER2-негативными. Ни у одной из участниц исследования ранее не проводилась гормональная терапия. Больные были рандомизированы на 2 группы, одна из которых ($n=230$) получала фулвестрант (500 мг в/м 1, 14, 28 дни, с последующим введением каждые 28 дней), а вторая ($n=232$) – анастрозол (1 мг ежедневно, длительно). Помимо этого, возможно было назначение химиотерапии. При медиане наблюдения 25 месяцев медиана ВБП в группе больных,

получавших фулвестрант, была 16,6 месяца, тогда как в группе, находившейся на терапии анастрозолом, – 13,8 месяца ($p=0,048$). При проведении подгруппового анализа показатель ВБП у больных, не имевших метастатического поражения печени или легких на момент начала лечения, составил 22,3 мес. и 13,8 мес. соответственно. Качество жизни пациенток было сопоставимо между сравниваемыми группами. Среди нежелательных явлений чаще всего встречались артралгия (16,7% в

группе фулвестранта и 10,3% в группе анастрозола) и приливы (11,4% и 10,3% соответственно). Таким образом, терапия фулвестрантом у больных неоперабельным местно-распространенным или метастатическим эстроген-чувствительным HER2-негативным РМЖ, ранее не получавших гормональное лечение, способствовала увеличению ВБП пациенток.

Источник: Ellis M, et al. ESMO 2016. Abstract LBA14_PR.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ НИРАПАРИБОМ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ С ПЛАТИНОЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ РЕЦИДИВОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Известно, что нирапариб, таблетированный ингибитор PARP1 и PARP2, является эффективным в лечении больных раком яичников. Авторы настоящего исследования оценили эффективность и безопасность поддерживающей терапии нирапарибом у больных с платиночувствительным рецидивом рака яичников. С этой целью они провели рандомизированное двойное слепое исследование 3 фазы, в котором все участницы были разделены в зависимости

от наличия или отсутствия у них наследственных мутаций гена BRCA (когорты 1) и вида наследственных мутаций гена BRCA (когорты 2). Помимо этого все пациентки были рандомизированы в соотношении 2:1 на 2 группы, одна из которых получала нирапариб (300 мг \times 1 р/д), а вторая – плацебо. Основным критерием эффективности была выживаемость без прогрессирования (ВБП). В общей сложности в исследование были включены 553 больных: 203 пациентки вошли в когорту 1 (из них

138 участниц получали нирапариб и 65 – плацебо) и 350 – в когорту 2 (из них 234 участницы получали нирапариб и 116 – плацебо). По результатам данного исследования медиана ВБП была более высокой в группе больных, получавших нирапариб, чем плацебо. В когорте 1 этот показатель составил 21,0 и 5,5 мес. соответственно (ОР 0,27; 95% ДИ 0,17-0,41). В когорте 2 у больных с дефицитом в гомологичной рекомбинантной системе репарации (HRD) он составил 12,9 и 3,8 мес. соответственно (ОР

0,38; 95% ДИ 0,24-0,59), а у всех пациенток в когорте 2 – 9,3 и 3,9 мес. соответственно (ОР 0,45; 95% ДИ 0,34-0,61; $p < 0,001$). Среди нежелательных явлений 3-4 степени в группе нирапариба чаще всего встречались тромбоцитопения (33,8%), анемия (25,3%) и нейтропения (19,6%). При их купировании потребовалась редукция дозы препарата. Таким образом, медиана ВБП оказалась более высокой у больных раком яичников с платиночувствительным рецидивом заболевания, получав-

ших нирапариб. Результат не зависел от наличия или отсутствия наследственных мутаций гена BRCA или статуса HRD. Прием нирапариба сопровождался развитием гематологической токсичности средней степени тяжести.

Источник: Mirza M, Monk B, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *The New England Journal of Medicine*; October 8, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1611310.

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ СУНИТИНИБОМ У БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПОЧКИ, ИМЕЮЩИХ ВЫСОКИЙ РИСК РЕЦИДИВА ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕННОЙ НЕФРЭКТОМИИ

Известно, что сунитиниб, ингибитор фактора роста эндотелия сосудов, является эффективным в лечении больных метастатическим почечно-клеточным раком. Авторы исследования S-TRAC оценили эффективность и безопасность терапии сунитинибом у больных местно-распространенным раком почки, имеющих высокий риск рецидива заболевания после выполненной нефрэктомии (T3, T4, T любое N1-2). В общей сложности в этом рандомизированном двойном слепом исследовании 3 фазы приняли участие

615 больных местно-распространенным светлоклеточным раком почки, имеющих высокий риск рецидива заболевания. Все пациенты были рандомизированы на 2 группы, одна из которых получала сунитиниб (50 мг в день), а вторая – плацебо. Терапия продолжалась в течение 1 года (4 недели приема препарата с последующим перерывом в 2 недели) или до рецидива заболевания, появления признаков непереносимой токсичности или отказа пациента от участия в исследовании. Основным критерием эффективности была безрецидивная выживаемость

(БРВ). Помимо этого оценивали общую выживаемость (ОВ) и профиль безопасности препарата. По результатам данного исследования медиана БРВ составила 6,8 лет (95% ДИ 5,8 – не достигнут) в группе сунитиниба и 5,6 лет (95% ДИ 3,8-6,6) в группе плацебо (ОР 0,76; 95% ДИ 0,59-0,98; $p=0,03$). На момент среза данных показатель ОВ не был представлен. В связи с развитием тех или иных нежелательных явлений редукция дозы препарата была выполнена у 34,3% больных, находившихся на терапии сунитинибом, и 2% больных, получавших плацебо.

Перерывы в лечении были у 46,4% и 13,2% пациентов соответственно; лечение прекращено у 28,1% и 5,6% больных соответственно. Нежелательные явления 3-4 степени чаще встречались в группе больных, получавших сунитиниб (3 степень – у 48,4% больных, 4 степень – у 12,1% больных), чем плацебо (15,8% и 3,6% соответственно). Частота серьезных нежелательных явлений была приблизительно одинаковой между сравниваемыми группами (21,9% в группе сунитиниба и 17,1% в группе плацебо). Ни одного случая летального исхода, связанного с приемом

препарата, зарегистрировано не было. Таким образом, медиана БРВ у больных местно-распространенным светлоклеточным раком почки, имеющих высокий риск рецидива заболевания после выполненной нефрэктомии, была значительно выше в группе сунитиниба, чем плацебо.

Источник: Ravaud A, Motzer R, Pandha H, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *The New England Journal of Medicine*; October 10, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1611406.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ НИВОЛУМАБОМ У БОЛЬНЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ, ИМЕЮЩИХ ПЛАТИНОРЕФРАКТЕРНЫЙ РЕЦИДИВ ЗАБОЛЕВАНИЯ

На сегодняшний день прогноз заболевания больных плоскоклеточным раком головы и шеи, имеющих платинорефрактерный рецидив заболевания, остается неблагоприятным, а терапевтические возможности – ограниченными. Авторы одного из исследований, представленных на конгрессе ESMO в Копенгагене, оценили эффективность и безопасность терапии ниволумабом у данной группы пациентов. В инициированном ими рандомизи-

рованном открытом исследовании 3 фазы принял участие 361 больной плоскоклеточным раком головы и шеи. У всех участников исследования был зарегистрирован рецидив заболевания в течение 6 месяцев после проведения химиотерапии на основе препаратов платины. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 на 2 группы, одна из которых получала ниволумаб (3 мг/кг каждые 2 недели), а вторая – стандартную химиотерапию в моноре-

жиме (метотрексат, доцетаксел или цетуксимаб). Основным критерием эффективности был показатель общей выживаемости (ОВ). Помимо этого оценивали безрецидивную выживаемость (БРВ), частоту объективного ответа (ЧОО), профиль безопасности исследуемого режима и качество жизни пациентов. По результатам данного исследования медиана ОВ составила 7,5 мес. (95% ДИ 5,5-9,1) в группе ниволумаба и 5,1 мес. (95% ДИ 4,0-6,0) в группе

химиотерапии (ОР 0,70; 97,73% ДИ 0,51-0,96; $p=0,01$). Показатель однойлетней ОВ составил 36,0% и 16,6% соответственно. Медиана ВВП была 2,0 мес. (95% ДИ 1,9-2,1) в группе ниволумаба и 2,3 мес. (95% ДИ 1,9-3,1) в группе стандартной химиотерапии (ОР 0,89; 95% ДИ 0,70-1,13; $p=0,32$). Показатель 6-месячной ВВП составил 19,7% и 9,9% соответственно. Показатель ЧОО составил 13,3% в группе больных, получивших ниволумаб, и 5,8% в группе, находив-

шейся на химиотерапии. Нежелательные явления 3-4 степени были зарегистрированы у 13,1% больных в первой группе и 35,1% во второй группе. Качество жизни пациентов было хуже у больных, получавших стандартную химиотерапию. Таким образом, в отличие от химиотерапии, назначение ниволумаба способствовало увеличению ОВ больных плоскоклеточным раком головы и шеи, имеющих платинорефрактерный рецидив заболевания.

Источник: Ferris R, Blumenschein G, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *The New England Journal of Medicine*; October 9, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1602252.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ИПИЛИМУМАБОМ У БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ III СТАДИИ

Инициацией данного исследования явились результаты клинического исследования 2 фазы, в котором было выполнено сравнение трех дозовых режимов ипилимумаба (0,3 мг/кг, 3 мг/кг и 10 мг/кг) у больных метастатической меланомой. Авторы настоящей работы провели клиническое исследование 3 фазы, в котором оценили эффективность и безопасность терапии ипилимумабом в дозе 10 мг/кг у больных меланомой III стадии. После полного удаления опухоли все

участники исследования были рандомизированы на 2 группы, одна из которых ($n=475$) получала ипилимумаб в дозе 10 мг/кг, а вторая ($n=476$) – плацебо. Терапия продолжалась каждые 3 недели, 4 введения; затем каждые 3 месяца в течение 3 лет или до развития рецидива заболевания, появления признаков непереносимой токсичности. Основным критерием эффективности была безрецидивная выживаемость (БРВ). Помимо этого оценивали общую выживаемость (ОВ), БРВ без разви-

тия отдаленных метастазов и профиль безопасности препарата. При медиане наблюдения 5,3 года показатель 5-летней БРВ составил 40,8% в группе ипилимумаба и 30,3% в группе плацебо (ОР 0,76; 95% ДИ 0,64-0,89; $p<0,001$). Показатель 5-летней ОВ составил 65,4% в группе ипилимумаба и 54,4% в группе плацебо (ОР 0,72; 95% ДИ 0,58-0,88; $p=0,001$). Показатель 5-летней БРВ без развития отдаленных метастазов составил 48,3% в группе ипилимумаба и 38,9% в группе плацебо (ОР

0,76; 95,8% ДИ 0,64-0,92; $p=0,002$). Нежелательные явления 3-4 степени чаще встречались в группе больных, получавших ипилимумаб, чем плацебо (54,1% и 26,2% соответственно). Иммуноопосредованные нежелательные явления 3-4 степени были выявлены у 41,6% и 2,7% пациентов соответственно. Летальный исход, обусловленный развитием иммуноопосредованных нежелательных явлений, был зарегистрирован у 5 (1,1%) больных в группе ипилимумаба.

Таким образом, в отличие от плацебо проведение адъювантной терапии ипилимумабом в дозе 10 мг/кг у больных меланомой III стадии, имеющих высокий риск рецидива заболевания, способствует значительному увеличению показателей БРВ, ОВ, а также БРВ без развития отдаленных метастазов. Частота иммуноопосредованных нежелательных явлений на терапии ипилимумабом была выше, чем при назначении плацебо.

Источник: Eggermont A, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *The New England Journal of Medicine*; October 8, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1611299.

ИССЛЕДОВАНИЯ КОМПАНИИ BMS: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕДСТАВЛЕНЫ НА ESMO 2016

С 7 по 11 октября в Копенгагене, Дания прошел ежегодный конгресс Европейского Общества Медицинских Онкологов. В этом году конгресс был действительно впечатляющим. Конгресс посетило 20522 участника из более чем 124 стран, программа включала 104 сессии и 55 сателлитных симпозиума с участием 515 докладчиков. Необходимо отметить, что 47 тезисов, поданных на конгресс, были с впервые представленными результатами исследований, 11 из которых представлялись на специально организованных Президентских сессиях. На этих сессиях были представлены значимые для онкологии результаты по эффективности новых иммуноонкологических препаратов в лечении меланомы, рака мочевого пузыря, опухолей головы и шеи, рака легкого.

На президентской сессии 8 октября обсуждались три клинических исследования. Доклад профессора Alexander Eggermont, был посвящен адъювантному лечению меланомы кожи высокого риска с применением ипилимумаба. Ипилимумаб – ингибитор CTLA-4 рецептора на поверхности Т-лимфоцитов, впервые продемонстрировавший увеличение общей выживаемости у больных метастатической меланомой и был одобрен FDA в дозе 3 мг/кг для лечения метастатической меланомы еще в 2011 году. В исследовании фазы 3 EORTC 18071 ипилимумаб исследовался в дозе 10 мг/кг для адъювантного лечения меланомы III стадии. В исследование включены 951 пациент. В 2015 году исследование достигло первичной конечной точки при медиане на-

блюдения 2,3 года и уже сообщалось о преимуществе терапии ипилимумабом по сравнению с плацебо в выживаемости без прогрессирования, на основании чего ипилимумаб получил одобрение FDA для клинического применения по данному показанию в США в 2015 году. В этот раз представлены обновленные данные по выживаемости без прогрессирования и результаты общей выживаемости ипилимумаба в адъювантном режиме. В настоящее время медиана наблюдения составила 5,3 года и исследования достигло вторичной контрольной точки – общей выживаемости. По результатам исследования при терапии ипилимумабом на 28% уменьшается риск смерти пациентов (HR 0.72, $p=0,001$). Показано также снижение риска прогрессирования и появления отдаленных

метастазов на 24% (HR 0,76, $p<0,001$ и $p=0,002$). В абсолютных значениях преимущество в общей выживаемости для ипилимумаба составило 11% (65% и 54% соответственно в группе ипилимумаба и плацебо). Как известно ипилимумаб ассоциируется с иммуноопосредованными нежелательными реакциями. При медиане наблюдения 5,3 года не было отмечено новых нежелательных реакций и летальных исходов в дополнение к представленным ранее. Наиболее значимыми были нежелательные реакции 3-4 степени со стороны желудочно-кишечного тракта (16%), печеночные (11%) и со стороны эндокринной системы (8%). Все они управлялись при помощи кортикостероидов и в среднем за 4-8 недель разрешались. Эндокринопатии требовали более длительной

гормон-заместительной терапии. Профессор Eggermont заключил что адъювантная терапия ипилимумабом демонстрирует значительное преимущество в общей выживаемости и удивительный профиль безопасности. В обсуждении этого исследования выступал доктор Olivier Michielin. Он отметил, что ипилимумаб – это первый опыт использования ингибиторов контрольных точек в адъювантном режиме. Снижение риска смерти на 28%, что статистически значимо и достоверно – это большой прорыв в адъювантном лечении меланомы высокого риска, а увеличение общей выживаемости на 11% – новое достижение 5-летней выживаемости таких пациентов. На Президентскую сессию 9 октября было очень сложно попасть, учитывая количество желающих первыми узнать результаты по эффективности иммуноонкологических препаратов во второй линии терапии опухолей головы и шеи и первой линии терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ).

В первом докладе профессор К. Harrington из Великобритании представил результаты оценки качества жизни у пациентов с рецидивом опухолей головы и шеи, получавших терапию препаратом ниволумаб. Известно, что у пациентов с платино-резистентным рецидивом опухолей головы и шеи значительно снижается качество их жизни, а



Начало на стр. 7

медиана выживаемости не превышает 6 месяцев. Таким образом, целью лечения становится не только увеличение продолжительности их жизни, но и улучшение ее качества. В международном открытом рандомизированном исследовании III фазы по сравнению ниволумаба со стандартным лечением у пациентов платино-резистентным рецидивом опухолей головы и шеи (CheckMate 141) оценка качества жизни была одной из вторичных целей. Ранее было показано, что ниволумаб значимо эффективней у этой категории пациентов по сравнению со стандартной терапией – общая выживаемость в течении года составила 36% в группе ниволумаба и 17% в группе сравнения. Эффективность ниволумаба не зависела от экспрессии

PD-L1 опухолевыми клетками. Исследование было остановлено раньше предполагаемого срока. FDA дало статус приоритетного рассмотрения для регистрации этого показателя. В данном исследовании для оценки качества жизни использовался ряд стандартных опросников EORTC QLQ-C30, QLQ-H&N35 и EQ-5D, а анализ качества жизни был проведен на 9 и 15 неделе терапии. Были выявлены значительные отличия в пользу ниволумаба в отношении социального статуса, функционирования, усталости, одышки, аппетита, боль и сенсорных проблем в течении первых 4-х месяцев терапии.

Профессор М. Socinski представил данные клинического исследования CheckMate 026: международное рандомизированное исследование по сравнению ниволумаба и платиносодержащей химиотерапии у

пациентов с HMRP1 в первой линии терапии. В ранее проведенных исследованиях во второй линии терапии ниволумаб показал значимые отличия в эффективности по сравнению с доцетакселом вне зависимости от экспрессии PD-L1. В исследовании ранней фазы применения монотерапии ниволумаба в первой линии (CheckMate 012) была показана его потенциальная эффективность у пациентов с экспрессией PD-L1 более 5%. В связи с этим, целью исследования CheckMate 026 было сравнение эффективности препарата в более широкой популяции пациентов (с экспрессией PD-L1 более 1%). Было показано равноценная эффективность монотерапии ниволумабом и химиотерапии в первой линии терапии у широкой популяции пациентов HMRP1. Таким образом, возможное будущее в первой линии

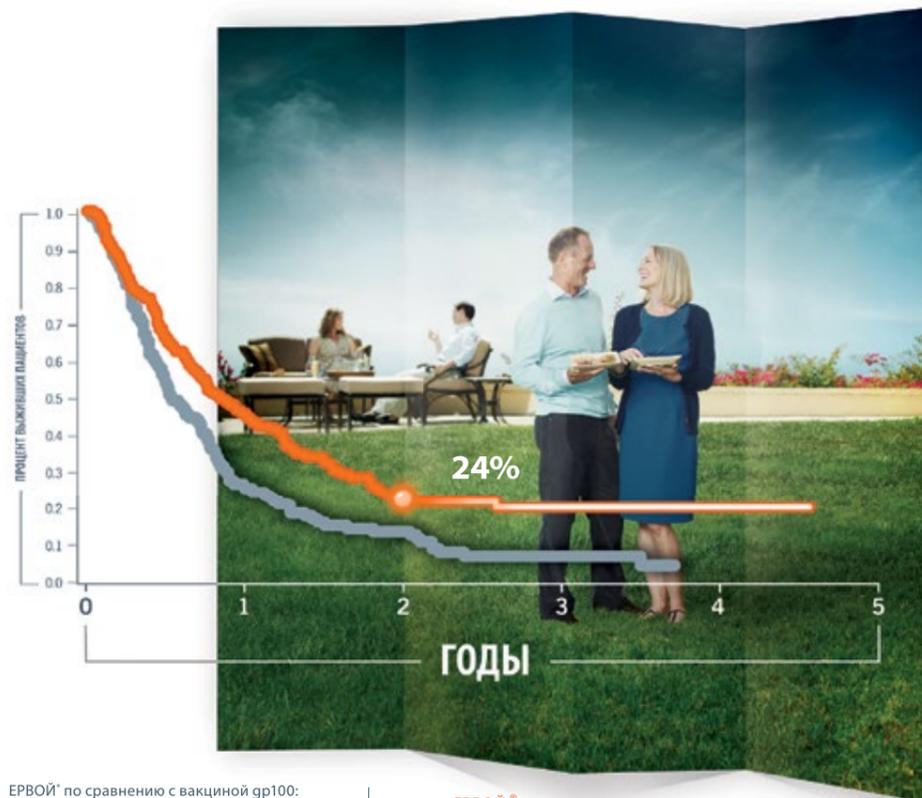
терапии широкой популяции пациентов с HMRP1 будет за комбинированным лечением. Эффективность ниволумаба в первой линии терапии в комбинации с ипилимумабом или химиотерапией у всех пациентов с HMRP1 оценивается в текущем исследовании III фазы CheckMate 227. В заключительном обсуждении профессор N. Rizvi подвел итоги по данным всех исследований в лечении HMRP1. Было сделано заключение, что во второй линии терапии HMRP1 иммуноонкологические препараты доказали преимущества в эффективности и являются препаратами выбора. В первой линии терапии HMRP1 остается большая потребность в улучшении результатов и внедрении новых подходов. У селектированной группы пациентов с высокими экспрессиями PD-L1 (не более 20-30%) в ближайшем будущем по-

явится более эффективный препарат. Однако, все надежды врачей в первой линии сводятся к получению улучшения результатов по эффективности при применении комбинированного лечения у всей популяции пациентов с HMRP1.

Необходимо отметить, что данные по иммуноонкологии были представлены и в многих других сессиях конгресса. Много внимания было уделено лечению урогенитальных опухолей. Были показаны результаты исследований иммуноонкологических препаратов в лечении метастатического рака мочевого пузыря. На сессии 8 октября были доложены результаты двух исследований. Профессор М. D. Galsky в своем докладе показал результаты исследования II фазы CheckMate 275 применения ниволумаба в лечении метастатического рака мочевого пузыря во второй линии. Известно, что прогноз у этой группы пациентов крайне неблагоприятный. Несмотря на это, было показано, что монотерапия ниволумабом в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели позволяет достичь значимых результатов по эффективности: частота общего ответа достигает 19,6%, а медиана общей выживаемости составила 8,7 месяцев. Профессор А. Balar представил данные исследования II фазы KEYNOTE-052, где показал, что у пациентов с метастатическим раком мочевого пузыря, которым невозможно провести химиотерапию, препарат пембролизумаб позволяет достичь частоты общего ответа 24%. Таким образом, в скором времени мы ожидаем регистрации новых препаратов в лечении метастатического рака мочевого пузыря. По меланоме кроме доклада профессора Eggermont на президенской сессии, посвященной адьювантной терапии, были представлены 5-летние результаты исследования 3 фазы SA184-169, в котором сравнивалась эффективность ипилимумаба в дозе 3мг/кг и 10 мг/кг у пациентов с метастатической меланомой ранее не получавших лечение, которые представил профессор P. Ascierto. Как отметил профессор Ascierto в исследовании продемонстрировано значительное преимущество в общей выживаемости ипилимумаба в дозе 10 мг/кг в сравнении с 3 мг/кг. Медиана общей выживаемости в группе с высокой дозой ипилимумаба составила 15,7 мес против 11,5 мес на стандартной дозе (HR=0,84, p=0,04). Однако высокая доза ипилимумаба ассоциировалась с большим количеством иммуноопосредованных серьезных нежелательных реакций. В то же время, эти данные требуют дальнейшего изучения, так как они могут позволить увеличить общую выживаемость пациентам рефрактерным к стандартным методам терапии. На основании данных, представленных на конгрессе можно сделать заключение, что иммуноонкология – это новая ступень в улучшении результатов лечения онкологических заболеваний.



Доказанная долговременная выживаемость – новый уровень эффективности терапии у пациентов с нерезектабельной и метастатической меланомой, ранее получавших лечение



Почти удвоение одно- и двухлетней выживаемости¹

46% ОДНОЛЕТНЯЯ выживаемость¹

24% ДВУХЛЕТНЯЯ выживаемость¹

YERVOY® по сравнению с вакциной gp100: HR (соотношение рисков) = 0,66 (95% CI (доверительный интервал): 0,51, 0,87), P=0,0026^{2,3}

— YERVOY®
— gp100

¹ Без поправки на множественное сравнение.

² Yервой® инструкция по применению.

³ Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363(8):711-23.

Первый и единственный иммуно-онкологический препарат в России, достоверно обеспечивающий долговременную выживаемость: практически удвоение одно- и двухлетней общей выживаемости

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ YERVOY® (YERVOY®)

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-003609. ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: YERVOY® (YERVOY®). МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: ипилимумаб (ipilimumab). ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: раствор для инфузий. СОСТАВ: 1 флакон с раствором для инфузий содержит: активное вещество: ипилимумаб 53,5 мг или 213,0 мг, вспомогательные вещества: трометамол гидрохлорид 33,7 мг или 134,3 мг; натрия хлорид 62,6 мг или 249,0 мг; мезнитрол 107,0 мг или 426,0 мг; лимонная кислота 0,42 мг или 1,67 мг; полисорбат 80 1,07 мг или 4,26 мг; натрия гидроксид и хлоридоводородная кислота – q.s. до pH 7,0; вода для инъекций – q.s. до 10,7 мл или до 42,6 мл. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противоопухолевое средство, антитела моноклональные. Код АТХ: L01XC11. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: неоперабельная или метастатическая меланнома у взрослых пациентов при неэффективности предшествующей терапии. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Гиперчувствительность к любому компоненту препарата. Детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. Беременность и период грудного вскармливания. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ Исследования применения препарата YERVOY® у беременных женщин не проводились. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность препарата. Иммуноглобулин G1 может проникать через плацентарный барьер; последствия применения препарата на развитие плода не изучены. Применение препарата YERVOY® при беременности противопоказано. Во время лечения у женщин детородного периода рекомендуется применение контрацепции. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Препарат должен вводиться под руководством врача, имеющего опыт лечения онкологических заболеваний. Рекомендуемая доза препарата YERVOY® взрослым составляет 3 мг/кг массы тела в виде 90-минутной внутривенной инфузии, вводимой каждые 3 недели. Курс лечения – 4 введения. При переносимости пациент должен получить полный курс лечения (4 дозы) независимо от появления новых очагов повреждений или роста существующих очагов. Оценка состояния опухоли проводится после окончания полного курса терапии. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ В клинических исследованиях с введением различных доз у пациентов с различными типами опухолей препарат YERVOY® применяли более чем 10000 пациентов. При применении препарата YERVOY® чаще всего отмечаются побочные реакции, обусловленные повышением активности иммунной системы. Большинство таких побочных реакций, включая лихорадку, уходят при помощи соответствующей терапии или путем отмены препарата. Наиболее частыми нежелательными реакциями, выявленными более чем у 10% пациентов в клинических исследованиях препарата YERVOY®, были диарея, сыпь, зуд, утомляемость, тошнота, рвота, снижение аппетита и абдоминальные боли. В большинстве случаев побочные реакции были выражены от легкой до средней (степень 1 и 2). Терапия была прекращена из-за побочных реакций у 10% пациентов. ПЕРЕДОЗИРОВКА Максимальная переносимая доза препарата YERVOY® не установлена. В клинических исследованиях использовались дозы препарата до 20 мг/кг включительно; при введении этой дозы очевидных токсических эффектов препарата не было выявлено. При передозировке лечение должно закончиться в симптоматической лекарственной терапии в соответствии с возникающими побочными реакциями при тщательном наблюдении за пациентом. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ Препарат YERVOY® может вызывать тяжелые, в том числе с летальным исходом, побочные реакции, вызванные влиянием на иммунную систему и обусловленные специфическим механизмом его действия. Побочные реакции, обусловленные воздействием на иммунную систему, могут затрагивать желудочно-кишечный тракт, печень, кожу, нервную систему, органы эндокринной системы и другие системы органов. Они могут быть тяжелыми или жизнеугрожающими и развиваться обычно во время терапии, однако отмечены также случаи их появления спустя месяцы после введения последней дозы препарата. ФОРМА ВЫПУСКА Раствор для инфузий 5 мг/мл. По 10 мл или 40 мл во флаконе прозрачного бесцветного стекла типа I, укупоренный бутылочной пробкой и алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышечкой. По 1 флакон вместе с инструкцией по применению помещают в банку картонную. УСЛОВИЯ ОТПУСКА Отпускают по рецепту. ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВА В РФ: ООО «Бристол-Майерс Сквибб», 105064, г. Москва, Земляной вал, д. 9, тел. (495) 755-92-67, факс (495) 755-92-62. Для получения подробной информации см. полную инструкцию по применению.

Источник: <http://www.esmo.org/Conferences/ESMO-2016-Congress>

Информационная поддержка компании «Бристол-Майерс Сквибб»

РАК ЛЕГКОГО

ВОЗМОЖНОСТЬ КОРРЕКЦИИ ДОЗЫ АФАТИНИБА ПОЗВОЛЯЕТ СВОЕВРЕМЕННО КУПИРОВАТЬ ЛЕКАРСТВЕННО ОБУСЛОВЛЕННУЮ ТОКСИЧНОСТЬ БЕЗ ВЛИЯНИЯ НА ТЕРАПЕВТИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ЛЕЧЕНИИ EGFR-ПОЗИТИВНОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО



Лактионов Константин Константинович, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва

Внедрение в клиническую практику селективного и необратимого ингибитора тирозинкиназы гена EGFR второго поколения афатиниба по результатам двух крупных, международных, рандомизированных клинических исследований III фазы LUX-Lung 3 (LL3) и Lux-Lung 6 (LL6) доказало преимущество по сравнению со стандартной платиносодержащей химиотерапией у EGFR-позитивных больных НМРЛ. Предполагается, что широкий спектр активности афатиниба и необратимый механизм действия могут быть связаны с усилением ингибирования сигнальных путей EGFR, что в свою очередь замедляет рост опухоли по сравнению с ингибиторами тирозинкиназы EGFR первого поколения^{1,2}. Одной из отличительных особенностей афатиниба от ингибиторов первого поколения является наличие широкого спектра дозировок (20, 30, 40 и 50 мг), что позволяет проводить своевременную коррекцию дозы и тем самым предотвращать и регулировать тяжесть лекарственно обусловленных нежелательных явлений (НЯ)⁷. Обновленный анализ результатов этих исследований, опубликованный в журнале *Annals of Oncology*, показал, что коррекция дозы афатиниба вследствие развившейся токсичности снижала частоту и выраженность лекарственно обусловленных нежелательных явлений без влияния на терапевтическую эффективность препарата³.

Ранее не получавшие лечения пациенты с распространенным EGFR-позитивным НМРЛ в исследованиях LUX-Lung 3 (международное) и LUX-Lung 6 (проводилось в Китае, Таиланде, Южной Корее) были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу афатиниба или в группу стандартной химиотерапии платиносодержащи-

ми режимами. Стратификация проводилась в зависимости от типа мутации EGFR (Del19/L858R/другая) и расы (азиатская/неазиатская; только исследование LL3). Терапия афатинибом инициировалась в суточной дозе 40 мг. После первого 21-дневного цикла допускалось повышение дозы афатиниба до 50 мг/сут при отсутствии лекарственно обусловленных НЯ > 1 степени тяжести. В случае развития лекарственно обусловленных НЯ ≥ 3 степени тяжести; диареи 2 степени тяжести более 48 часов, тошноты или рвоты, дерматологической токсичности 2 степени тяжести продолжительностью ≥ 7 дней на фоне сопроводительной терапии; ухудшения функции почек ≥ 2 степени тяжести, лечение прерывали на срок до 14 дней до разрешения НЯ до 1 степени тяжести или исходного состояния и затем возобновляли в меньшей дозе (поэтапное снижение на 10 мг до минимальной дозы 20 мг).

В ретроспективный анализ были включены пациенты, получавшие терапию афатинибом (LL3, n = 229; LL6, n = 239). Была проведена оценка частоты и тяжести часто встречаемых НЯ до и после снижения дозы афатиниба с 40 мг. Проводился сравнительный анализ фармакокинетических показателей, а именно концентрации афатиниба в плазме крови у пациентов, которым была выполнена коррекция дозы до 30 мг и 50 мг, в сравнении с пациентами, которые продолжили получать афатиниб в дозе 40 мг. Забор крови для фармакокинетического анализа проводился на 22-й день и на 43 день. Эффективность, а именно ВВП (при первичном анализе) сравнивали между пациентами, которым было выполнено снижение дозы до < 40 мг в течение первых 6 месяцев лечения (период времени, когда происходит наиболее частое снижение дозы), и пациентами, которые продолжили получать афатиниб в дозе ≥ 40 мг/сут.

Снижение дозы афатиниба было выполнено в 53,3% (122/229) и 28,0% (67/239) случаев в исследованиях LL3 и LL6 соответственно; в большинстве случаев (86,1% и 82,1%), в течение первых 6 месяцев лечения. Повышение дозы было выполнено в 7,0% (16/229) и 15,0% (38/239) случаев в исследованиях LL3 и LL6 соответственно³.

Как правило, снижение дозы в обоих исследованиях чаще выполнялось у женщин и лиц с меньшей массой тела (< 50 кг). В исследовании LL3 снижение дозы чаще выполнялось у пожилых пациентов (в возрасте ≥ 65 лет) и у пациентов из японских исследовательских центров³.

Следует отметить, что лекарственно обусловленная токсичность ≥ 3 степени тяжести развивалась в 73% (89) случаев до момента снижения дозы

в исследовании LL3. После снижения дозы частота лекарственно обусловленной токсичности ≥ 3 степени тяжести уменьшилась до 20,5% (25) случаев. В исследовании LL6 лекарственно обусловленная токсичность ≥ 3 степени тяжести развивалась в 80,6% (54) случаев, а после снижения дозы лекарственно обусловленная токсичность ≥ 3 степени тяжести уменьшилась до 11,9% (8) случаев. Коррекция дозы с учетом токсичности привела к низкой частоте прекращения лечения в исследованиях LL3 (8%) и LL6 (6%)^{4,5}.

Снижение дозы привело к уменьшению частоты и выраженности лекарственно обусловленных НЯ в частности у пациентов с более высокими концентрациями афатиниба в плазме крови. На 43-й день у пациентов, которым было выполнено снижение дозы до 30 мг (n = 59), среднее геометрическое значение концентрации афатиниба в плазме крови составило 23,3 нг/мл, в сравнении с 22,8 нг/мл у пациентов, которые продолжили получать афатиниб в дозе 40 мг (n = 284).

Медиана ВВП была схожей у пациентов, независимо от того, было выполнено снижение дозы в течение первых 6 месяцев, или нет. (LL3: 11,3 мес. и 11,0 мес. (ОР 1,25 (95% ДИ 0,91-1,72), p = 0,175; LL6: 12,3 мес. и 11,0 мес., ОР 1,00 (0,69-1,46), p = 0,982).

Важно отметить, что у пациентов, которым было выполнено снижение

дозы, ВВП (> 11 месяцев) была сопоставима с пациентами, которые продолжали получать афатиниб в дозе ≥ 40 мг. Также не было обнаружено существенных различий в ВВП в зависимости от исходного значения площади поверхности тела (ППТ) или индекса массы тела (ИМТ) ни в одном из исследований. Аналогичным образом, в исследовании II фазы, оценивавшем взаимосвязь недостаточности питания и ППТ и лекарственно обусловленной токсичностью афатиниба, обнаружено, что ВВП существенно не отличалась среди пациентов, которым было выполнено снижение дозы, и, которым не было выполнено снижение дозы (медиана 9,2 мес. в сравнении с 14,6 мес., p = 0,337)⁶. В целом, эти данные свидетельствуют о том, что коррекция дозы на основании переносимости препарата не влияет на эффективность афатиниба, и после оптимизации дозы для каждого конкретного пациента достигается существенное клиническое преимущество. Средняя продолжительность лечения афатинибом в группе снижения дозы с 40 мг в исследовании LL3 (n = 122) составила 371 (28-827) день, в сравнении с 294 (7-827) дней для группы пациентов, которые продолжали получать афатиниб в дозе ≥ 40 мг (n = 107). В исследовании LL6 средняя продолжительность лечения в группе (n = 67) снижения дозы составила 428,0 (42-832) дней в сравнении с 336,5 (3-871) дней для группы пациентов, которые продолжили получать афатиниб в дозе ≥ 40 мг (n = 172). Несмотря на то, что большинство случаев снижения дозы (> 80%) произошли в течение первых 6 месяцев лечения, из выше сказанного мы видим, что, медиана общей продолжительности лечения среди пациентов, которым было выполнено снижение дозы, составила более 1 года.

Таким образом, ретроспективный анализ исследований LL3 и LL6 показал, что коррекция дозы афатиниба с учетом переносимости препарата является эффективным методом снижения частоты лекарственно обу-

словленной токсичности без влияния на эффективность лечения, позволяя проводить длительную эффективную таргетную терапию афатинибом EGFR-позитивного НМРЛ⁴.

Литература

1. Solca F, Dahl G, et al. Target binding properties and cellular activity of afatinib (BBW 2992), an irreversible ErbB family blocker. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 343:342-350
2. Helmut Modjtahedi et al., A comprehensive review of the preclinical efficacy profile of the ErbB family blocker afatinib in cancer. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2014, 387:505-521
3. J. C.-H. Yang, L. V. Sequist et al. Effect of dose adjustment on the safety and efficacy of afatinib for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: post hoc analyses of the randomized LUX-Lung 3 and 6 trials. *Annals of Oncology* 00: 1-8, 2016 doi:10.1093/annonc/mdw322
4. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3327-3334.
5. Wu YL, Zhou C, Hu CP et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 213-222.
6. Arrieta O, De la Torre-Vallejo M, Lopez-Macias D et al. Nutritional status, body surface, and low lean body mass/body mass index are related to dose reduction and severe gastrointestinal toxicity induced by afatinib in patients with non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2015; 20: 967-974
7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гюотрипф® ЛПТ-002275.

Информационная поддержка компании «Берингер Ингельхайм»



FDA присвоило статус прорывной терапии алектинибу в первой линии терапии больных ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого

4 октября 2016 г. Управлением по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США был присвоен статус «прорывной терапии» алектинибу (Alectinib) в первой линии терапии больных ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ).

Присвоение соответствующего статуса было связано с данными клинического исследования 3 фазы J-ALEX, в котором эффективность и безопасность терапии алектинибом сравнили с кризотинибом. В общей сложности в исследовании приняли участие 207 больных ALK-позитивным распространенным или рецидивирующим НМРЛ, ранее не получавшие лечение ингибитором ALK. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы, одна из которых получала алектиниб, а вторая – кризотиниб. По результатам данного исследования терапия алектинибом позволила снизить риск прогрессирования заболевания (или летального исхода) на 66% по сравнению с кризотинибом (ОР 0,34; 99% ДИ 0,17-0,70; p<0,0001). Медиана выживаемости без прогрессирования не была достигнута в группе алектиниба (95% ДИ 20,3 мес. – не достигнут), в то время как в группе кризотиниба она составила 10,2 мес. (95% ДИ 8,2-12,0). Нежелательные явления 3-4 степени чаще встречались в группе больных, получавших кризотиниб (27% и 51% соответственно). Среди нежелательных явлений, наблюдавшихся у пациентов, получавших алектиниб, как правило, были запоры (36%). У больных, находившихся на терапии кризотинибом, чаще всего встречались тошнота (74%), диарея (73%), рвота (59%), нарушение зрения (55%), нарушение вкуса (52%), запор (46%), а также подъем уровня АЛТ (32%) и АСТ (31%).

Статус «прорывной терапии» был специально создан FDA в 2012 г. для ускорения рассмотрения заявки на одобрение препарата, как одного, так и в комбинации с одним или более другими препаратами, направленного на лечение серьезных или жизнеугрожающих заболеваний или состояний. Обязательным условием получения данного статуса являются предварительные данные, свидетельствующие о том, что исследуемый препарат потенциально может продемонстрировать преимущество над существующими режимами терапии по одной или более клинически значимым конечным точкам исследования. В июне 2013 г. алектинибу был присвоен статус прорывной терапии в лечении больных ALK-позитивным НМРЛ с прогрессированием заболевания после терапии кризотинибом. В июне 2015 г. по этому показанию препарату был присвоен статус приоритетного рассмотрения.

Источник: веб-сайт FDA.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ КРИЗОТИНИБОМ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ALK-ПОЗИТИВНЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО, ИМЕЮЩИХ МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА (результаты клинического исследования 3 фазы PROFILE 1014)

Кризотиниб является селективным низкомолекулярным ингибитором рецепторов тирозинкиназы, в том числе киназы анапластической лимфомы (ALK), MET и ROS1. Препарат доказал свою эффективность в лечении больных метастатическим ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) [1-3]. В клиническом исследовании 3 фазы PROFILE 1014 показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) и частоты объективного ответа (ЧОО) у больных, получавших кризотиниб, были выше, чем у пациентов, находившихся на терапии комбинацией пеметрекседа-платины. Полученные результаты явились основанием одобрения кризотиниба в качестве стандарта первой линии терапии больных метастатическим ALK-позитивным НМРЛ [4].

Несмотря на то, что появление таргетных препаратов коренным образом способствовало увеличению показателей выживаемости больных раком легкого, заболевание зачастую осложняется развитием метастатического поражения головного мозга. Последнее нередко является причиной смерти этих пациентов [5, 6]. Метастазы в головной мозг возникают не менее, чем у 30% больных НМРЛ и у 23%-31% пациентов с ALK-позитивным НМРЛ [8-10].

Прогноз выживаемости этих больных крайне неблагоприятный, а медиана продолжительности жизни при отсутствии лечения составляет от 4 до 11 недель [11]. Ретроспективный анализ клинических исследований 2 (PROFILE 1005) и 3 фазы (PROFILE 1007) показал, что как минимум у 60% больных метастатическим ALK-позитивным НМРЛ, получавших лечение по поводу распространенного процесса и имевших асимптоматические метастазы в головной мозг на момент начала лечения, применение кризотиниба было эффективным [9]. Авторы клинического исследования 3 фазы PROFILE 1014 проспективно сравнили способность кризотиниба и пеметрекседа/дисплатина контролировать метастазы в головном мозге у больных метастатическим ALK-позитивным НМРЛ, ранее не получавших лечения. Результаты исследования были опубликованы недавно в the Journal of Clinical Oncology [10].

В данном исследовании приняли участие больные метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ, имевшие транслокацию ALK, и не получавшие ранее лечения по поводу метастатического процесса. Пациенты с метастатическим поражением головного мозга могли участвовать в исследовании только в том случае, если они ранее получали лечение по поводу метастазов в головной мозг. Еще одним критерием участия последней группы больных в исследовании являлась стабилизация их неврологического статуса в течение как минимум 2

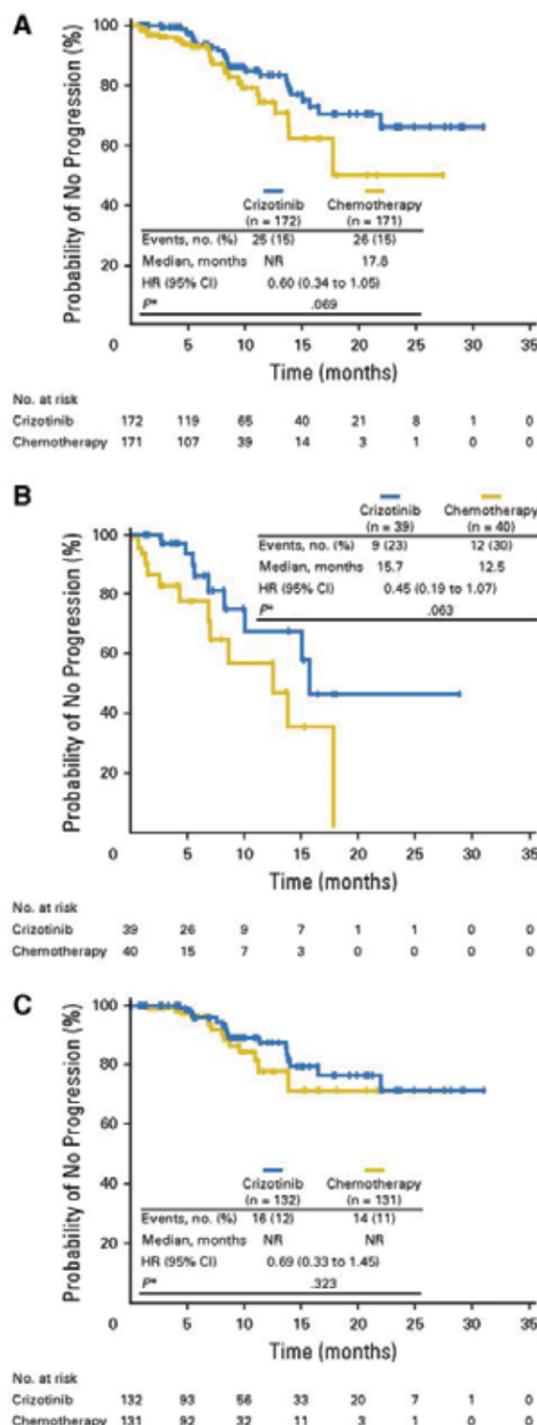


Рисунок 1. Время до прогрессирования заболевания в головном мозге во всей популяции больных (А), в группе больных с первичным метастатическим поражением головного мозга (В) и без метастазов в головном мозге (С).

недель до участия в исследовании и отсутствие приема кортикостероидов. Все больные были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы, одна из которых (n=172) принимала кризотиниб (250 мг x 2 р/д ежедневно), а второй (n=171) – каждые 3 недели проводились 6 курсов химиотерапии пеметрекседом (500 мг/м²) и дисплатином (75 мг/м²) или карбоплатином (AUC 5 или 6). При рандомизации учитывался общесоматический статус пациента (0, 1 или 2 балла по шкале ECOG), раса, и наличие метастазов в головной мозг. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, развития признаков непереносимой токсичности, регистрации летального исхода, отказа пациента от лечения или по достижению 6 курсов химиотерапии. При прогрессировании заболевания боль-

ные, находившиеся на химиотерапии, могли получать кризотиниб. В случае первичного распределения в группу кризотиниба и прогрессировании заболевания терапия им могла быть возобновлена. Основными критериями эффективности проводимого лечения были показатели ВБП, ЧОО, общей выживаемости (ОВ), а также времени до прогрессирования метастазов в головном мозге. Оценка эффективности лечения проводилась каждые 6 недель. У больных, не имевших метастатического поражения головного мозга на момент начала лечения, МРТ/КТ головы выполнялись каждые 12 недель. В общей сложности в исследовании было рандомизировано 343 пациента. Из них у 79 (23%) на момент начала лечения было метастатическое поражение головного мозга, по поводу которого они получали

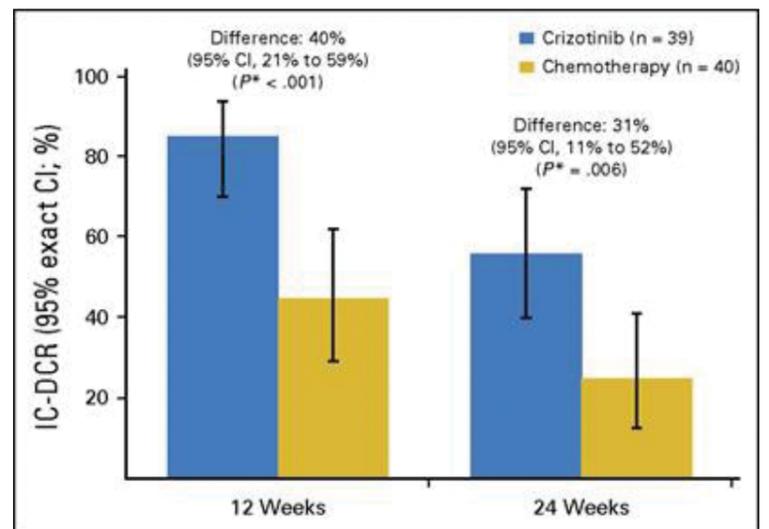


Рисунок 2. Частота объективного ответа у больных с метастатическим поражением головного мозга на 12 и 24 неделе лечения.

лечение. По результатам данной работы время до прогрессирования заболевания в головном мозге у больных, получавших кризотиниб, не было статистически значимо выше, как во всей популяции больных (ОР, 0,60; p = 0,069), так и у участников исследования с первичным метастатическим поражением головного мозга (ОР, 0,45; p = 0,063), так и у пациентов без метастазов в головном мозге (ОР, 0,69; p = 0,323); рис. 1.

Рисунок 1. Время до прогрессирования заболевания в головном мозге во всей популяции больных (А), в группе больных с первичным метастатическим поражением головного мозга (В) и без метастазов в головном мозге (С).

Однако при оценке показателя ЧОО (только по очагам в головном мозге) у больных с метастатическим поражением головного мозга, он оказался значительно выше в группе пациентов, получавших кризотиниб, чем химиотерапию. На 12 неделе лечения он составил 85% и 45%, соответственно (p < 0,001), на 24-й неделе – 56% и 25%, соответственно (p = 0,006); рис. 2

В обеих подгруппах показатель ВБП был значительно выше у больных, получавших кризотиниб. У пациентов с метастатическим поражением головного мозга он составил 9,0 и 4,0 мес., соответственно (ОР, 0,40; p < 0,001). У больных с отсутствием метастазов в головном мозге он составил 11,1 и 7,2 мес., соответственно (ОР, 0,51; p < 0,001). Медиана ВБП во всей популяции больных получавших/не получавших кризотиниб, составила 10,9 и 7,0 мес., соответственно (ОР, 0,45; p < 0,001).

На основании полученных результатов исследователи пришли к выводу о том, что терапия кризотинибом у больных с метастатическим поражением головного мозга способствует контролю метастазов. Увеличение времени до прогрессирования заболевания в головном мозге не оказалось статистически значимым у пациентов с/ без поражения головного мозга.

Литература:

- Christensen JG, Zou HY, Arango ME, et al. (2007) Cytoreductive antitumor activity of PF-2341066, a novel inhibitor of anaplastic lymphoma kinase and c-Met, in experimental models of anaplastic large-cell lymphoma. *Mol Cancer Ther* 6:3314–3322.
- Yasuda H, de Figueiredo-Pontes LL, Kobayashi S, et al. (2012) Preclinical rationale for use of the clinically available multitargeted tyrosine kinase inhibitor crizotinib in ROS1-translocated lung cancer. *J Thorac Oncol* 7:1086–1090.
- National Comprehensive Cancer Network: National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-small cell lung cancer version 4. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
- Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. (2014) First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 371:2167–2177.
- Nguyen KS, Neal JW, Wakelee H (2014) Review of the current targeted therapies for non-small-cell lung cancer. *World J Clin Oncol* 5:576–587.
- Rolfó C, Passiglia F, Ostrowski M, et al. (2015) Improvement in lung cancer outcomes with targeted therapies: An update for family physicians. *J Am Board Fam Med* 28:124–133.
- Kelly K, Bunn PA Jr. (1998) Is it time to reevaluate our approach to the treatment of brain metastases in patients with non-small cell lung cancer? *Lung Cancer* 20:85–91.
- Guérin A, Sasane M, Zhang J, et al. (2015) Brain metastases in patients with ALK+ non-small cell lung cancer: Clinical symptoms, treatment patterns and economic burden. *J Med Econ* 18:312–322.
- Costa DB, Shaw AT, Ou SH, et al. (2015) Clinical experience with crizotinib in patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol* 33:1881–1888.
- Solomon BJ, Cappuzzo F, Felip E, et al. (2016) Intracranial efficacy of crizotinib versus chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from PROFILE 1014. *J Clin Oncol* 34: 2858-2865.

РОЛЬ ИНГИБИТОРОВ EGFR В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО С ЛЕПТОМЕНИНГЕАЛЬНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ (результаты ретроспективного исследования)

Развитие лептоменингеальных метастазов (карциноматоз мозговых оболочек) является серьезным осложнением течения рака легкого. Наиболее часто они возникают у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), имеющих мутацию гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). По результатам недавнего исследования, опубликованного в *The Journal of Thoracic Oncology*, общая выживаемость (ОВ) больных с лептоменингеальными метастазами, находящихся на терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) EGFR, была выше по сравнению с ОВ пациентов, их не получающих.

Лептоменингеальные метастазы развиваются у 10-26% больных раком легкого и являются признаком неблагоприятного прогноза для этих

пациентов. Основными методами их лечения являются терапия ИТК EGFR, химиотерапия, облучение всего головного мозга, интракраниальная химиотерапия, хирургическое вмешательство и вентрикулоперитонеальное шунтирование. Как бы то ни было, общепринятого стандарта лечения больных с карциноматозом мозговых оболочек не существует. Известно, что применение ИТК EGFR способствует значительному увеличению продолжительности жизни больных с лептоменингеальными метастазами, имеющих мутацию гена EGFR.

Авторы данного ретроспективного исследования проанализировали медицинскую документацию по 5387 больным НМРЛ, проходившим лечение в онкологическом институте Гу-

андун (Китай) в период с января 2011 г. по июнь 2015 г. Статус мутаций гена EGFR был определен у 3775 больных, у 1258 из которых была обнаружена мутация, а у 2517 – она отсутствовала. У 184/5387 (3,4%) участников исследования были выявлены лептоменингеальные метастазы. Интересно, что число больных с лептоменингеальными метастазами, имевшими мутацию EGFR (118/1258 [9,4%]), было значительно выше, чем количество пациентов с лептоменингеальными метастазами и «диким» типом EGFR (42/2517 [1,7%]; $p < 0,001$).

По результатам работы оказалось, что показатель ОВ больных с карциноматозом мозговых оболочек, получавших ИТК EGFR, был выше по сравнению с ОВ больных, не находившихся на терапии ИТК EGFR

(10 мес. (95% ДИ 8,9-11,1) и 3,3 мес. (95% ДИ 0,5-6,1) соответственно; $p < 0,001$). Показатель ОВ пациентов, получивших лучевую терапию на область всего головного мозга в связи с наличием у них лептоменингеальных метастазов, незначительно превышал ОВ у участников исследования, у которых лучевая терапия не проводилась (9,3 мес. (95% ДИ 8,4-10,3) и 8,1 мес. (95% ДИ 4,8-11,4) соответственно; $p = 0,448$). Продолжительность жизни больных, получивших как лучевую терапию на область всего головного мозга, так и терапию ИТК EGFR, не превышала ОВ пациентов, которые находились только на терапии ИТК EGFR (9,7 мес. (95% ДИ 8,7-10,8) и 10,1 мес. (95% ДИ 7,1-13,1) соответственно; $p = 0,778$). Проведение химиотерапии способствовало

увеличению ОВ больных с лептоменингеальными метастазами, в отличие от тех пациентов, у кого она не проводилась (21,0 мес. (95% ДИ 14,8-27,1) и 8,7 мес. (95% ДИ 6,8-10,6) соответственно; $p = 0,001$).

По результатам исследования авторы пришли к выводу, что основными факторами, в значительной степени способствовавшими увеличению ОВ больных с карциноматозом мозговых оболочек, были терапия ИТК EGFR ($p < 0,001$; ОР 0,218; 95% ДИ 0,116-0,411) и химиотерапия ($p < 0,001$; ОР 0,206; 95% ДИ 0,092-0,460).

Источник: Li Y-S, Jiang B-Y, Yang J-J, et al. *Leptomeningeal metastases in non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations. Journal of Thoracic Oncology* 2016. doi: 10.1016/j.jtho.2016.06.029.

58 КОНГРЕСС АМЕРИКАНСКОГО ОБЩЕСТВА РАДИОЛОГИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ РАДИОТЕРАПИИ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ РАННИМ РАКОМ ЛЕГКОГО

На сегодняшний день стереотаксическая радиотерапия (SBRT) является стандартом лечения больных I стадией немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) в случае функциональной неоперабельности пациента или его отказа от операции. Особое признание данный метод получил среди больных старших возрастных групп, сопутствующие заболевания которых препятствуют выполнению им хирургического вмешательства. По мере того, как стереотаксическая радиотерапия получает повсеместное распространение, возрастает число возрастных пациентов, которым она проводится.

Целью авторов одного из исследований, представленного на прошедшем недавно 58 конгрессе Американского общества радиологической онкологии (ASTRO), была оценка эффективности данного метода у

больных I стадией НМРЛ. Для достижения своей цели они проанализировали всех пациентов, зарегистрированных в медицинской базе данных программы наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов (SEER), которым была проведена стереотаксическая радиотерапия в период с 2004 по 2012 годы.

В исследование вошли больные старше 60 лет с гистологически подтвержденным диагнозом плоскоклеточного рака, аденокарциномы и железисто-плоскоклеточного рака легкого. В зависимости от возраста всех участников исследования разделили на несколько групп: 60-64 года, 65-69 лет, 70-74 года, 75-79 лет, 80-84 года, 85-89 лет, ≥ 90 лет. Основным критерием эффективности был показатель общей выживаемости (ОВ), а также выживаемости, специфичной для заболевания этих пациентов

после проведения им стереотаксической радиотерапии.

В общей сложности в исследовании приняли участие 62 213 больных. Частота выполнения хирургического вмешательства уменьшалась по мере увеличения возраста участников. В то время как операция выполнялась 81% больных в возрасте 60-64 лет, она была проведена лишь 21% пациентов в возрасте 90 лет и старше ($p < 0,001$). В тех же возрастных группах частота проведения стереотаксической радиотерапии возросла с 11% до 39% ($p < 0,001$). Аналогичным образом с возрастом возрастало число больных, которым не были выполнены ни хирургическое вмешательство, ни лучевая терапия (с 7% до 40% соответственно; $p < 0,001$). С 2004 по 2011 гг. показатель 2-летней ОВ больных, получивших стереотаксическую радиотерапию, вырос с

39% до 58% ($p < 0,001$). В то же время у пациентов, которым была выполнена операция, разница оказалась не такой значительной – с 79% до 84% ($p < 0,001$). У больных, которым не были проведены ни операция, ни лучевая терапия, показатели ОВ остались на прежнем уровне (28% и 33% соответственно; $p = 0,29$). Показатель 2-летней ОВ, специфичной для данного заболевания, претерпел такие же изменения. Он значительно вырос у больных, получивших только стереотаксическую радиотерапию (с 48% до 72%; $p < 0,001$), в меньшей степени изменился у пациентов, которым была проведена операция (с 87% до 91%; $p < 0,001$), и остался практически на прежнем уровне у участников, не получивших специфического лечения (38% и 45% соответственно; $p = 0,06$).

На основании полученных резуль-

татов авторы исследования сделали вывод о том, что по мере увеличения возраста больных I стадией НМРЛ возрастает частота использования у них стереотаксической радиотерапии в качестве основного метода лечения. Со времени своего появления эффективность применения данного метода возросла, что нашло отражение в увеличении показателей ОВ, а также выживаемости, специфичной для заболевания, соответствующей категории больных.

Источник: веб-сайт ASCO. Dalwadi SM, Szeja S, Teh BS, et al. *Outcomes in elderly stage I non-small cell lung cancer in the stereotactic body radiation therapy era: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. International Journal of Radiation Oncology. October 1, 2016 Volume 96, Issue 2, Supplement, page S68.*

РОЛЬ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ РАДИОХИРУРГИИ ± ОБЛУЧЕНИЯ ВСЕГО ГОЛОВНОГО МОЗГА В СНИЖЕНИИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ БОЛЬНЫХ, ИМЕЮЩИХ МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Облучение всего головного мозга после выполнения стереотаксической радиохирургии способствует достижению значительного контроля над ростом опухоли. Однако в связи с тем, что применение данного метода влияет на снижение когнитивных способностей пациента, его использование в лечении больных, имеющих метастатическое поражение головного мозга, остается крайне противоречивым.

Целью проведения настоящего исследования явилось сравнение когнитивных способностей больных спустя 3 месяца после выполнения у них стереотаксической хирургии ± облучения всего головного мозга. В данном исследовании, проведенном с февраля 2002 г. по декабрь 2013 г. в 34 клиниках США, приняли участие 213 больных с метастатическим по-

ражением головного мозга. Критерием включения являлось число очагов поражения от 1 до 3. Все участники исследования были рандомизированы на 2 группы, одной из которых ($n = 111$) была выполнена только стереотаксическая радиохирургия, а второй ($n = 102$) в дополнение к ней проведено облучение всего головного мозга (12 фракций, СОД 30 Гр). В группе больных, которым была выполнена только стереотаксическая радиохирургия, СОД составила 20-24 Гр, тогда как в группе сочетанной терапии она была 18-22 Гр. Основным критерием эффективности была оценка когнитивных способностей участников исследования на момент начала лечения и через 3 месяца после него. Помимо этого оценивалась выживаемость без прогрессирования (ВБП), качество жизни больных,

способность к самостоятельному обслуживанию и общая выживаемость (ОВ).

Медиана возраста участников исследования составила 60,6 лет; 103/213 (48%) пациентов были женского пола. По результатам данного исследования через 3 мес. после лечения когнитивные способности были менее снижены у больных, которым была выполнена только стереотаксическая радиохирургия (40/63 [63,5%]) и 44/48 [91,7%] пациентов соответственно; 90% ДИ -41,9...-14,4%; $p < 0,001$). Снижение когнитивных способностей спустя 12 месяцев после лечения также было ниже в группе больных, которым была проведена только стереотаксическая радиохирургия (6/10 [60%] и 17/18 [94,4%] больных соответственно; 95% ДИ -74,4...-5,5%; $p = 0,04$). Качество жизни было выше

в группе больных, которым была проведена только стереотаксическая радиохирургия ($p = 0,001$). Напротив, показатель ВБП был значительно выше в группе больных, получивших сочетанную терапию ($p < 0,001$). Способность участников исследования к самостоятельному обслуживанию спустя 3 месяца после лечения значимо не отличалась между сравниваемыми группами ($p = 0,26$). Медиана ОВ составила 10,4 мес. в группе больных, которым была проведена только стереотаксическая радиохирургия, и 7,4 мес. – в группе сочетанной терапии (ОР 1,02; 95% ДИ 0,75-1,38; $p = 0,92$).

На основании полученных результатов авторы пришли к выводу, что выполнение только стереотаксической радиохирургии у больных, имеющих от 1 до 3 очагов метастатического

поражения в головном мозге, способствует меньшему снижению когнитивных способностей пациентов через 3 месяца лечения по сравнению с сочетанием стереотаксической радиохирургии с облучением всего головного мозга. В связи с отсутствием преимущества последнего метода перед первым в отношении показателя ОВ применение только стереотаксической радиохирургии может быть более предпочтительной терапевтической опцией в лечении данной категории больных.

Источник: Brown P, Jaeckle K, Ballman K, et al. *Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: a randomized clinical trial. JAMA. 2016; 316(4): 401-409.*

ВЛИЯНИЕ ПРОВЕДЕНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ОБЛАСТЬ ВСЕГО ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ОБЩУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО, ИМЕЮЩИХ МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА (результаты клинического исследования 3 фазы QUARTZ)

До сегодняшнего дня не было проведено ни одного рандомизированного клинического исследования, которое показало бы, что облучение всего головного мозга способствует увеличению общей выживаемости (ОВ) и улучшению качества жизни больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), имеющих метастатическое поражение головного мозга. Как бы то ни было, данный метод терапии в комбинации с дексаметазоном широко используется в лечении этой группы пациентов. Несмотря на это, даже при облучении всего головного мозга прогноз заболевания таких больных остается неблагоприятным. Целью авторов

исследования, опубликованного недавно в онлайн-версии журнала The Lancet, явилось определить, насколько проведение лучевой терапии на область всего головного мозга способствует увеличению ОВ или улучшению качества жизни больных НМРЛ.

Исследование QUARTZ представляет собой рандомизированное исследование 3 фазы, в котором приняли участие больные НМРЛ, имевшие метастатическое поражение головного мозга. У включенных пациентов невозможно было выполнить оперативное вмешательство или провести стереотаксическую лучевую терапию на область головного мозга. Все участ-

ники исследования были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы, одной из которых (n=269) выполнялись сопроводительная терапия (в том числе назначался дексаметазон) и облучение всего головного мозга (20 Гр за 5 фракций), а второй (n=269) – только сопроводительная терапия (включая назначение дексаметазона). Доза дексаметазона подбиралась индивидуально для каждого пациента. Основным критерием эффективности было качество жизни и ОВ больных.

С марта 2007 г. по август 2014 г. в исследование было включено 538 пациентов из 69 клинических центров Великобритании и 3 кли-

нических центров Австралии. В целом характеристики больных в сравниваемых группах были сопоставимы между собой. Медиана возраста участников составила 66 (38-85) лет. Помимо частой сонливости, потери волос, тошноты, а также сухости и зуда кожи головы у больных, перенесших облучение всего головного мозга, различия в частоте серьезных нежелательных явлений между сравниваемыми группами не было. Разницы в показателях ОВ (ОР 1,06; 95% ДИ 0,90-1,26), качестве жизни или применении дексаметазона между группами не было.

На основании полученных результатов авторы исследования приш-

ли к выводу о том, что облучение всего головного мозга не способствует увеличению ОВ и улучшению качества жизни больных НМРЛ, имеющих метастатическое поражение головного мозга.

Источник: Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. The Lancet. Published online. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30825-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30825-X).

ПОРАЖЕНИЕ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ КАК НЕЗАВИСИМЫЙ ФАКТОР ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО, ИМЕЮЩИХ M1A СТАДИЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Несмотря на то, что за последнее десятилетие показатели заболеваемости больных раком легкого (РЛ) остаются стабильными, у 40% пациентов его выявляют на IV стадии. В 2007 г в 7 издании классификации TNM были внесены изменения, в числе которых стало выделение новой подстадии (M1a) для РЛ. Под ней понимают наличие метастазов в пределах грудной полости, включая диссеминацию по плевре (перикардиальная диссеминация) и поражение второго легкого. Вовлечение лимфатических узлов в метастатический процесс является одним из важных факторов прогноза больных с M0 стадией заболевания. В то же время для больных с M1a, независимо от статуса N, стадия заболевания всегда является IV. Вплоть до настоящего времени роль вовлечения лимфатических узлов у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с M1a стадией заболевания активно не изучалась.

По результатам ретроспективного исследования, проведенного Iida и соавторами, в котором приняли участие 329 больных с плевральной диссеминацией, оказалось, что статус N0/N1 является независимым фактором благоприятного прогноза у больных НМРЛ. С целью подтверждения полученных результатов и оценки статуса N у больных НМРЛ с M1a стадией заболевания необходимо проведение дополнительных исследований с вовлечением большего числа больных. Одной из таких работ, стал ретроспективный анализ данных 39,731 больных НМРЛ с M1a стадией заболевания, зарегистрированных в медицинской базе данных программы наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов (SEER) в период с 2005 по 2012 гг. Результаты этого исследования были опубликованы недавно в Journal of Thoracic Oncology. Основной целью работы явилась оценка выживаемости боль-

ных, специфичной для данного заболевания, в зависимости от статуса N. По результатам данного исследования оказалось, что продолжительность жизни больных с M1a стадией заболевания без вовлечения лимфатических узлов, была самой высокой (N0 vs N1, p<0,001). Чуть меньше была продолжительность жизни участников исследования, имеющих N1 (метастазы в перибронхиальные или прикорневые лимфатические узлы на стороне поражения или их непосредственная инфильтрация; N1 vs N2, p<0,001). Разницы в выживаемости, специфичной для данного заболевания, среди пациентов с N2 и N3 статусом, выявлено не было (N2 vs N3, p=0,478). Аналогичная закономерность была выявлена при анализе пациентов в двух временных интервалах (2005-2008 и 2009-2012 гг), а также при выделении подгрупп, имеющих поражение второго легкого и диссеминацию по плевре (опухольный плеврит/перикардит и лимфатические узлы средостения). Разница в продолжительности жизни больных с N2 и N3 распространенностью процесса была выявлена только у больных с поражением лимфатических узлов средостения (p=0,003).

При проведении многофакторного анализа оказалось, что статус N является независимым фактором прогноза у больных с M1a стадией НМРЛ, как для пациентов, имеющих диссеминацию по плевре, так и для больных с поражением второго легкого. Среди участников исследования, имеющих диссеминацию по плевре: N1 vs N0 (ОР=1,11; 95% ДИ=1,06-1,17; p<0,001), N2 vs N0 (ОР=1,29; 95% ДИ=1,25-1,33; p<0,001), N3 vs N0 (ОР=1,35; 95% ДИ=1,29-1,40; p<0,001). Среди больных, имеющих вовлечение второго легкого: N1 vs N0 (ОР=1,22; 95% ДИ=1,01-1,36; p<0,001), N2 vs N0 (ОР=1,52; 95% ДИ=1,43-1,62; p<0,001), N3 vs N0 (ОР=1,61; 95%

ДИ=1,49-1,73; p<0,001).

На основании полученных результатов авторы исследования пришли к выводу о том, что статус поражения лимфатических узлов может являться независимым фактором прогноза у больных НМРЛ, имеющих M1a стадию заболевания.

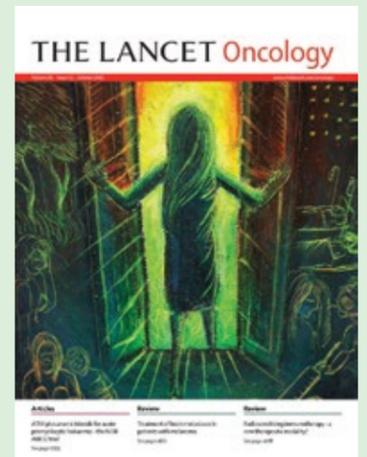
Литература

- Morgensztern, D., Ng, S.H., Gao, F., and Govindan, R. Trends in stage distribution for patients with non-small cell lung cancer: a National Cancer Database survey. *J Thorac Oncol.* 2010; 5: 29–33.
- Postmus, P.E., Brambilla, E., Chansky, K. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007; 2: 686–693.
- Asamura, H., Chansky, K., Crowley, J. et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming 8th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015; 10: 1675–1684.
- Goldstraw, P., Chansky, K., Crowley, J. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016; 11: 39–51.
- Iida, T., Shiba, M., Yoshino, I. et al. Surgical intervention for non-small-cell lung cancer patients with pleural carcinomatosis: results from the Japanese Lung Cancer Registry in 2004. *J Thorac Oncol.* 2015; 10: 1076–1082.
- Dai C, Ren Y, Xie D, et al. Does Lymph Node Metastasis Have a Negative Prognostic Impact in Patients with NSCLC and M1a Disease? *J Thorac Oncol*; published online; doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2016.06.030>.

РУССКОЯЗЫЧНОЕ ИЗДАНИЕ THE LANCET ONCOLOGY ПОЯВИТСЯ В РОССИИ

– Болит сильно? Выпейте.
Вестовой, сходите
за штопором.
Посмотрели бы вы,
как я удалил одному пациенту
три метра тонких кишок.
Об этом стоит написать
в «Ланцет».
Вы мне переведете,
и я пошлю в «Ланцет».

Э. Хэмингуэй
«Прощай оружие» © 1929



Легенда медицинской периодики, журнал The Lancet начал издаваться без малого два века назад – в 1823 году. Не так давно профильные направления статей были выделены в отдельные специализированные журналы (всего их существует одиннадцать), издаваемые под головным именем. Осенью 2016 года в России увидит свет дебютное издание знаменитого семейства. Пионером станет русскоязычная версия The Lancet Oncology (импакт-фактор 26.509), которая появится на рынке в формате ежегодного 200-страничного альманаха. Локальным издателем выступает компания "Глобал Репринт Сервис", специализирующаяся на международном контенте, по лицензии голландского издательства ELSEVIER. В головной лондонской редакции The Lancet установлены строгие требования к структуре и наполнению журналов семейства The Lancet, и российский выпуск не станет исключением: журнал имеет строго научный ориентир и будет включать новостной блок из мира международной онкологической практики, комментарии врачей, статьи и обзоры международных клинических исследований.

Дебютный выпуск журнала будет приурочен к юбилейному XX Российскому Онкологическому конгрессу, который пройдет 15-17 ноября. Примечательно, что журнал будет свободно доступен участникам конгресса – на мероприятии врачи смогут бесплатно получить премьерный том всемирно известного издания.

В российском выпуске выйдут несколько статей, ранее опубликованных в оригинальном The Lancet Oncology, с участием специалистов из России и СНГ в коллективе авторов.

ОПУХОЛИ ЖКТ

ИНТЕРВАЛ МЕЖДУ НЕОАДЬЮВАНТНЫМ ХИМИОЛУЧЕВЫМ ЛЕЧЕНИЕМ И ОПЕРАЦИЕЙ: ПОСПЕШАТЬ, НО ВСЕ ЖЕ НЕ СПЕША



Деньгина Наталья Владимировна Ульяновский онкологический диспансер, Ульяновск

В настоящее время именно мультимодальный подход – неоадьювантное химиолучевое лечение с последующей радикальной операцией – принят большинством ученых как стандарт лечения местнораспространенных опухолей таких локализаций, как рак пищевода и рак прямой кишки, по причине лучших показателей частоты полной регрессии, R0 резекций и локального контроля, что коррелирует с общей выживаемостью. Неоднократно показано, что повышение частоты полной регрессии улучшает отдаленные результаты лечения и даже способно отражать картину возможного будущего рецидива заболевания: у пациентов с достигнутым полным ответом на проведенное лечение впоследствии чаще наблюдается отдаленное метастазирование, нежели локальный рецидив. Однако как для оценки клинического ответа на проведенное химиолучевое лечение, так и для реализации максимально возможного патоморфологического ответа требуется время. Недаром, согласно методологии проведения научных клинических исследований с включением лучевой терапии, оценивать степень регрессии опухоли после облучения либо химиолучевого лечения желательно не ранее чем через 2 месяца. Ни рак пищевода, ни рак прямой кишки не относятся к опухолям с очень высокой радиочувствительностью, и для реализации лечебного эффекта требуется определенный промежуток времени.

За последние полтора-два десятилетия химиолучевое лечение рака пищевода и прямой кишки прочно вошло в повседневную практику в качестве компонента тримодального лечения. Каким должен быть оптимальный интервал между неоадьювантным этапом и операцией – в этом вопросе единого мнения среди исследователей не наблюдается. Более того, в последнее время было представлено несколько со-

лидных исследований с выводами, порой весьма отличающимися друг от друга.

Традиционно принято выдерживать интервал в 6-8 недель между неоадьювантным этапом лечения и операцией. На практике же данные временные промежутки варьируют в гораздо больших пределах – от 2 недель до 3 месяцев.

В отношении рака пищевода по данному вопросу опубликовано несколько статей за последние 5-6 лет, являющих собой как ретроспективные анализы, проспективные работы, либо представляющих отдельные аспекты в рамках крупных рандомизированных исследований, в частности, CROSS trial 2015 года. Так, в своем ретроспективном анализе 2010 года итальянские авторы Ruol et al. [1], разделив 129 больных на две группы (А – операция в сроки до 45 дней после неоадьювантного лечения и В – позже 45 дней), продемонстрировали улучшение показателей общей 5-летней выживаемости в группе В (42,6% против 33,1%), особенно если удавалось достигнуть R0 резекции (56,3% против 37,8% в группе А), хотя без статистической достоверности. При этом риск локального рецидива был достоверно ниже в группе отсроченной операции (25% против 48,3%, $p=0,02$).

Американские авторы в проспективном исследовании сравнивали прежде всего частоту возникновения периоперационных осложнений, а потом уже патоморфологический ответ и общую выживаемость [2]. Каких либо значительных отличий в плане продолжительности операции, кровопотери, несостоятельности анастомоза и числа периоперационных осложнений в целом между двумя группами больных, оперированных в пределах 8 недель после неоадьюванта или позже, отмечено не было. Более того, процент патоморфологического ответа и выживаемость оказались также схожими, что позволило авторам сделать вывод о безопасной возможности отсрочить операцию и свыше 8 недель, если пациент еще не полностью восстановился после химиолучевого лечения.

Промежуточный анализ авторов рандомизированного исследования CROSS [3] также продемонстрировал, что «передышка» в 7-8 недель несет статистически достоверное ($p=0,0004$) увеличение процента полного патоморфологического ответа, хотя и с небольшим ростом риска послеоперационных осложнений. Но, в любом случае, если есть необходимость пролонгировать период ожидания свыше 8 недель по состоянию больного – эта стратегия может быть вполне приемлемой.

Однако крупный ретроспективный анализ 2016 года от бельгийских авторов, основанный на результатах лечения 4284 больных аденокарциномой пищевода (данные были

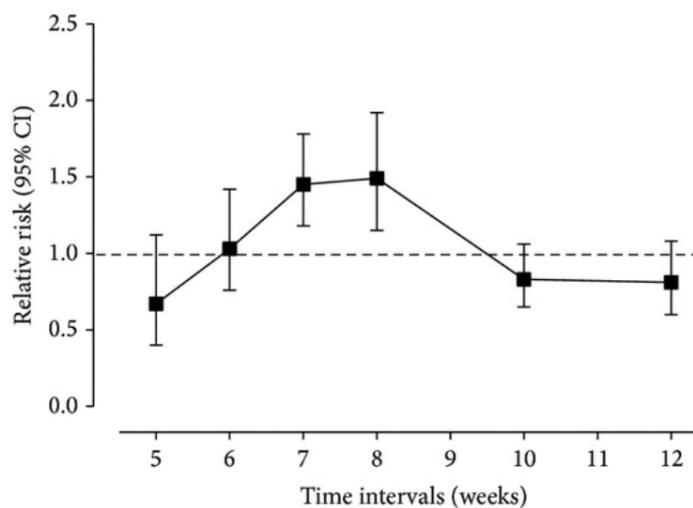


Рисунок. Частота патоморфологических ответов в зависимости от интервала между неоадьювантным химиолучевым лечением и операцией (Wang) [7].

взяты из Национального ракового регистра), получивших неоадьювантное химиолучевое лечение и впоследствии прооперированных за период с 2003 по 2011 гг., явился своеобразной ложкой дёгтя для приверженцев тактики отсроченной операции [4]. Разделив все случаи на 4 группы по интервалам до операции (до 5 недель, от 5 до 7 недель, от 7 до 9 недель и свыше 9 недель) и проанализировав результаты средней и 5-летней выживаемости, авторы продемонстрировали ухудшение показателей по мере увеличения дооперационного промежутка времени. Так, медиана выживаемости составила 35,5, 35,2, 34,1 и 28,2 месяца соответственно, а 5-летняя выживаемость – 35,0%, 32,3%, 30,9% и 29,1% соответственно. При этом процент полных патоморфологических регрессий, действительно, возрастал в случае более длительного периода ожидания операции, но, по мнению авторов, это не влияло на отдаленные результаты лечения.

По данной проблеме существует и мета-анализ на основе результатов 5 исследований с общим количеством больных плоскоклеточным раком и аденокарциномой пищевода, составившим 1016 человек [5]. В нем временным «водоразделом» стал промежуток в 7-8 недель после проведенного неоадьювантного химиолучевого лечения. Авторы продемонстрировали, что процент полных патоморфологических ответов, послеоперационных осложнений и частоты несостоятельности анастомозов был примерно одинаков в обеих группах, но при этом показатели 2-летней выживаемости оказались достоверно хуже в группе более долгого интервала ($p=0,01$). Основной вывод, следующий из вышесказанного: необходимо больше проспективных исследований, поскольку на данный момент делать определенные выводы рано. Видимо, в отношении рака пищевода научный мир пока остается на прежних позициях – оперативное лечение желательно выполнять в сроки 4-8 недель: не позднее, дабы

не ухудшить показатели общей выживаемости, но и не ранее во избежание послеоперационных осложнений и смертности пациентов, не восстановившихся после неоадьювантного лечения.

В случае рака прямой кишки стремление достичь большего процента полных патоморфологических регрессий после неоадьювантного лечения (что ассоциировано с лучшими отдаленными результатами) привело к пролонгированию интервала вплоть до 11-12 недель. По данной проблеме существует немало как ретроспективных, так и проспективных исследований. Так, Petrelli и соавторы на основании анализа результатов 13 работ, включающих 3584 пациентов, отметили, что удлинение интервала свыше традиционных 6-8 недель достоверно увеличивает частоту pCR с 13,7% до 19,5%, при этом показатели общей и безрецидивной выживаемости, а также частота R0 резекций и сфинктеросохраняющих операций были примерно одинаковы в обеих группах [6].

Результаты 15 ретроспективных исследований (с общим количеством больных 4431) постарались обобщить в своем мета-анализе 2016 года Wang с соавторами [7], подтвердив, что частота отмеченных полных патоморфологических ответов действительно значительно выше после 7-8 недель, нежели после оперативных вмешательств, проведенных в более короткие сроки ($p<0,01$). Однако более долгая отсрочка операции не приводила к повышению pCR и не выражалась в улучшении показателей локального контроля или общей выживаемости (см. рисунок).

Авторы недавней публикации в журнале Американского Колледжа хирургов (ретроспективные результаты лечения 11760 больных со II и III стадией рака прямой кишки) напрямую обозначают интервал в 8 недель (56 дней) после неоадьювантного химиолучевого лечения как наиболее приемлемый в плане наибольшей вероятности развития pCR и частоты R0 резекций [8].

Наконец, в июле 2016 года в Journal of Clinical Oncology были опубликованы столь ожидаемые результаты мультицентрического рандомизированного исследования III фазы GRECCAR6, в котором авторы сравнили результаты лечения 265 больных, ожидавших операцию после химиолучевого лечения в течение 7 или 11 недель [9]. За первичную конечную точку был принят полный патоморфологический регресс, при этом исследователи не обнаружили статистически достоверной разницы в частоте pCR (15,0% против 17,4% для 7 и 11 недель соответственно, $P=0,5983$). Однако процент осложнений был гораздо выше в группе 11 недель (32,8% против 19,2%; $P=0,0137$), что не могло не отразиться на качестве мезоректумэктомии (78,7% полных мезоректумэктомий против 90% в группе 7 недель; $P=0,0156$).

Похоже, на данном этапе большинство исследователей вновь отдает предпочтение более традиционному интервалу 7-8 недель между неоадьювантным химиолучевым лечением и операцией, впрочем, не забыв упомянуть при этом, что и излишняя спешка в данной ситуации представляется неуместной.

Литература:

- Ruol A, Rizzetto C, Castoro C, et al. Interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: does delayed surgery have an impact on outcome? *Ann Surg* 2010; 252: 788-796.
- Kim JY, Correa AM, Vaporciyan AA, et al. Does the timing of esophagectomy after neoadjuvant chemoradiation affect outcome? *Ann Thorac Surg*. 2012 January; 93(1): 207-213.
- Shapiro J, van Hagen P, Lingsma HF, et al. Prolonged time to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy increases histopathological response without affecting survival in patients with esophageal or junctional cancer. *Ann Surg* 2014; 260: 807-814.
- Depypere L. The effect of time interval on esophagectomy after neoadjuvant treatment. *Ann Transl Med* 2016; 4(6): 117. doi: 10.21037/atm.2016.01.28.
- Lin G, Han S-Y, Xu Y-P, Mao W-M. Increasing the interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in esophageal cancer: a meta-analysis of published studies. *Dis Esophagus* 2015. [Epub ahead of print].
- Petrelli F, Sgroi G, Sarti E, Barni S. Increasing the interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in rectal cancer: a meta-analysis of published studies. *Ann Surg*. 2016 Mar; 263(3): 458-64.
- Wang XJ, Zheng ZR, Chi P, et al. Effect of interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery on oncological outcome for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology Research and Practice* 2016, Article ID 6756859, 13 pages.
- Sun Z, Adam MA, Kim J, et al. Optimal timing to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *J Am Coll Surg* 2016; 222: 367-374.
- Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, et al. Effect of interval between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer. *Published online before print* July 18, 2016, doi: 10.1200/JCO.2016.67.6049.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ЗАРОДЫШЕВОЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ VSIG10L И РИСКОМ РАЗВИТИЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО ПИЩЕВОДА БАРРЕТТА И РАКА ПИЩЕВОДА

За последние 40 лет частота заболеваний аденокарциномой пищевода и предшествующим ее развитию синдромом Барретта резко возросла. Прогноз 5-летней выживаемости больных при этом не превышает 15%. Возникшая генетическая гетерогенность заболеваний вызвала еще больше вопросов в понимании их патогенеза и совершенствовании методов лечения.

Целью проведения настоящего исследования, опубликованного недавно в журнале JAMA ONCOLOGY, было выявление лиц,

у которых потенциально может развиваться аденокарцинома пищевода и наследственный пищевод Барретта.

Для этого авторами исследования было выполнено полное секвенирование экзона из ДНК лимфоцитов периферической крови 4 дальних родственников семьи с наследственным пищеводом Барретта. С целью идентификации необходимого гена панель генов была отфильтрована и проверена по многочисленным параметрам. Анализ экспрессии генов был выполнен с помощью количествен-

ной ПЦР в режиме реального времени и РНК гибридизации *in situ*. С целью выявления ультраструктурных изменений исследователи изучили клетки слизистой оболочки пищевода под электронным микроскопом.

Анализ был выполнен на семье, 3 члена которой имели аденокарциному пищевода и 11 – пищевод Барретта. Полное секвенирование экзона позволило обнаружить зародышевую мутацию (S631G) высококонсервативного остатка серина в гене VSIG10L, которая присутствовала у всех больных.

Наличие данной мутации нарушает процесс созревания нормального (плоского) эпителия пищевода. В норме в клетках пищевода имеется высокая экспрессия гена VSIG10L, но при синдроме Барретта она снижается. При электронной микроскопии клеток плоского эпителия пищевода, имеющих мутацию S631G, были выявлены расширенные межклеточные пространства и снижение количества десмосом.

Авторы исследования сделали вывод о потенциальной роли гена VSIG10L в развитии наследствен-

ного рака пищевода. Его идентификация открывает новые возможности в понимании патогенеза заболевания, проведении раннего скрининга и тщательного мониторинга тех лиц, у кого имеется зародышевая мутация.

Источник: Fecteau R, Kong J, Kresak A, et al. Association between germline mutation in VSIG10L and familial Barrett neoplasia. JAMA Oncol. Published online July 28, 2016. doi:10.1001/jamaoncol.2016.2054.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ РЕГОРАФЕНИБОМ У БОЛЬНЫХ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ РАКОМ, ПОЛУЧАВШИХ СОРАФЕНИБ (результаты рандомизированного исследования 3 фазы RESORCE)

Одной из работ, представленных 30 июня в Барселоне на 18-м Международном конгрессе, посвященном онкологическим заболеваниям органов желудочно-кишечного тракта (World Congress on Gastrointestinal Cancer – WCGC), стали результаты исследования проф. J. Bruix (клиника университета Барселона, Испания), касающиеся применения регорафениба в терапии второй линии у больных гепатоцеллюлярным раком (ГЦР). Регорафениб (Стиварга, Bayer) – пероральный мультикиназный таргетный ингибитор рецепторов VEGF, играющий центральную роль в ангиогенезе. Кроме того, регорафениб подавляет различные онкогенные и стромальные киназы, в том числе KIT, RET, PDGFR, FGFR и RAF, способствуя тем самым прекращению пролиферации злокачественных клеток. В настоящее время терапия регорафенибом одобрена в лечении колоректаль-

ного рака и гастроинтестинальных стромальных опухолей.

В представленном на конгрессе исследовании приняли участие 573 больных ГЦР из 21 страны мира. У всех пациентов было выявлено прогрессирование заболевания после приема сорафениба в течение не менее 20 дней в дозе 400 мг или более в день. Участники исследования были рандомизированы в соотношении 2:1 на 2 группы, одна из которых получала регорафениб в дозе 160 мг в день, а вторая – плацебо. Лечение продолжалось в течение 1-3 недель, каждые 4 недели. Стратификация больных была выполнена с учетом места проживания, наличия/отсутствия признаков микрососудистой инвазии и внепеченочного распространения, общесоматического статуса пациента по шкале ECOG (0 или 1), уровня альфа-фетопротеина (<400 нг/мл или ≥400 нг/мл). Характеристики пациентов

в исследуемых группах были сопоставимы между собой. Медиана возраста составила 63 года. Подавляющее (88%) число участников исследования были мужчинами. Стадия С по BCLC (Barcelona Clinical Liver Cancer Staging) была у 87% пациентов. Медиана продолжительности лечения составила 3,6 мес. в группе регорафениба и 1,9 мес. в группе плацебо. По результатам данного исследования медиана общей выживаемости в группе регорафениба была 10,6 мес., а в группе плацебо – 7,8 мес. (ОР 0,62; $p < 0,001$). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 3,1 мес. в исследуемой группе и 1,5 мес. в группе плацебо (ОР 0,46; $p < 0,001$). Аналогичные результаты были получены при оценке времени до прогрессирования, которое составило 3,2 мес. и 1,5 мес, соответственно (HR 0,44; $p < 0,001$). Контроля заболевания удалось добиться в 65,2% (регора-

фениб) и 36,1% (плацебо) случаях ($p < 0,001$). Полный или частичный ответ были зарегистрированы у 10,6% участников, получавших регорафениб, и у 4,1% больных, получавших плацебо ($p = 0,01$). Нежелательные явления 3 и более степени выявлены у 79,7% пациентов из группы регорафениба и 58,5% – из группы плацебо. Среди них чаще всего встречались артериальная гипертензия (15,2% и 4,7% соответственно), ладонно-подошвенный синдром (12,8% и 0,5% соответственно), утомляемость (9,1% и 4,7% соответственно) и диарея (3,2% и 0% соответственно). Редукция дозы в связи с развитием тех или иных нежелательных явлений была выполнена у 68,2% больных, получавших регорафениб, и 31,1% пациентов, получавших плацебо. Летальный исход в течение 30 дней от введения последней дозы препарата чаще всего был зарегистрирован в группе боль-

ных, получавших плацебо, чем в группе, находившейся на терапии регорафенибом (19,7% и 13,4% соответственно).

По словам автора исследования, проф. J. Bruix, на сегодняшний день ГЦР остается сложным заболеванием, плохо поддающимся существующему лечению. Длительное время в системной терапии больных ГЦР оставался только один препарат – сорафениб, тогда как стандарта проведения второй линии не существовало. Возможно, что появление регорафениба как потенциального препарата второй линии терапии инициирует проведение соответствующих рандомизированных исследований 3 фазы и вселит надежду в пациентов.

Источник: Bruix J, Merle P, Granito A, et al. 18-th World Congress on Gastrointestinal Cancer. Abstract number LBA-03. Presented 30 June 2016.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ЭВЕРОЛИМУСОМ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (окончательные результаты по общей выживаемости участников исследования RADIANT-3)

В соответствии с результатами клинического исследования 3 фазы RADIANT-3 терапия эверолимусом способствовала увеличению медианы выживаемости без прогрессирования у больных распространенными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы на 6,4 мес. Сравнение было выполнено с плацебо. Недавно в онлайн-версии журнала the Journal of Clinical Oncology авторы этой работы опубликовали окончательные результаты по общей выживаемости (ОВ) пациентов, принявших участие в исследовании.

Помимо этого они оценили роль биомаркеров.

С июля 2007 г. по март 2014 г. в исследовании RADIANT-3 было включено 410 больных распространенными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы низкой или промежуточной степени злокачественности. Все пациенты были рандомизированы на 2 группы, одна из которых (n=207) получала эверолимус, а вторая (n=203) – плацебо. Терапия продолжалась до прогрессирования заболевания, развития призна-

ков непереносимой токсичности или отказа пациента от участия в исследовании. При прогрессировании заболевания на плацебо возможен был переход в группу приема эверолимуса. До начала лечения у всех больных определяли уровень хромогранина А, нейрон-специфической энолазы, а также ряд других маркеров ангиогенеза. По результатам данного исследования медиана ОВ составила 44,0 мес. (95% ДИ 35,6-51,8) в группе больных, получавших эверолимус, и 37,7 мес. (95% ДИ 29,1-45,8) в

группе плацебо (ОР 0,94; 95% ДИ 0,73-1,20; $p = 0,30$). Высокий уровень хромогранина А, нейрон-специфической энолазы, плацентарного фактора роста, а также растворимого рецептора фактора роста эндотелия сосудов 1 типа на момент начала лечения являлись факторами неблагоприятного прогноза ОВ больных. Среди нежелательных явлений чаще всего встречались стоматит, кожная сыпь и диарея. Таким образом, терапия эверолимусом способствовала увеличению медианы ОВ больных распростра-

ненными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы до 44 мес. Несмотря на то, что полученные результаты оказались статистически недостоверными, преимущество эверолимуса перед плацебо было в 6,3 мес.

Источник: Yao O, Pavel M, Lombard-Bohas C, et al. Everolimus for the treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors: overall survival and circulating biomarkers from the randomized, phase III RADIANT-3 study. Published online September 2016.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ АНТИ-ИНТЕРЛЕЙКИН-1-АЛЬФА АНТИТЕЛОМ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ (результаты клинического исследования 3 фазы)

Одной из работ, представленных 2 июля в Барселоне на 18-м Международном конгрессе, посвященном онкологическим заболеваниям органов желудочно-кишечного тракта (World Congress on Gastrointestinal Cancer, WCGC), стали результаты исследования проф. Tamas H (королевская клиника в Борнмуте, Великобритания), касающиеся применения нового анти-интерлейкин-1-альфа антитела в лечении больных метастатическим колоректальным раком (МКРР). Ксилоникс (Xilonix, MAVp1) представляет собой первое моноклональное антитело, действующее против интерлейкин-1-альфа, одного из основных медиаторов воспаления. Интерлейкин-1-альфа способствует ангиогенезу опухолевых клеток. С другой стороны, его действие на метаболизм здоровых клеток сопровождается развитием анорексии, повышенной утомляемости и снижением веса тела.

В данном клиническом исследовании 3 фазы приняли участие 309 больных МКРР, рефрактерных к стандартным режимам химиотерапии с включением оксалиплатина и иринотекана. Все пациенты были рандомизированы

в соотношении 2:1 на 2 группы, одна из которых получала новый препарат с симптоматической терапией (n=207), а вторая – плацебо с симптоматической терапией (n=102). Критериями участия в исследовании являлось наличие симптомов заболевания (таких как, например, болевой синдром, утомляемость, анорексия, ECOG 1 или 2), а также снижение веса или наличие признаков системного воспаления. Основным критерием эффективности была частота объективного ответа (ЧОО). Помимо этого оценивалась фармакодинамика препарата, профиль безопасности, выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость. По результатам данного исследования показатель ЧОО в группе исследуемого препарата составил 33%, тогда как в группе плацебо – 19% (p=0,0045). Продолжительность жизни больных, ответивших на лечение, была в 3 раза выше, чем у больных, не ответивших на лечение (11,5 мес. и 4,2 мес. соответственно). Исследователи также отметили, что у больных, находившихся на терапии исследуемым препаратом, меньше были выражены признаки системного воспаления (ИЛ-6) и тромбоцитоза,

обусловленные паранеопластическим синдромом (p=0,004 и p=0,003 соответственно). Нежелательные явления в группе больных, получавших исследуемый препарат, встречались на 25% реже, чем в группе плацебо (p=0,062). На основании полученных результатов авторы исследования сделали вывод о том, что монотерапия анти-интерлейкин-1-альфа антителами мо-

жет стать новой терапевтической опцией лечения больных МКРР. С целью подтверждения полученных результатов необходимо проведение дополнительных исследований.

Источник: Tamas H, Thierry A, Lucjan W, et al. 18th World Congress on Gastrointestinal Cancer. Abstract number O-027. Presented 2 July 2016.

Новый пероральный таргетный препарат Ибранса® (палбоциклиб) 5 октября 2016 года был одобрен в Российской Федерации для лечения местнораспространенного или метастатического рака молочной железы положительного по гормональным рецепторам (HR+), отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) в комбинации с фулвестрантом, после предшествующей гормональной терапии.



Палбоциклиб – первый представитель нового класса ингибиторов циклин-зависимых киназ, избирательно ингибирующий циклин-зависимые киназы (CDK) 4 и 6, что приводит к восстановлению контроля клеточного цикла и блокаде пролиферации опухолевых клеток¹. Утрата контроля клеточного цикла является характерной особенностью злокачественных новообразований; при многих их видах происходит гиперактивация CDK 4/6, что влечет за собой потерю контроля над пролиферацией^{2,3}. CDK 4/6 являются ключевыми регуляторами клеточного цикла, которые инициируют клеточную прогрессию от фазы роста (G1) до фаз, связанных с репликацией ДНК(S)^{4,5}. CDK 4/6, активность которых часто возрастает при раке молочной железы, экспрессирующем рецепторы эстрогена (ER+), являются ключевыми нисходящими мишенями передачи сигнала, опосредованного ER при ER+ раке молочной железы^{6,7}. Данные доклинических исследований показали, что двойное ингибирование CDK 4/6 и сигнального пути ER является синергичным и блокирует рост клеточных линий ER+ рака молочной железы в фазе G1.

Основанием для регистрации препарата Ибранса® (палбоциклиб) в РФ стали результаты рандомизированного исследования III фазы PALOMA-3. 521 больная с прогрессирующим на предшествующей эндокринной терапии РМЖ была рандомизирована в соотношении 2:1 в группу палбоциклиба и фулвестранта или в группу плацебо и фулвестранта. Главным критерием эффективности была выживаемость без прогрессирования (ВБП). Вторичными критериями были общая выживаемость (ОВ), частота объективных ответов, частота клинического улучшения (ответ на лечение и стабилизация болезни), безопасность. Медиана выживаемости без прогрессирования была 9,5 месяца (95% ДИ 9,2–11,0) в группе, получающей фулвестрант плюс палбоциклиб, и 4,6 месяца (3,5–5,6) в группе, получающей фулвестрант плюс плацебо (соотношение рисков 0,46, 95% ДИ 0,36–0,59, p<0,0001). Нежелательные явления 3-й и 4-й степени тяжести зарегистрированы у 251 (73%) из 345 пациенток группы, получающей фулвестрант плюс палбоциклиб и у 38 (22%) пациенток группы, получающей фулвестрант плюс плацебо.

Наиболее частыми нежелательными явлениями 3 или 4 степени были нейтропения (223 [65%] в группе, получающей фулвестрант плюс палбоциклиб, и 1 [1%] в группе, получающей фулвестрант плюс плацебо), анемия (10 [3%] и 3 [2%]) и лейкопения (95 [28%] и 2 [1%]). При этом частота фебрильной нейтропении оказалась схожей в обеих группах (1% и 1%). Серьезные нежелательные явления 4 степени (по всем причинам) были зарегистрированы у 44 из 345 пациенток (13%) в группе, получающей фулвестрант плюс палбоциклиб, и 30 из 172 (17%) в группе, получающей фулвестрант плюс плацебо. Смертельных исходов, связанных с токсическим воздействием проводимого лечения, отмечено не было.

На основании полученных данных авторамисделан вывод, что терапия препаратом палбоциклиб в комбинации с фулвестрантом является эффективной и безопасной для исследуемой категории пациенток с метастатическим гормоночувствительным HER2-негативным РМЖ.⁸

27 октября 2016 препарат Ибранса® (палбоциклиб) была присуж-

дена Премия Галена (PrixGalien) на 10-й ежегодной церемонии вручения премии Галена в Нью-Йорке, США - в номинации «Лучший фармацевтический продукт 2016 года»⁹.

Литература:

- 1 [Clinicaltrials.gov. Study of Letrozole with or without PD 0332991 for the first-line treatment of hormone-receptor positive advanced breast cancer. Available here: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00721409?term=PD+0332991&rank=10. Accessed April 6, 2014.](http://clinicaltrials.gov/Study of Letrozole with or without PD 0332991 for the first-line treatment of hormone-receptor positive advanced breast cancer. Available here: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00721409?term=PD+0332991&rank=10)
- 2 Shapiro GI. Cyclin-dependent kinase pathways as targets for cancer treatment. *J Clin Oncol.* 2006;24(11):1770-1783.
- 3 Weinberg RA. *The Biology of Cancer.* New York, NY: Garland Science; 2013.
- 4 Hirama T and H. Phillip Koeffler. *Role of the Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors in the Development of Cancer.* *Blood.* 1995; 86: 841-854.
- 5 Fry D et al. Specific Inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. *Molecular Cancer Therapeutics.* 2004; 3: 1427-1437.

- 6 Finn RS et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast Cancer Res.* 2009;11(5):R77.
- 7 Lamb R, Lehn S, Rogerson L, Clarke RB, Landberg G. Cell cycle regulators cyclin D1 and CDK4/6 have estrogen receptor-dependent divergent functions in breast cancer migration and stem cell-like activity. *Cell Cycle.* 2013;12(15):2384-2394.
- 8 Massimo Cristofanilli*, Nicholas C Turner et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016 Published Online March 2, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00613-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00613-0)
- 9 <http://www.prnewswire.com/news-releases/galien-foundation-announces-2016-prix-galien-usa-nominees-in-best-biotechnology-product-best-pharmaceutical-product-and-best-medical-technology-categories-300304552.html>

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

РАК ЯИЧНИКОВ: ДВА ЛАГЕРЯ, ДВА БЕРЕГА...



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



**Тюляндина Александра
Сергеевна**
Российский
онкологический
научный центр
им. Н.Н.Блохина,
Москва

Два сложных и неоднозначных вопроса в лечении больных распространенным раком яичников раскололи онкогинекологическое сообщество на два лагеря. Оба лагеря стоят на непримиримых позициях, отстаивая свою точку зрения с азартом, порой переходящим в обмен непарламентскими выражениями, чему многие из нас были свидетелями на последних конференциях. Такая эмоциональная дискуссия порой заслоняет истинную причину разногласий и не позволяет каждой стороне услышать разумные выводы друг друга. Первая причина разногласий – роль предоперационной (неoadъювантной) химиотерапии у больных распространенным (III-IV стадии) раком яичников. По результатам двух рандомизированных исследований, сравнивающих выполнение первичной циторедуктивной операции с последующей химиотерапией и проведение 3 курсов предоперационной химиотерапии с последующим выполнением циторедукции и продолжением химиотерапии, были сделаны выводы о равнозначной эффективности этих двух лечебных тактик [1, 2]. К достоинствам проведения предоперационной химиотерапии можно отнести уменьшение проявлений заболевания, что приводит к улучшению общего состояния больной, повышение шанса выполнения оптимальной (размеры остаточных образований в брюшной полости мене 1 см) или полной (удаление всех видимых проявлений болезни) циторедукции (как за счет уменьшения числа и размеров метастазов, так и за счет лучшей переносимости травматической операции вследствие меньшей ее продолжительности и снижения послеоперационных осложнений), оценку эффективности проводимой химиотерапии

клинически и морфологически (правда до сих пор непонятно, что с этим знанием делать). Сторонники предоперационной химиотерапии резонно отмечают, что для многих больных III-IV стадий выполнение оптимальной циторедукции невозможно технически и опасно операционными осложнениями. К сожалению, до сих пор не существует общепринятых критериев, предсказывающих возможность выполнения или невыполнения оптимальной циторедукции на первом этапе, поэтому проведение предоперационной химиотерапии, которая повышает шанс ее выполнения, представляется логичным. Одинаковые цифры безрецидивной и общей выживаемости, полученные при проведении рандомизированных исследований, сделали метод проведения предоперационной химиотерапии при раке яичников популярным во всем мире, о чем свидетельствует увеличение частоты его использования во всем мире и в нашей стране в частности.

Позитивно оценивая потенциальные возможности предоперационной химиотерапии, следует отметить, что в обоих исследованиях были получены очень скромные (если не сказать разочарывающие) показатели общей выживаемости. Медианы продолжительности жизни составили 30 мес. и 23 мес., что в большей мере соответствует результатам лечения этих больных в 80-90 годах прошлого столетия и существенно ниже привычных результатов сегодняшнего дня с медианой 40-60 мес. в клиниках, которые стоят на позициях первичной циторедукции. Ведущие клиники, занимающиеся лечением больных раком яичников, на своем собственном примере демонстрируют возможность выполнения оптимальной циторедукции у 60-70% больных III-IV стадиями [3]. Это в 2-3 раза выше частоты выполнения оптимальных первичных операций в вышеприведенных исследованиях. Еще 10-20 лет назад частота выполнения оптимальных первичных циторедукций в ведущих клиниках составляла привычные для большинства 25-30%. Рынок по сравнению с остальными был обусловлен повышением квалификации оперирующих хирургов за счет овладения техникой оперативных вмешательств на кишечнике, печени, поджелудочной железе, диафрагме, забрюшинных лимфоузлах, крупных сосудах, что повышало шанс выполнения циторедукции в полном объеме. Одновременно совершенствовались хирургический инструментарий, анестезиологическое и реанимационное сопровождение больного, методика лечения интра- и послеоперационных осложнений. Средняя продолжительность первичных циторедуктивных операций составляет 4-5 часов и нередко требует для выполнения определенных хирургических этапов дополнительного приглашения хирургов, ими владеющих. В многочисленных работах было показано, что выполнение полной или оптимальной циторедукции достоверно улучшает прогноз больных и сочетается с медианой продолжительности жизни 60-80 месяцев. Сторонники выполнения оперативного лечения на первом этапе справедливо указывают, что выполнение оптимальной или полной циторедукции открывает для больных с III стадией возможность проведения внутрибрюшинной химиотерапии, которая еще в большей степени способствует улучшению отдаленных результатов.

Кроме того, результаты проведенных исследований указывают еще на один феномен – на клиническую неравноценность полной регрессии после первичной циторедукции и интервальной. Это проявляется в том, что выполнение первичной оптимальной циторедукции сочетается с существенным и статистически значимым увеличением безрецидивной и общей выживаемости больной, в то время как при интервальной циторедукции достижение оптимальной циторедукции существенно не влияет на отдаленные результаты больной. Почему так? При первичной циторедукции происходит удаление всех или большинства макроскопических проявлений болезни, а микроскопические очаги, никогда ранее не подвергавшиеся лекарственной терапии, имеют высокий шанс уничтожения при ее инициации. Поэтому на выходе больные с первичной оптимальной циторедукцией и с последующей химиотерапией имеют высокий шанс элиминации всех или подавляющего большинства опухолевых клеток, что отража-

ется на улучшении отдаленных результатов. При выполнении интервальной операции объем макроскопической опухолевой массы после проведения 3 курсов химиотерапии меньше, что позволяет с меньшими техническими трудностями достигнуть оптимальности. Одновременно увеличивается число микроскопических очагов, которые хирург пропускает. Эти микроскопические очаги состоят из клеток, уже подвергшихся химиотерапии, и содержат клетки с развившейся резистентностью к противоопухолевым препаратам. Проведение последующей химиотерапии не способно уничтожить их, что приводит к быстрой прогрессии и смерти больной.

Кто же прав? Да никто. И вся разница между двумя лагерями в том, как они относятся к интервальной циторедукции. Сторонники этого подхода веруют, что это оптимальный метод лечения для больных III-IV стадиями рака яичников и обосновывают эту веру проведенными рандомизированными исследованиями. Следствием этого является автоматическое назначение предоперационной химиотерапии большинству больных (а в некоторых отделениях и всем больным) III-IV стадиями рака яичников. Их оппоненты считают, что отказ от первичной циторедукции и проведение химиотерапии не является оптимальным лечебным подходом и к нему следует прибегать лишь в явных случаях невозможности выполнения первичной операции. Это не должен быть автоматический отказ, отказу должно предшествовать тщательное обследование и обсуждение больной, желательное хирургами, которые, кроме выполнения стандартных онкогинекологических процедур, выполняют весь спектр оперативных пособий на органах брюшной полости, забрюшинного пространства и т.д. Никто не вправе требовать от онкогинеколога выполнять первичную циторедукцию, если для ее выполнения у хирурга нет достаточных знаний и умений, а клиника не обладает необходимым инструментарием, опытом анестезиологической и реанимационной поддержки таких операций. Но давайте не называть в этом случае выполнение интервальной циторедукции оптимальным методом лечения. Это вынужденный подход для некоторых больных, использование его у подавляющего большинства не способствует развитию онкогинекологии как хирургической специальности. Следует признать, что в нашей стране многие онкогинекологи не обладают достаточными знаниями, умением и опытом выполнения оптимальных циторедукций. Можно и дальше оставаться на этом уровне подготовки, отказываясь оперировать на первом этапе и выполнять предоперационную химиотерапию с интервальной циторедукцией, утверждая, что это оптимальный путь лечения. И этим оправдывать низкую частоту выполнения первичной оптимальной циторедукции в наших клиниках, которую, кстати, никто и не репортирует. Гораздо сложнее расти профессионально, овладевая новыми хирургическими приемами и получая свой собственный опыт выпол-

нения сложных первичных оптимальных циторедукций.

Второе разногласие, вызывающее бурную реакцию, – это определение маркера СА-125 в процессе наблюдения за больными серозным раком яичников после окончания очередной линии химиотерапии с целью диагностики ожидаемого прогрессирования заболевания. Причиной столь ожесточенных споров стал один из выводов исследования OV05, утверждавший, что маркерный рецидив не является показанием к немедленному проведению химиотерапии, а потому определение СА-125 не является обязательной процедурой в процессе наблюдения [4]. Раздался возмущенный крик, что СА-125 является ранним признаком прогрессирования заболевания и отказ от его мониторинга противоречит всем онкологическим канонам. На самом деле, никто и не отказывался от определения СА-125, и все различие между двумя лагерями сводится к тому, как вы используете знание о маркере для принятия клинического решения у больной раком яичников. Один лагерь справедливо считает рост концентрации СА-125 ранним признаком прогрессирования и посему показанием к немедленному началу химиотерапии рецидива заболевания (чем раньше начнешь, тем больший противоопухолевый эффект можно получить). Оппоненты, не отрицая диагностическую ценность СА-125 в определении прогрессирования заболевания, ставят под сомнение, что раннее начало терапии в случае повышения только СА-125 приведет к улучшению результатов лечения больных. Во-первых, лечение рецидивов рака яичников по своему характеру относится к паллиативному, т.е. во главу угла ставится задача контроля симптомов заболевания и во вторую очередь увеличение продолжительности жизни. Но если у пациентки нет симптомов заболевания, она хорошо себя чувствует и сохраняет работоспособность, то нужно ли «лечить белок в пробирке», коим является СА-125? Ибо назначение терапии при повышении маркера неизбежно ухудшит качество ее жизни. Тем более что из клинического опыта мы нередко наблюдаем индолентное течение заболевания, когда повышение маркера возникает задолго до появления симптоматики. Начиная терапию рецидива рано, мы можем получить последующий рецидив в более ранние сроки, чем в случае позднего начала при появлении симптомов заболевания. Поэтому оппоненты в своих клинических решениях о начале проведения химиотерапии в первую очередь опираются на клинические данные и лишь во вторую – учитывают динамику СА-125. Таким образом, расхождения касаются не значения СА-125, а целесообразности раннего начала лечения прогрессирования заболевания.

Разрешить это противоречие можно было только с помощью проведения рандомизированного исследования по сравнению двух тактик. Исследование OV05 ста-

СРАВНЕНИЕ ПРОФИЛЯ БЕЗОПАСНОСТИ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ, ИМЕЮЩИХ ВЫСОКИЙ РИСК РЕЦИДИВА ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПОЛУЧАЮЩИХ СОЧЕТАННУЮ ХИМИОЛУЧЕВУЮ ИЛИ ТОЛЬКО ЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ В АДЬЮВАНТНОМ РЕЖИМЕ (результаты рандомизированного исследования 3 фазы PORTEC-3)

В большинстве случаев рак тела матки выявляют на ранних стадиях заболевания, когда основным и единственным методом лечения больных является хирургическое вмешательство [1]. Адьювантная терапия проводится при наличии таких факторов риска, как высокая степень злокачественности новообразования, инвазия в миометрий или лимфогенное пространство, зрелый возраст пациентки [2-4]. В клиническом исследовании PORTEC-2 было показано, что проведение лучевой терапии на влагалище снижает риск развития рака тела матки у женщин, находящихся в группах высокого и промежуточного риска рецидива заболевания [5, 6]. Около 15% всех больных раком тела матки имеют высокий риск рецидива заболевания, под которым подразумевается наличие новообразования I стадии высокой степени злокачественности с глубоким уровнем инвазии или инвазией в лимфогенное пространство, новообразование II или III стадии или неэндометриоидный гистологический вариант новообразования [1]. У пациентов данной группы чаще возникает отдаленное метастазирование и летальный исход, обусловленный раком тела матки [7-10]. Такие гистологические варианты рака эндометрия, как серозный и светлоклеточный варианты, характеризуются неблагоприятным прогнозом в связи с высоким риском развития метастазов. Тем не менее, показатели выживаемости больных данными патологиями, выявленными на ранней стадии онкологического процесса, соответствуют выживаемости больных эндометриоидным раком тела матки 3 степени злокачественности [11]. На протяжении нескольких десятилетий стандартом адьювантной терапии больных раком тела матки, входящих в группу высокого риска рецидива заболевания, было проведение дистанционной лучевой терапии на область малого таза. Рандомизированные исследования, направленные на сравнение эффективности проведения адьювантной химиотерапии с дистанционной химиотерапией, не выявили каких-либо значимых различий между обоими методами [12, 13]. В связи с тем, что при проведении только адьювантной химиотерапии возрастает риск развития рецидива в малом тазу, было высказано предположение о целесообразности проведения сочетанной адьювантной химиотерапии и лучевой терапии на область таза [14, 15]. В клиническом исследовании 2 фазы RTOG9708 у 46 больных раком тела матки, имеющих высокий риск рецидива заболевания, оценивалась эффективность проведения сочетанной дистанционной лучевой

терапии с 2 циклами химиотерапии цисплатином, с последующим проведением 4 курсов химиотерапии цисплатином-паклитакселом [16]. По результатам данного исследования показатель 4-летней общей выживаемости (ОВ) составил 85%, безрецидивной выживаемости (БРВ) – 81%; профиль безопасности проводимого лечения был приемлемым. В клиническом исследовании NSGO-EC-9501/EORTC-55991 сравнивалась эффективность и безопасность дистанционной лучевой терапии с сочетанием дистанционной лучевой терапии и 4 курсов химиотерапии на основе препаратов платины. Результаты исследования, которые были опубликованы в объединенном анализе совместно с исследованием MaNGO ILLIAD-III, показали значимое преимущество в БРВ больных, получавших сочетанную терапию [17]. Ни по одному из этих исследований не было опубликовано детального анализа, касающегося профиля безопасности проводимого лечения и качества жизни пациенток. Целью авторов настоящего исследования (PORTEC-3) было сравнение как выживаемости, так и профиля безопасности сочетанной химиолучевой терапии с проведением только дистанционной лучевой терапии у больных раком тела матки, имеющих высокий риск рецидива заболевания. Окончательные результаты по ОВ и БРВ еще ожидаются, но спектр нежелательных явлений и качество жизни пациентов уже проанализированы [18]. Исследование PORTEC-3 представляет собой многоцентровое открытое рандомизированное исследование 3 фазы, в котором приняли участие больные раком тела матки, имеющие высокий риск рецидива заболевания (новообразование IA стадии 3 степени злокачественности с инвазией миометрия или инвазией в лимфогенное пространство, новообразование IB стадии 3 степени злокачественности; новообразование II, IIIA или IIIC [или IIIV при инвазии параметрия] стадии или серозный или светлоклеточный гистологические варианты новообразования IA [с инвазией], IB, II или III стадии). Всем пациенткам в плане лечения была выполнена экстирпация матки с придатками. Участницы исследования были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы, одной из которых была проведена только лучевая терапия (ПОД 1,8 Гр, 5 дней в неделю, СОД 48,6 Гр), а второй – сочетанная химиолучевая терапия (2 курса химиотерапии цисплатином в дозе 50 мг/м² на 1 и 4 неделе лучевой терапии с последующим проведением 4 курсов адьювантной химиотерапии карбоплатином AUC5 + паклитакселом 175 мг/м²). Лечение

проводилось спустя 4-8 недель после операции. При стратификации больных учитывались стадия и гистологический вариант заболевания, выполненная лимфаденэктомия. В зависимости от развития тех или иных нежелательных явлений предполагалась редукция дозы препаратов и увеличение интервала между курсами. Оценка эффективности лечения проводилась каждые 3 мес. на протяжении первых 2 лет, затем каждые 6 мес. на протяжении последующих 5 лет. Основными критериями эффективности были показатели ОВ и БРВ. Помимо этого оценивались профиль безопасности проводимого лечения и качество жизни пациентов. Оценка качества жизни больных выполнялась с помощью опросника EORTC QLQ-C30 на момент начала лечения, непосредственно после завершения курса лучевой терапии, а также спустя 6, 12, 24, 36 и 60 месяцев после рандомизации. С сентября 2006 г. по декабрь 2013 г. в данное исследование было рандомизировано 686 больных. Из них критериям включения соответствовали 660 (330 в каждой группе) пациенток. Качество жизни было оценено у 570 (86%) участниц исследования. Медиана наблюдения составила 42,3 (25,8-55,1) мес. Пациентки обеих групп были сопоставимы между собой по основным характеристикам. По результатам данного исследования на момент завершения лучевой терапии, а также спустя 6 мес. после рандомизации показатели качества жизни были значительно ниже в группе больных, получавших сочетанное лечение. Спустя 12 и 24 мес. после рандомизации данные показатели были аналогичными между сравниваемыми группами, за исключением физического функционирования, которое оставалось незначительно более низким у пациенток в группе сочетанной терапии. Спустя 24 мес. после рандомизации у 48/194 (25%) больных, получавших сочетанное лечение, сохранялось онемение и покалывание в кончиках пальцев рук/ног, тогда как в группе больных, получавших только лучевую терапию, подобные жалобы предъявляли только 11/170 (6%) больных ($p < 0,0001$). Во время лечения нежелательные явления 2 и более степени были выявлены у 309/327 (94%) пациенток в группе сочетанной химиолучевой терапии и 145/326 (44%) больных в группе лучевой терапии. Нежелательные явления 3 и более степени были выявлены у 198/327 (61%) и 42/326 (13%) пациенток соответственно ($p < 0,0001$), среди которых чаще всего (45%) наблюдалась гематологическая токсичность. Спустя 12 и 24 мес. после рандомизации значительной разницы в спектре нежела-

тельных явлений 3 и более степени между сравниваемыми группами выявлено не было. Исключение составили проявления сенсорной полинейропатии 2 и более степени, которые через 24 мес. после рандомизации сохранялись у 25/240 (10%) больных в группе сочетанной химиолучевой терапии и у 1/247 (<1%) пациентки в группе лучевой терапии ($p < 0,0001$). На основании проведенного исследования авторы пришли к выводу, что проведение сочетанной химиолучевой терапии у больных раком тела матки является потенциально возможным. За исключением того, что у 25% больных в течение длительного времени сохранялись симптомы сенсорной полинейропатии, пациентки быстро восстанавливаются после проведенного лечения. Как бы то ни было, перед тем как делать окончательные выводы, авторы исследования ожидают получение результатов по ОВ и БРВ.

Литература

- Colombo, N, Creutzberg, C, Amant, F et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016; 27: 16-41.
- Blake, P, Swart, AM, Orton, J et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet.* 2009; 373: 137-146.
- Creutzberg, CL, van Putten, WL, Koper, PC et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. *PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet.* 2000;355: 1404-1411.
- Keys, HM, Roberts, JA, Brunetto, VL et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2004; 92: 744-751.
- Nout, RA, Smit, VT, Putter, H et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet.* 2010; 375: 816-823.
- Nout, RA, Putter, H, Jurgenliemk-Schulz, IM et al. Five-year quality of life of endometrial cancer patients treated in the randomised post operative radiation therapy in endometrial cancer (PORTEC-2) trial and comparison with norm data. *Eur J Cancer.* 2012; 48: 1638-1648.
- Straughn, JM, Huh, WK, Orr, JW Jr et al. Stage IC adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons

- of surgically staged patients with and without adjuvant radiation therapy. *Gynecol Oncol.* 2003; 89: 295-300.
- Greven, KM, Randall, M, Fanning, J et al. Patterns of failure in patients with stage I, grade 3 carcinoma of the endometrium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990; 19: 529-534.
 - Creutzberg, CL, van Putten, WL, Warlam-Rodenhuis, CC et al. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the postoperative radiation therapy in endometrial carcinoma trial. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 1234-1241.
 - Bosse, T, Peters, EE, Creutzberg, CL et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer – a pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer.* 2015; 51: 1742-1750.
 - Creasman, WT, Kohler, MF, Odicino, F et al. Prognosis of papillary serous, clear cell, and grade 3 stage I carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol.* 2004; 95: 593-596.
 - Susumu, N, Sagae, S, Udagawa, Y et al. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2008; 108: 226-233.
 - Maggi, R, Lissoni, A, Spina, F et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer.* 2006; 95: 266-271.
 - Mundt, AJ, McBride, R, Rotmensch, J et al. Significant pelvic recurrence in high-risk pathologic stage I-IV endometrial carcinoma patients after adjuvant chemotherapy alone: implications for adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 50: 1145-1153.
 - Secord, AA, Geller, MA, Broadwater, G et al. A multicenter evaluation of adjuvant therapy in women with optimally resected stage IIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2013; 128: 65-70.
 - Greven, K, Winter, K, Underhill, K et al. Final analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2006; 103: 155-159.
 - Hogberg, T, Signorelli, M, de Oliveira, CF et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer – results from two randomized studies. *Eur J Cancer.* 2010; 46: 2422-2431.
 - Boer, S, Powell, M, Mileskin, L et al. Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2016; published online 07 July 2016; DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30120-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30120-6).

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С МКРРПЖ РАСШИРИЛИСЬ – В РФ ЗАРЕГИСТРИРОВАН ЭНЗАЛУТАМИД



Маркова Анна Сергеевна,
Российский
онкологический научный
центр им. Н.Н.Блохина,
Москва

Рак предстательной железы (РПЖ) – гормонально-зависимая опухоль, а основой лечения распространенного и метастатического РПЖ является кастрационная терапия, включающая медикаментозную или хирургическую кастрацию. В 2015 году для пациентов с обширным распространением метастатического процесса была рекомендована химиотерапия доцетакселом в комбинации с кастрационной терапией. Однако, эффективность первичной гормональной/химиогормональной терапии ограничена, и через 2-3 года неизменно следует прогрессирование болезни, развивается кастрационно-резистентная стадия заболевания (КРРПЖ). Сегодня возможности лечения пациентов с КРРПЖ значительно расширились, так как на смену симптоматической и поддерживающей терапии пришли новые современные препараты, позволяющие продлить жизнь и улучшить качество жизни у больных с КРРПЖ.

Изучение биологии распространенного прогрессирующего РПЖ показало, что в основе патогенеза КРРПЖ лежат не только нарушения работы генов-супрессоров опухолевого роста, но, главным образом, изменение нормального функционирования андрогенного рецептора (АР). Причиной прогрессирования заболевания и развития резистентности к кастрации могут быть мутации и амплификации гена АР, гиперэкспрессия АР, лиганд-независимая активация факторами роста, цитокинами и др. Следовательно, развитие опухоли предстательной железы по-прежнему остается зависимым от андрогенов, что создает предпосылки для продолжения патогенетического лечения для рака простаты – гормональной терапии – даже при развитии кастрационной резистентности. Доказательством этому служит эффективность новых гормональных препаратов, таких как энзалутамид (суперселективный ингибитор андрогенных рецепторов) и абиратерон (специфический ингибитор биосинтеза андрогенов).

Вследствие этого, более корректным является именно термин «кастрационно-резистентный», а не «гормоно-независимый» или «гормоно-резистентный» РПЖ, подчеркивающий резистентность именно к кастрационной терапии (1,2).

Согласно рекомендациям Европейской Ассоциации Урологов (EAU Guidelines 2016) диагностировать стадию кастрационной резистентности РПЖ можно при наличии следующих критериев: 1) наличие кастрационного уровня тестостерона (<50 нг/мл или 1,7 нмоль/л) плюс либо: 2) биохимическая прогрессия: двукратное повышение уровня ПСА на 50% выше надира, подтвержденное в трех измерениях с разницей во времени оценки не менее 1 недели, при исходном ПСА > 2 нг/мл, либо 3) радиологическая прогрессия: появление новых очагов: появление либо двух и более новых метастазов в костях при проведении остеосцинтиграфии, либо поражений мягких тканей на основании критериев RECIST (3). С 2004 по 2010 годы доцетаксел был первым и единственным цитостатическим препаратом, показавшим увеличение общей выживаемости (ОВ) при метастатическом КРРПЖ (МКРРПЖ) при сравнении с митоксантроном (4,5). На сегодняшний день в РФ для лечения пациентов с МКРРПЖ помимо доцетаксела доступны еще три препарата с различными механизмами действия, такие как кабазитаксел, абиратерон и энзалутамид. Исследования эффективности энзалутамида и абиратерона проводились у пациентов как в первой линии терапии МКРРПЖ, так и второй линии после неэффективности доцетаксела. Кабазитаксел изучался и одобрен только во второй линии терапии МКРРПЖ после прогрессирования на фоне доцетаксела. Таким образом, доцетаксел стал промежуточным звеном в лечении, разделяя препараты на те, которые используются до и после химиотерапии доцетакселом. Однако, прямых сравнительных исследований эффективности новых лекарственных препаратов не проводилось, и оптимальная последовательность терапии пока не определена.

Когда начинать лечение МКРРПЖ? Показанием для начала химиотерапии доцетакселом в стандартном 3-недельном режиме является МКРРПЖ при наличии выраженных симптомов заболевания и/или висцеральных метастазов. До недавних пор, для пациентов с МКРРПЖ и минимально выраженной симптоматикой эффективных терапевтических агентов, позволяющих достоверно увеличить общую ОВ и время до рентгенологической прогрессии, не существовало. При этом проводимые манипуляции с традиционными препаратами гормональной терапии, к сожалению, приводят лишь к увеличению частоты побочных эффектов терапии. Поэтому вопрос лечения пациентов

без симптомов или с минимальными симптомами заболевания, у которых единственным проявлением прогрессирования метастатического РПЖ является рост ПСА на фоне кастрационного уровня тестостерона, особенно актуален.

В этом случае представляется логичным продолжить патогенетическое лечение РПЖ, усилив стандартную андрогенную депривацию гормональными препаратами нового поколения. Ранее таким пациентам приходилось продолжать попытки использования мало эффективных при развитии МКРРПЖ различных комбинаций стандартных гормональных препаратов или, напротив, начинать химиотерапию, расходуя одну из последних лечебных опций в терапевтическом арсенале раннее времени. При этом нельзя не учитывать и позицию самого пациента, который проявляет обеспокоенность из-за нарастающего уровня маркера и, тем самым, вынуждая врача прибегнуть к химиотерапии. Эффективным препаратом гормональной терапии пациентов с МКРРПЖ на сегодняшний день является новый пероральный гормональный препарат энзалутамид, который антиандрогеном II поколения и полностью блокирует активность андрогенных рецепторов (АР) в опухолевых клетках. В отличие от абиратерона препарат обладает иным механизмом действия: он не влияет на активность коэнзимов цитохрома P450 и является селективным блокатором АР за счет гораздо большей аффинности, т. е. сродства к лиганд-связывающему домену рецептора. Кроме того, энзалутамид не только конкурентно связывается с АР, что приводит к его конкурентному антагонистическому блокированию, но и нарушает транслокацию, т. е. передачу сигнала от рецептора внутрь клетки и клеточного ядра за счет необратимой конформации белковой структуры рецептора. Поскольку препарат не влияет на активность цитохрома P450, при его применении не наблюдается побочных эффектов, связанных с повышением минералокортикоидной активности, таких как гиперкалиемия, гипертензия и задержка жидкости, что нивелирует необходимость мониторинга концентрации калия в анализах крови и показателей артериального давления, а также сопутствующего приема преднизолона. Еще одним преимуществом энзалутамида является отсутствие необходимости применения препарата натощак, поэтому его прием можно сочетать с употреблением пищи (6).

Энзалутамид был одобрен в РФ в 2016 году для применения у пациентов с МКРРПЖ как в первой линии терапии, так и во второй линии терапии после прогрессирования на доцетакселе. Это стало возможным благодаря результатам исследований III фазы PREVAIL и AFFIRM. В исследовании PREVAIL (1-я линия)

включались пациенты с минимальными симптомами заболевания и хорошим функциональным статусом. У 12 % больных, включенных в протокол, определялись висцеральные метастазы. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 на получавших энзалутамид 160 мг/сут (n=872) и плацебо (n=845). Медиана ОВ в группе энзалутамида составила 35,3 мес против 31,3 мес в контрольной группе, что было связано с достоверным снижением риска смерти на 23% (p=0,0002). Также было получено достоверное увеличение медианы времени до прогрессирования при терапии энзалутамидом по сравнению с плацебо, медиана не достигнута и 3,9 мес, соответственно. Достоверное снижение риска прогрессирования на фоне терапии энзалутамидом было продемонстрировано независимо от наличия у пациентов висцеральных метастазов. Кроме того, назначение энзалутамида в первой линии терапии метастатического кастрационно-резистентного РПЖ позволяет сохранить качество жизни и отодвинуть время до применения наркотических анальгетиков и химиотерапии. Медиана времени до начала химиотерапии составила 28,0 мес в группе энзалутамида по сравнению с 10,8 мес в группе плацебо (7,8,9). Применение энзалутамида сразу после развития кастрационной резистентности считается более оправданным у пациентов с длительным ответом на предшествующую гормональную терапию. Так, по данным Loriot et al. (2015) длительность ответа на андроген-депривационную терапию >12 мес является единственным достоверным фактором прогноза эффективности последующих модификаций гормональной терапии (10). Пациенты с низкодифференцированными опухолями также могут быть кандидатами для терапии энзалутамидом. Согласно результатам анализа исследований энзалутамида исходная сумма баллов по Глиссону не оказывает влияния на эффективность терапии энзалутамидом (11).

Применение энзалутамида также является эффективным и во второй линии терапии МКРРПЖ (после прогрессии на фоне химиотерапии таксанами), о чем свидетельствуют результаты исследования AFFIRM, в котором было показано преимущество энзалутамида по сравнению с плацебо в отношении увеличения общей и беспрогрессивной выживаемости (12). Важно отметить, необходимость продолжения пожизненной кастрационной терапии аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона для поддержания кастрационного статуса, несмотря на развитие кастрационной резистентности и проводимое лечение, как цитотоксическими, так и новыми гормональными препаратами. Данная рекомендация поддерживается руководствами EAU, ESMO, AUA и

NCCN.

При этом на сегодняшний момент не определена оптимальная последовательность терапии при развитии МКРРПЖ. Результаты проспективных исследований по этому поводу отсутствуют. На сегодняшний день доступны данные о препаратах, которые назначались пациентам в исследовании PREVAIL после энзалутамида. Более половины пациентов после прекращения терапии энзалутамидом в первой линии получали препараты группы таксанов и около 30% пациентов получали абиратерон. Анализ результатов медианы ОВ, времени до рентгенологической прогрессии и времени до назначения химиотерапии позволяет сделать выводы о более оправданном назначении гормональной терапии энзалутамидом при развитии кастрационной резистентности по сравнению с назначением химиотерапии доцетакселом в первой линии терапии МКРРПЖ у пациентов с наличием минимальной симптоматики заболевания.

Таким образом, в прогрессировании КРРПЖ андроген-зависимые механизмы продолжают играть важную роль, а своевременное установление диагноза КРРПЖ позволяет продолжить патогенетическое лечение. Назначение энзалутамида в первой линии терапии пациентов с МКРРПЖ сразу же после регистрации кастрационной резистентности достоверно улучшает ОВ и выживаемость без прогрессирования у пациентов с МКРРПЖ, в т.ч. с наличием висцеральных метастазов, с минимальной выраженностью симптомов заболевания, представляя привлекательную возможность отсрочить начало прогрессирования заболевания и применения химиотерапии. Следует ожидать расширения возможностей применения новых гормональных препаратов и комбинаций терапии на основе энзалутамида в первой линии лечения МКРРПЖ. Клинические исследования этих препаратов сейчас находятся в активной фазе.

Литература

1. Aschelter AM, Giacinti S, Caporello P, Marchetti P. Genomic and epigenomic alterations in prostate cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2012.
2. Locke J.A., Guns E.S., Lubik A.A. et al. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res.* 2008;68:6407–15.
3. N. Mottet, J. Bellmunt, E. Briers et al. «EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer» - European Association of Urology Guidelines, 2016. – p. 1-146.
4. Petrylak DB, Tangen CM, Hussain MHA et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513–20.
5. Tannock IA, de Wit R, Berry W.R. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502-12.
6. Tran, C., Ouk S., Clegg N.J. et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009;324: 787–90.

Начало на стр. 21

7. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-33. DOI: 10.1056/NEJMoa1405095.

8. Beer, T.M. et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *European Urology : early* (2016)

9. Evans, C.P. et al. The PREVAIL Study: Primary Outcomes by Site and Extent of Baseline Disease for Enzalutamide-treated Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *European Urology : early* (2016)

10. Lloriot, Y. et al. Prior long response to androgen deprivation predicts response to next-generation androgen receptor axis targeted drugs in castration resistant prostate cancer. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)* 51(14): 1946-1952 (2015)

11. Beer TM, et al. *N Engl J Med* 2014;371:424-33. Suppl. Appendix.

12. Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367: 1187-97.

Информационная поддержка компании Астеллас



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ТАСКВИНИМОДОМ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, РАНЕЕ НЕ ПОЛУЧАВШИХ ХИМИОТЕРАПИЮ (результаты рандомизированного исследования 3 фазы)

В одном из клинических исследований 3 фазы, опубликованном недавно в *the Journal of Clinical Oncology*, авторы приходят к выводу, что тасквинимод (новый таргетный препарат, воздействующий на микроокружение опухоли) значительно увеличивает выживаемость без прогрессирования (ВБП) больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ), ранее не получавших химиотерапию, но не способствует увеличению их общей выживаемости (ОВ).

В этом двойном слепом исследовании приняли участие 1245 больных мКРРПЖ из 241 клинического центра 37 стран мира. У всех участников исследования было выявлено метастатическое поражение костей. С марта 2011 г. по декабрь 2012 г. все больные были рандомизированы в соотношении 2:1 на две группы, одна из которых (n=832) получала тасквинимод, а вторая (n=413) – плацебо. Терапия назначалась в дозе 0,25 мг/день в течение первых 2 недель, с последующим увеличением дозы до 0,5

мг/день в течение следующих 2 недель. При удовлетворительной переносимости лечения в дальнейшем предполагалось увеличение дозы до 1 мг/день.

Медиана возраста больных составила 71 год. У 77% участников исследования общесоматический статус по шкале Карновского был ≥ 90 . Метастатическое поражение висцеральных органов выявлено у 21% пациентов. Медиана времени от момента постановки диагноза была меньше в группе больных, получавших тасквинимод (46 и 58 мес. соответственно). Основным критерием эффективности был показатель ВБП.

Медиана наблюдения составила 30,0 мес. в группе больных, получавших тасквинимод, и 30,7 мес. в группе плацебо. Показатель ВБП составил 7,0 мес. (95% ДИ: 5,8-8,2 мес.) и 4,4 мес. (95% ДИ: 3,5-5,5 мес.) в группах тасквинимода и плацебо соответственно (ОР 0,64; $p < 0,001$). Медиана ОВ была 21,3 мес. (95% ДИ: 19,5-23,0 мес.) в первой группе и 24,0 мес. (95% ДИ: 21,4-26,9 мес.) во второй группе

(ОР 1,10; $p = 0,25$). Медиана времени до начала терапии другими цитостатиками была выше в группе больных, получавших тасквинимод (25,8 и 16,0 мес. соответственно; $p = 0,021$). До начала исследования несколько участников получали терапию абиратероном или энзалутамидом. После прекращения исследования абиратерон получили 25% больных, находившихся на терапии тасквинимодом, и 31% – из группы плацебо; энзалутамид получили 8% и 12% больных из каждой группы соответственно. Терапия доцетакселом была проведена 34% и 40% больным, участвовавшим в исследовании, соответственно.

Нежелательные явления 3 и более степени были выявлены у 42,8% больных, получавших тасквинимод, и 33,6% пациентов, получавших плацебо. Среди них чаще всего встречались анемия (8,3% и 7,5% соответственно), утомляемость (3,4% и 2,2% соответственно) и болевой синдром (3,3% и 2,4% соответственно). Независимо от степени тяжести в группе

больных, получавших тасквинимод, чаще всего встречались болевой синдром (31,8% и 31,4% соответственно), снижение аппетита (30,1% и 16,3% соответственно), тошнота (26,7% и 21,7% соответственно) и утомляемость (26,1% и 17,5% соответственно).

На основании полученных результатов исследователи пришли к выводу, что у больных мКРРПЖ, ранее не получавших химиотерапию, терапия тасквинимодом способствует значительному увеличению ВБП по сравнению с плацебо. Как бы то ни было, преимущества в ОВ выявлено не было. В связи с отсутствием последнего дальнейшее изучение препарата у больных данной патологией не представляется целесообразным.

Источник: Sternberg C, Armstrong A, Pili R, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of tasquinimod in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. Published online before print June 13, 2016. doi:10.1200/JCO.2016.66.9697.

ЧИСЛО КУРСОВ ХИМИОТЕРАПИИ ДОЦЕТАКСЕЛОМ КАК НЕЗАВИСИМЫЙ ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

На сегодняшний день количество курсов химиотерапии доцетакселом, проводимых у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ), окончательно не определено. Продолжает оставаться неизвестным, выигрывают ли эти пациенты от большего числа (6 и более) курсов химиотерапии.

Целью авторов настоящего исследования являлось определить, может ли число курсов химиотерапии доцетакселом быть независимым прогностическим фактором общей выживаемости (ОВ) больных.

Исследование Mainsail представляет собой рандомизированное исследование 3 фазы, в котором приняли участие 1059 больных мКРРПЖ. Все пациенты были рандомизированы на 2 группы, одна из которых получала доцетаксел, преднизолон и леналидомид, а вторая – доцетаксел, преднизолон и плацебо. Терапия продолжалась до прогрессирования заболевания или появления признаков непереносимой токсичности. Медиана ОВ оказалась ниже в группе больных, получавших все три препарата. Основной причиной этому являлось то, что частота развития нежелательных явлений в этой группе пациентов была выше, чем в контрольной. Как результат, больные получали меньшее число курсов

химиотерапии доцетакселом (6 vs 8 в контрольной группе). В связи с тем, что дозоинтенсивность доцетаксела была сопоставима между сравниваемыми группами, авторы исследования решили изучить, является ли число курсов химиотерапии доцетакселом независимым прогностическим фактором ОВ больных. В анализ не были включены пациенты, прекратившие лечение в связи с прогрессированием заболевания, а также те, кто получил 4 и менее курсов химиотерапии доцетакселом. В общей сложности в анализ было включено 1059 больных, принявших участие в исследовании Mainsail. Медиана возраста участников составила 68,7 лет. По результатам данного исследования, показатель ОВ больных, получивших 8 и более курсов химиотерапии доцетакселом, был выше по сравнению с ОВ пациентов, получивших меньшее число курсов (ОР, 1,909; 95% ДИ, 1,660-2,194; $p < 0,001$). Результат не зависел от терапии леналидомидом (ОР, 1,060; 95% ДИ, 0,924-1,215; $p = 0,41$). Показатель ОВ пациентов, получивших больше 10 курсов химиотерапии, составил 33,0 месяца, тогда как ОВ больных, получивших 8-10 курсов, была 26,9 месяцев. Медиана ОВ участников, получивших 5-7 курсов химиотерапии доцетакселом, составила 22,8 месяца ($p < 0,001$).

На основании полученных результатов исследователи пришли к выводу о том, что число курсов химиотерапии доцетакселом может являться независимым прогностическим фактором ОВ больных мКРРПЖ. Необходимо проведение дополнительных исследований с целью подтверждения полученных результатов.

Источник: Morrée E, Vogelzang N, Petrylak D, et al. Association of survival benefit with docetaxel in prostate cancer and total number of cycles administered: a post hoc analysis of the Mainsail study. *JAMA Oncol*. Published online August 25, 2016. doi:10.1001/jamaoncol.2016.3000.

Лечение локализованного рака предстательной железы (РПЖ), выявленного только на основании повышенного уровня простат-специфического антигена (ПСА), до сих пор вызывает оживленную дискуссию среди специалистов. Авторы настоящей работы провели исследование, в котором сравнили эффективность трех различных подходов (активное наблюдение, радикальная простатэктомия и лучевая терапия) у больных локализованным РПЖ, «случайно» выявленным по уровню ПСА. В общей сложности они проанализировали 82429 мужчин в возрасте от 50 до 69 лет. Диагноз локализованного РПЖ, выявленного на основании высокого уровня ПСА, был поставлен 2664 больным. Все пациенты, согласившиеся принять участие в исследовании (n=1643), были рандомизированы на 3 группы, одной из которых (n=545) после диагностики РПЖ проводилось активное наблюдение, второй (n=553) – выполнена операция и третьей (n=545) – проведена лучевая терапия. Медиана наблюдения составила 10 лет. Основным критерием эффективности была частота летального исхода, обусловленного РПЖ. Помимо этого оценивались частота рецидивов и летальный исход, независимо от его причины. В общей сложности за данный про-

межуток времени было зарегистрировано 17 летальных исходов, обусловленных РПЖ: 8 – в группе активного наблюдения (1,5 смертей на 1000 человек/год; 95% ДИ 0,7-3,0), 5 – в группе хирургического лечения (0,9 смертей на 1000 человек/год; 95% ДИ 0,4-2,2) и 4 – в группе лучевой терапии (0,7 смертей на 1000 человек/год; 95% ДИ 0,3-2,0). Разница между группами не была статистически значимой ($p = 0,48$). Разницы в частоте летального исхода, обусловленного другими причинами, между сравниваемыми группами выявлено не было (в общей сложности – 169 летальных исходов; $p = 0,87$). Метастазирование чаще развивалось у пациентов, находившихся

в группе активного наблюдения (33 человека; 6,3 случаев на 1000 человек/год; 95% ДИ 4,5-8,8), чем в группе хирургического лечения (13 человек; 2,4 случаев на 1000 человек/год; 95% ДИ 1,4-4,2) или лучевой терапии (16 человек; 3,0 случая на 1000 человек/год; 95% ДИ 1,9-4,9; $p = 0,004$). Прогрессирование болезни чаще возникало в группе активного наблюдения (112 человек; 22,9 случая на 1000 человек/год; 95% ДИ 19,0-27,5), чем в группе хирургического лечения (46 человек; 8,9 случаев на 1000 человек/год; 95% ДИ 6,7-11,9) или лучевой терапии (46 человек; 9,0 случаев на 1000 человек/год; 95% ДИ 6,7-12,0; $p < 0,001$). Таким образом, при медиане на-

блюдения 10 лет летальный исход, обусловленный РПЖ, не зависел от подхода к ведению больных локализованным РПЖ, «случайно» выявленным по уровню ПСА. Частота прогрессирования заболевания и развития отдаленного метастазирования была ниже в группах больных, которым было выполнено хирургическое вмешательство или проведена лучевая терапия.

КАКОЙ ПОДХОД ЯВЛЯЕТСЯ НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫМ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ВЫЯВЛЕННОГО ПО УРОВНЮ ПСА?

Лечение локализованного рака предстательной железы (РПЖ), выявленного только на основании повышенного уровня простат-специфического антигена (ПСА), до сих пор вызывает оживленную дискуссию среди специалистов. Авторы настоящей работы провели исследование, в котором сравнили эффективность трех различных подходов (активное наблюдение, радикальная простатэктомия и лучевая терапия) у больных локализованным РПЖ, «случайно» выявленным по уровню ПСА. В общей сложности они проанализировали 82429 мужчин в возрасте от 50 до 69 лет. Диагноз локализованного РПЖ, выявленного на основании высокого уровня ПСА, был поставлен 2664 больным. Все пациенты, согласившиеся принять участие в исследовании (n=1643), были рандомизированы на 3 группы, одной из которых (n=545) после диагностики РПЖ проводилось активное наблюдение, второй (n=553) – выполнена операция и третьей (n=545) – проведена лучевая терапия. Медиана наблюдения составила 10 лет. Основным критерием эффективности была частота летального исхода, обусловленного РПЖ. Помимо этого оценивались частота рецидивов и летальный исход, независимо от его причины. В общей сложности за данный про-

межуток времени было зарегистрировано 17 летальных исходов, обусловленных РПЖ: 8 – в группе активного наблюдения (1,5 смертей на 1000 человек/год; 95% ДИ 0,7-3,0), 5 – в группе хирургического лечения (0,9 смертей на 1000 человек/год; 95% ДИ 0,4-2,2) и 4 – в группе лучевой терапии (0,7 смертей на 1000 человек/год; 95% ДИ 0,3-2,0). Разница между группами не была статистически значимой ($p = 0,48$). Разницы в частоте летального исхода, обусловленного другими причинами, между сравниваемыми группами выявлено не было (в общей сложности – 169 летальных исходов; $p = 0,87$). Метастазирование чаще развивалось у пациентов, находившихся

в группе активного наблюдения (33 человека; 6,3 случаев на 1000 человек/год; 95% ДИ 4,5-8,8), чем в группе хирургического лечения (13 человек; 2,4 случаев на 1000 человек/год; 95% ДИ 1,4-4,2) или лучевой терапии (16 человек; 3,0 случая на 1000 человек/год; 95% ДИ 1,9-4,9; $p = 0,004$). Прогрессирование болезни чаще возникало в группе активного наблюдения (112 человек; 22,9 случая на 1000 человек/год; 95% ДИ 19,0-27,5), чем в группе хирургического лечения (46 человек; 8,9 случаев на 1000 человек/год; 95% ДИ 6,7-11,9) или лучевой терапии (46 человек; 9,0 случаев на 1000 человек/год; 95% ДИ 6,7-12,0; $p < 0,001$). Таким образом, при медиане на-

блюдения 10 лет летальный исход, обусловленный РПЖ, не зависел от подхода к ведению больных локализованным РПЖ, «случайно» выявленным по уровню ПСА. Частота прогрессирования заболевания и развития отдаленного метастазирования была ниже в группах больных, которым было выполнено хирургическое вмешательство или проведена лучевая терапия.

Источник: Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*; published online.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ, ИМЕЮЩИХ НИЗКИЙ РИСК РАЗВИТИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И НАХОДЯЩИХСЯ НА ДИНАМИЧЕСКОМ НАБЛЮДЕНИИ (результаты проспективного исследования)

Известно, что при низком риске развития рака предстательной железы (РПЖ) тактика активного наблюдения может являться не менее успешной альтернативой лечению (хирургическому, химиотерапевтическому, лучевому) данной категории больных. Как бы то ни было, до сих пор ее влияние на качество жизни пациентов оставалось неизвестным.

Целью проведения настоящего исследования явилось сравнение качества жизни больных, имеющих низкий риск развития РПЖ и находящихся на активном динамическом наблюдении, с участниками исследования, у которых данного риска не было вообще. Результаты работы были опубликованы недавно в Journal of Urology. В этом проспективном исследовании, проведенном с 2007 по 2014 гг., приняли участие в общей сложности 1204 мужчин с подозрением на наличие РПЖ. С целью его исключения всем участникам исследования была выполнена тонкоигольная биопсия предстательной железы. Качество жизни больных оценивалось с помощью опросников SF-36 и EPIC на момент выполнения биопсии, а за-

тем каждый год в течение 3 лет. Из 1204 участников исследования у 420 человек результаты биопсии предстательной железы были отрицательными (группа сравнения). Из 411 пациентов, вошедших в группу низкого риска развития РПЖ (T1-T2a стадия, сумма баллов по шкале Глисона ≤ 6 , уровень ПСА < 10 нг/мл), 89 находились на активном динамическом наблюдении. По результатам проведенного исследования оказалось, что качество жизни участников, вошедших в группу сравнения и группу низкого риска развития РПЖ, значительно не отличалось между собой.

Авторы пришли к выводу, что качество жизни больных, имеющих низкий риск развития РПЖ и находящихся на динамическом наблюдении, не хуже качества жизни пациентов, имеющих отрицательные результаты биопсии предстательной железы.

Источник: Pham K, Cullen J, Hurwitz L, et al. Prospective quality of life in men choosing active surveillance compared to those biopsied but not diagnosed with prostate cancer. Journal of Urology, 196 (2016), pp.392-398.



РАК ПОЧКИ

Электронный алгоритм лечения почечно-клеточного рака 2017. Факторы прогноза. Лекарственная терапия.

Бесплатное мобильное приложение в Google Play и Apple Store.

Разработчик:

Бюро по изучению рака почки при поддержке компании Пфайзер



I ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ УСПЕШНО ПРОШЕЛ 21-22 ОКТЯБРЯ В МОСКВЕ

21-22 октября 2016 года в Москве на площадке Общественной Палаты Российской Федерации прошел I Всероссийский Конгресс онкологических пациентов.

Организаторами Конгресса выступили Межрегиональная общественная организация Ассоциация онкологических пациентов «Здравствуй!» и Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии» (RUSSCO), мероприятие прошло при поддержке Комиссии Общественной палаты Российской Федерации по охране здоровья, физической культуре и популяризации здорового образа жизни.

Можно с уверенностью сказать, что Конгресс стал уникальным событием – позволил повысить уровень осведомленности онкологических пациентов со всей страны, дал им возможность встретиться с высококвалифицированными специалистами-онкологами, а также с представителями общественных организаций и фондов поддержки пациентов.

В ходе проведения Конгресса прозвучали доклады профес-

соров, докторов и кандидатов медицинских наук, членов общественных организаций, представителей министерств и ведомств.

Отмечая значимость Конгресса, Президент Ассоциации онкологических пациентов «Здравствуй!» Ирина Боровова сказала: «Впервые в нашей стране появилась организация, которая была создана самими пациентами, ведь кто, как не сам пациент, может больше и ярче рассказать о своих проблемах. Первый день Конгресса посвящен науке и медицине, для того чтобы познакомить представителей регионов с достижениями в области диагностики, лечения и реабилитации. Уже полгода у нас функционирует горячая линия, и из этой практики видно, что врачи и пациенты в регионах многого не знают о современных возможностях диагностики и лечения злокачественных опухолей. Второй день будет посвящен крупным общественным организациям, которые делают огромную работу в области юридического сопровождения, психологической помощи пациентам, а также участвуют в программах реабилитации и помогают пациентам решать многие другие проблемы. Нам надо консолидировать свои усилия».

«Именно объединение врачей, пациентов, фармацевтических компаний

и государства поможет изменить непростую ситуацию в России», – подчеркнул директор Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) Илья Тимофеев.

Партнеры Конгресса – крупнейшие фармацевтические компании – представили участникам свои новейшие продукты, призванные улучшить результаты лечения и качество жизни онкологических пациентов. Организаторы Конгресса ставили перед собой задачу изменить отношение к онкологии как приговору! Сегодня по статистике 60-80 процентов пациентов достигают устойчивой ремиссии и пересекают «пятилетний рубеж». И чем больше люди будут знать об этом, тем смелее будут проходить диагностические обследования. Именно ранняя диагностика злокачественных образований является залогом успешного лечения.

Главный внештатный специалист по онкологии Министерства здравоохранения Московской области Михаил Бяхов напомнил всем участникам, что за свое здоровье в первую очередь несет ответственность сам гражданин, а государство может лишь предоставить возможность гражданам заботиться о здоровье. «Государство должно нести ответственность за качественную диагностику. Если человек сам не идет на обследование, то

никто не сможет выявить у него первую стадию заболевания. Поэтому на данный момент нам необходимо популяризировать охрану собственного здоровья, и это задача общественных организаций в том числе», – подчеркнул профессор Бяхов.

На Конгрессе выступили представители Министерства здравоохранения и Министерства труда и социальной защиты. Из докладов их представителей было понятно, что государство предпринимает значительные усилия, направленные на предупреждение развития болезней и их раннюю диагностику. При этом статистика показывает сокращение посещаемости первичных профилактических учреждений. Руководитель Фонда обязательного медицинского страхования (ФОМС) охарактеризовала возможности для получения высокотехнологической помощи. В разрез политике ФОМС высказался известный защитник прав пациентов Александр Саверский. Депутаты Государственной и городской думы озвучили проблемы, с которыми обращаются избиратели, они обратили внимание на коррупционные составляющие в лечении онкологических пациентов, высокую стоимость лечения и недоступность многих методов лечения и лекарственных препаратов.

Кроме того, темы выступлений каса-

лись таких вопросов, как паллиативная медицинская помощь в Российской Федерации, юридическое сопровождение лечения онкологических пациентов, поддерживающая терапия и профилактика осложнений лекарственного лечения, иммуноонкология, доступность современных методов лечения для онкологических пациентов с разной нозологией, генетические исследования в онкологии, а также реабилитация онкологических пациентов и психологическая поддержка.

Для участников Конгресса были организованы мастер-классы по визажу, завязыванию платков и специальных головных уборов, скрининг и диагностика молочных желез, выставка с презентацией специальной продукции по специальному питанию для пациентов с онкологическими заболеваниями.

В рамках Конгресса разработана и принята Резолюция, адресованная федеральным и региональным органам государственной власти РФ, предлагающая ряд шагов, включающих принятие федеральных законов, призванных снизить смертность от онкологических заболеваний в России.

МЕЛАНОМА. САРКОМЫ.

ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ



**Харкевич
Галина Юрьевна
Российский
онкологический научный
центр им. Н.Н.Блохина,
Москва**

За последнее время благодаря достижениям молекулярной онкологии и онкоиммунологии возможности лекарственной терапии метастатической меланомы значительно расширились. Это стало возможным в связи с появлением принципиально новых подходов к лечению, направленных на селективную блокаду митоген-активированного сигнального пути при использовании BRAF и MEK ингибиторов и на восстановление иммунного контроля над опухолью при использовании ингибиторов CTLA-4 и PD-1. Ипилимумаб (ИПИ) – первый препарат из группы ингибиторов блокаторов иммунного ответа, который проде-

монстрировал возможность увеличения общей выживаемости больных метастатической меланомой. Современные представления о генерации противоопухолевого иммунного ответа и точках приложения ингибиторов CTLA-4 и PD-1 широко обсуждаются в литературе. Молекулы, экспрессируемые на поверхности иммунных клеток (лимфоцитов), такие как CTLA-4, CD-28, PD-1, ICOS, CD-40, OX-40, способные управлять развитием иммунной реакции (т.е. стимулировать ее или, наоборот, тормозить) в англоязычной литературе называют “immune checkpoints” – контрольные сигналы иммунитета. Эффективность ипилимумаба была показана в нескольких исследованиях 3 фазы. В клиническом исследовании 3 фазы MDX010-20 принимали участие больные диссеминированной меланомой, не ответившие хотя бы на один вариант стандартного лечения, при этом в исследовании также были включены больные с метастазами в головной мозг. Дизайн данного исследования подразумевал распределение больных на 3 группы в соотношении 3:1:1 (ИПИ + вакцина gp100 – 403 больных, ИПИ + плацебо – 137 больных, плацебо + вакцина gp100 – 136 больных), общее число больных составило 676 человек. Результаты исследования, представленные в 2010 году, показали, что ипилимумаб достоверно увеличивал общую выживаемость по сравнению с вакциной. Медиана общей выживаемости составила 10,0

мес. (95% ДИ от 8,5 до 11,5 мес.) в группе ИПИ + gp100, 6,4 мес. (95% ДИ от 5,5 до 8,7 мес.) в группе gp100 + плацебо и 10,1 (95% ДИ от 8,0 до 13,0 мес.) в группе ИПИ + плацебо. Различий между группами, получавшими ипилимумаб, выявлено не было, т.е. эффективность данного препарата не увеличивается при добавлении вакцины gp100. В 2011 году были опубликованы результаты исследования 3 фазы, в котором сравнивали эффективность комбинации дакарбазина и ипилимумаба с комбинацией дакарбазина и плацебо у пациентов с метастатической меланомой, ранее не получавших лечение. Оказалось, что добавление ипилимумаба приводит к достоверному увеличению общей выживаемости (медиана ОВ 11,2 мес. в группе ИПИ + дакарбазин по сравнению с 9,1 мес. в группе дакарбазина и плацебо). Кроме того, медиана длительности ответов на лечение в группе ИПИ + дакарбазин более чем в 2 раза превосходила таковую в группе дакарбазин + плацебо. Чрезвычайно важными и интересными являются особенности развития ответов на лечение на фоне иммунотерапии ИПИ. В большинстве случаев ответы на лечение не развиваются быстро, что объясняется отсутствием у препарата прямого противоопухолевого действия. Зарегистрированный в настоящее время к применению режим (4 в/в введения в дозе 3 мг/кг с интервалом 21 день) приблизительно у 1/3 больных приводит к возникновению или стабилизации болезни по классическим критериям ВОЗ или RECIST 1.0, хотя частота полных ответов на лечение не превышает 0,6% (3 из 540 больных). Другой отличительной особенностью является то, что у части пациентов (приблизительно у 7-15%) через некоторое время наблюдается уменьшение опухолевых узлов или длительная стабилизация после изначально недвусмысленных признаков прогрессирования, при этом общая выживаемость таких больных приблизительно такая же, как и у больных с ответом на лечение. Такая “псевдопрогрессия” может оказаться следствием инфильтрации опухолевых очагов иммунными клетками, в то время как жизнеспособных опухолевых клеток в таком

очаге не обнаруживается. В ряде случаев биопсии сохраняющихся «опухолевых» очагов демонстрируют отсутствие жизнеспособной опухоли, остаются лишь некротические массы, окруженные иммунным инфильтратом. Однако проведение биопсии возможно далеко не у всех пациентов. Поскольку в настоящий момент все имеющиеся возможности оценки эффекта весьма ограничены, поиск новых маркеров успешного лечения, предикторов ответа на лечение и мониторинга за состоянием пациента после окончания курса лечения является чрезвычайно важной задачей современной онкоиммунологии. Уникальный механизм действия ипилимумаба обуславливают отличный от стандартных противоопухолевых препаратов профиль токсичности. Его главной отличительной чертой является наличие так называемых иммуноопосредованных нежелательных реакций, среди которых преобладают аутоиммунный дерматит, колит, гепатит, гипопизит (с клиникой питуитарной недостаточности) и т.д. Разработаны достаточно эффективные способы выявления таких осложнений и методы борьбы с ними. Большинство побочных реакций возникают во время проведения индукционной фазы лечения (1-12 неделя) и являются обратимыми даже в тех случаях, когда их выраженность достигает 3-4 степени. В таких случаях необходима отмена ипилимумаба, симптоматическая терапия и назначение глюкокортикостероидов. Следует отметить, что частота тяжелых (3-4 степени по СТСАЕ v 3.0) нежелательных явлений на фоне применения ипи-

более 5 лет. Доля этих больных по данным клинических исследований и программы расширенного доступа к препарату может достигать 20%. В настоящее время только один препарат – ипилимумаб – ввиду более длительной истории его изучения демонстрирует впечатляющие результаты длительной выживаемости у пациентов с диссеминированной меланомой, достигающей в отдельных случаях более 9 лет. Объединенный анализ общей выживаемости у 4846 больных метастатической меланомой, получавших лечение ипилимумабом в проспективных исследованиях и программах расширенного доступа, продемонстрировал 3-летнюю общую выживаемость на уровне 21%, при этом не сообщается о случаях смерти среди пациентов, переживших > 7 лет (17%). Также интересны результаты проспективного наблюдательного исследования IMAGE, результаты которого представлены на ASCO 2016 (рис 2). В данном исследовании проанализирована общая выживаемость 1371 пациента с метастатической меланомой, из них 84% (1152 пациента) в качестве одной из линий терапии получали ипилимумаб в дозе 3 мг/кг, при этом у 79% из этих пациентов ипилимумаб был в качестве второй и последующей линии терапии, а 16% (219 пациентов) получали любую другую терапию, но не получали ипилимумаб, в качестве других видов терапии эти пациенты получали дакарбазин (17%), фотемустин (17%), вемурафениб (15%), дабрафениб (13%), и пембролизумаб (9%). Медиана ОВ в группе с ипилимумабом составила 11 мес, в группе без ипи-

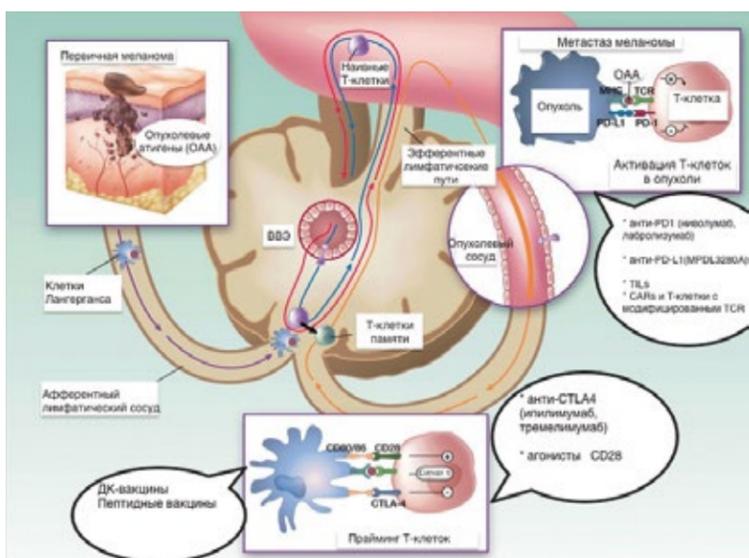


Рисунок 1. Представления о генерации противоопухолевого иммунного ответа: По Ott P A et al. с изменениями [9].

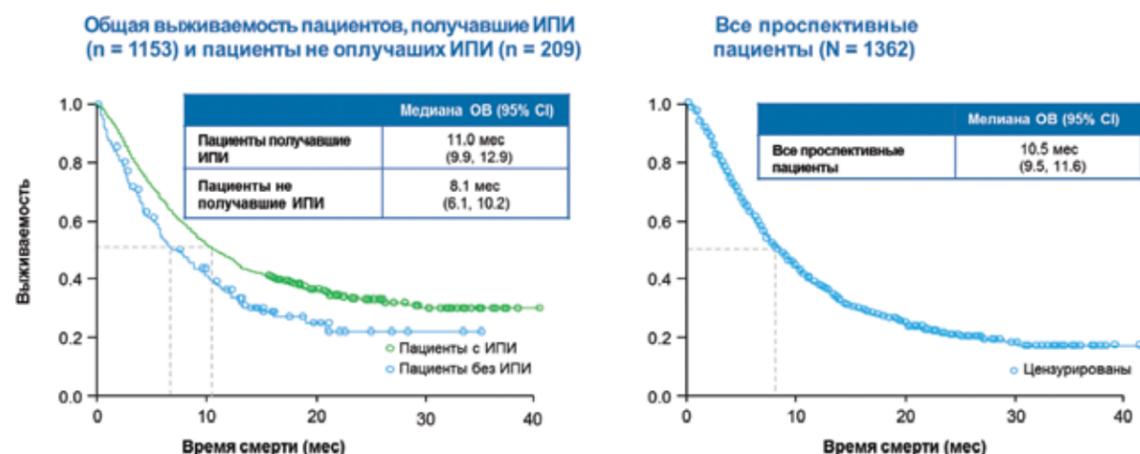


Рисунок 2. IMAGE: Общая выживаемость пациентов с метастатической меланомой.

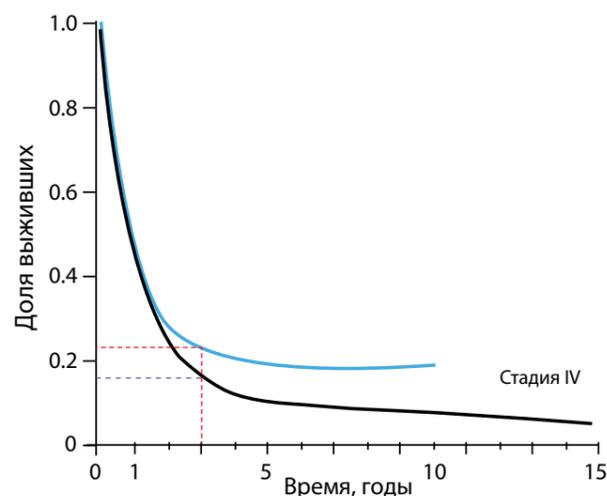


Рисунок 3. Выживаемость больных метастатической меланомой до и после появления ипилимумаба

лимумаба по данным Hodi и соавт. составляет 37-39% (3-я степень) и 6-9% (4-я степень). При лечении больных в условиях реальной клинической практики онкологам следует быть подготовленными к разнообразным потенциальным побочным реакциям. Понимание связи побочной реакции с иммунным механизмом действия и своевременное лечение помогут предотвратить наиболее грозные и печальные последствия. Несмотря на выход в свет новых иммуноонкологических препаратов, действующих на PD-1/PDL-1 мишени, следует признать, что именно с появлением моноклонального антитела против CTLA-4 – ипилимумаба в реальной практике появились больные с диссеминированной меланомой, которые живут

лимумаба – 8,1 мес. 1-годовая общая выживаемость у группы с ипилимумабом составила 48%, без ипилимумаба – 37% (M. Middleton et al, ASCO 2016). Таким образом ипилимумаб в качестве любой линии терапии может увеличивать общую выживаемость пациентов с метастатической меланомой. *Ервой® (Ипилимумаб) Зарегистрирован в РФ в 2016 году (рег. уд ЛП-003609-050516) показания: Неоперабельная или метастатическая меланома у взрослых пациентов при неэффективности или непереносимости предшествующей терапии.*

Информационная поддержка компании «Бристол-Майерс Сквибб»



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ EURAMOS-1 (сравнение двух схем послеоперационной химиотерапии в лечении больных остеосаркомой высокой степени злокачественности, получивших низкий ответ на предоперационное лечение)

На сегодняшний день показатель 3-летней бессобытийной выживаемости больных остеосаркомой высокой степени злокачественности, которым была проведена многокомпонентная химиотерапия и выполнена резекция опухоли, достигает 60-70% [1-4]. Основными факторами, определяющими продолжительность жизни пациентов, являются наличие метастазов, ответ опухоли на предоперационную химиотерапию и возможность полного удаления опухоли [1, 5-8]. Среди препаратов, используемых в лечении больных остеосаркомой, выделяют цисплатин, доксорубин и высокодозный метотрексат [9-15]. Их комбинация (МАР) широко используется для проведения пред/послеоперационной терапии этим больным. Еще одним препаратом, зарекомендовавшим себя в лечении данной группы пациентов, является ифосфамид (± этопозид) [16-18].

В ряде клинических исследований было показано, что в зависимости от гистологического ответа опухоли смена одной схемы терапии на другую способствует увеличению выживаемости больных [3, 5, 19]. Тем не менее, эффективность подобного лечения не была доказана ни в одном рандомизированном исследовании. Авторы исследования EURAMOS-1 решили оценить, насколько проведение послеоперационной химиотерапии в интенсивном режиме способствует увеличению бессобытийной выживаемости тех больных высокой степени злокачественности, опухоль которых плохо ответила на предоперационную химиотерапию. Под «плохим» ответом подразумевалось наличие ≥10% жизнеспособных опухолевых клеток. Предварительные результаты этого исследования были опубли-

кованы в конце августа этого года в онлайн-версии журнала The Lancet Oncology [20].

Исследование EURAMOS-1 представляет собой открытое рандомизированное исследование 3 фазы, в котором приняли участие больные с впервые выявленной резектабельной остеосаркомой высокой степени злокачественности. Критерием включения являлся возраст участников исследования ≤40 лет. Все больные были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы, одна из которых после операции получала режим МАР (цисплатин 120 мг/м², доксорубин 37,5 мг/м² 1, 2 дни, 1, 6 недели с последующим введением метотрексата в дозе 12 г/м²), а вторая – МАПЕ (МАР в тех же дозах + ифосфамид 2,8 г/м² и этопозид 100 мг/м² 1-5 дни). Основным критерием эффективности была бессобытийная выживаемость.

С апреля 2005 г. по июнь 2011 г. в исследовании было включено 2260 больных. Низкий уровень ответа на предоперационную химиотерапию был выявлен у 618 пациентов, 310 из которых в послеоперационном режиме получили МАР, а остальные 308 – МАПЕ. Медиана наблюдения составила 62,1 (46,6-76,6) мес. За этот промежуток времени летальный исход был зарегистрирован у 193 больных (101 в группе МАР и 92 в группе МАПЕ). Показатель бессобытийной выживаемости не отличался между сравниваемыми группами (ОР 0,98 [95%ДИ 0,78-1,23]; p=0,0003). Среди нежелательных явлений 3-4 степени чаще всего встречались нейтропения (268 [89%] больных в группе МАР и 268 [90%] пациентов в группе МАПЕ), тромбоцитопения (231 [78%] в группе МАР и 248 [83%] в группе МАПЕ) и фебрильная нейтропения (149 [50%]

в группе МАР и 217 [73%] в группе МАПЕ). В отличие от режима МАР, среди больных, получавших МАПЕ, чаще встречалась негематологическая токсичность 4 степени (35/301 [12%] в группе МАР и 71/298 [24%] в группе МАПЕ). У 2 участников исследования был зарегистрирован летальный исход, причинами которого были инфекционный процесс и систолическая дисфункция левого желудочка. На основании полученных результатов исследователи пришли к выводу о том, что добавление ифосфамида и этопозидов к режиму послеоперационной химиотерапии не способствует увеличению бессобытийной выживаемости больных остеосаркомой, имеющих низкий ответ на предоперационное лечение. Напротив, комбинация МАПЕ сопровождается более выраженной токсичностью.

Литература

1. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002, 20, pp.776-790.
2. PA Meyers, CL Schwartz, MD Krailo, et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival – a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008, 26, pp.633-638.
3. Smeland S, Bruland OS, Hjorth L, et al. Results of the Scandinavian Sarcoma Group XIV protocol for classical osteosarcoma: 63 patients with a minimum follow-up of 4 years. *Acta Orthop*, 2011, 82, pp.211-216.
4. Lewis JJ, Nooij MA, Whelan J, et al. Improvement in histologic response but

not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99, pp.112-128.

5. Rosen G, Caparros B, Huvoos AG, et al. Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer*, 1982, 49, pp.1221-1230.

6. Souhami RL, Craft AW, Van der Eijken JW, et al. Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. *Lancet*, 1997, 350, pp.911-917.

7. Provisor AJ, Ettinger LJ, Nachman JB, et al. Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*, 1997, 15, pp.76-84.

8. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M, et al. Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. *J Clin Oncol*, 2005, 23, pp.2004-2011.

9. Baum ES, Gaynon P, Greenberg L, et al. Phase II trial cisplatin in refractory childhood cancer: Children's Cancer Study Group report. *Cancer Treat Rep*, 1981, 65, pp.815-822.

10. Gasparini M, Rouesse J, van Oosterom A, et al. Phase II study of cisplatin in advanced osteogenic sarcoma. *European Organization for Research on Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Cancer Treat Rep*, 1985, 69, pp.211-213.

11. Ochs JJ, Freeman AI, Douglass HO, et al. Cis-Dichlorodiammineplatinum (II) in advanced osteogenic sarcoma. *Cancer Treat Rep*, 1978, 62, pp.239-245.

12. Pratt CB, Roberts D, Shanks EC, et al. Clinical trials and pharmacokinetics of intermittent high-dose methotrexate-«leucovorin rescue» for children with malignant tumors. *Cancer Res*, 1974, 34, pp.3326-3331.

13. Cortes EP, Holland JF, Wang JJ, et al. Amputation and adriamycin in primary osteosarcoma. *N Engl J Med*, 1974, 291, pp.998-1000.

14. Jaffe N, Frei E, Traggis D, et al. Adjuvant methotrexate and citrovorum-factor treatment of osteogenic sarcoma. *N Engl J Med*, 1974, 291, pp.994-997.

15. Pratt CB, Howarth C, Ransom JL, et al. High-dose methotrexate used alone and in combination for measurable primary or metastatic osteosarcoma. *Cancer Treat Rep*, 1980, 64, pp.11-20.

16. FH Kung, CB Pratt, RA Vega, et al. Ifosfamide/etoposide combination in the treatment of recurrent malignant solid tumors of childhood. *A Pediatric Oncology Group phase II study. Cancer*, 71 (1993), pp. 1898-1903.

17. Gasparini M. High-dose ifosfamide alone and in combination for solid malignancies in childhood. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1986, 18 (suppl 2), p.S18.

18. Goorin AM, Harris MB, Bernstein M, et al. Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a pediatric oncology group trial. *J Clin Oncol*, 2002, 20, pp.426-433.

19. Ferrari S, Mercuri M, Picci P, et al. Nonmetastatic osteosarcoma of the extremity: results of a neoadjuvant chemotherapy protocol (IOR/OS-3) with high-dose methotrexate, intraarterial or intravenous cisplatin, doxorubicin, and salvage chemotherapy based on histologic tumor response. *Tumori*, 1999, 85, pp.458-464.

20. Marina NM, Smeland S, Bielack SS, et al. Comparison of МАПЕ versus МАР in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial. *Lancet*; available online 25 August 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30214-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30214-5).

FDA УСКОРЕННО ОДОБРИЛО ОЛАРАТУМАБ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМИ САРКОМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

19 октября 2016 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) ускорило одобрение оларатумаба (Лартруво) в комбинации с доксорубицином в лечении больных определенными видами сарком мягких тканей. Терапия оларатумабом одобрена в отношении тех пациентов, кому не может быть проведена лучевая терапия или выполнено хирургическое вмешательство и кому показано назначение антрациклинов. По данным Национального Ракового Института США, в 2016 г. саркома мягких тканей будет впервые выявлена у 12 310 пациентов, 5 000 из которых умрут от данного заболевания. Основным вариантом терапии больных неоперабельными саркомами мягких тканей остается химиотерапия доксорубицином, в монорежиме или в комбинации с другими препаратами.

Оларатумаб представляет собой моноклональное антитело, специфич-

ное к рецептору тромбоцитарного фактора роста альфа, играющему важную роль в процессах пролиферации и дифференцировки злокачественных новообразований.

Эффективность и безопасность оларатумаба была оценена в рандомизированном клиническом исследовании, в котором приняли участие 133 больных, имевших более 25 различных видов метастатических сарком мягких тканей. Все пациенты получали оларатумаб в комбинации с доксорубицином или монотерапию доксорубицином. Основными критериями эффективности были показатели общей выживаемости (ОВ), выживаемости без прогрессирования (ВБП) и частоты объективного ответа (ЧОО). По результатам данного исследования комбинация оларатумаба с доксорубицином была более эффективной, чем монотерапия доксорубицином. Медиана ОВ составила 26,5 мес. в группе комбинированной терапии и 14,7 мес. в группе монотерапии.

Медиана ВБП была 8,2 и 4,4. мес. соответственно. Показатель ЧОО составил 18,2% и 7,5% соответственно. Терапия оларатумабом может сопровождаться развитием нежелательных явлений, возникающих при введении препарата (снижение артериального давления, лихорадка, озноб, кожная сыпь). Помимо этого она противопоказана беременным женщинам. Среди нежелательных явлений, обусловленных назначением оларатумаба, чаще всего встречались тошнота, усталость, нейтропения, скелетно-мышечная боль, мукузит, алопеция, рвота, диарея, снижение аппетита, боль в животе, нейропатия и головная боль.

В настоящее время проводится крупное клиническое исследование, целью которого является дальнейшее изучение эффективности препарата у больных различными видами сарком мягких тканей.

Источник: веб-сайт ASCO.

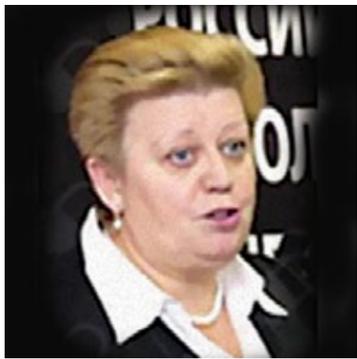


Мультидисциплинарные конференции RUSSCO

- РАК ЛЕГКОГО: 2-3 марта 2017
- ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ: 24-25 марта 2017
- ОПУХОЛИ ЖКТ: апрель 2017
- РОССИЙСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ RUSSCO-КСА «РАК ПОЧКИ»: апрель 2017
- ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ: май 2017
- КОНФЕРЕНЦИЯ «ЗАПАД»: июль 2017
- КОНФЕРЕНЦИЯ «ВОСТОК»: сентябрь 2017

Подробности на сайте www.rosoncweb.ru

ПРОФИЛАКТИКА ТОШНОТЫ И РВОТЫ, ИНДУЦИРОВАННЫХ ХИМИОТЕРАПИЕЙ: СТАРЫЕ ПРОБЛЕМЫ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ



Ларионова Вера Борисовна
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва

Негативной стороной химиотерапии остаются побочные эффекты противоопухолевых препаратов, обусловленные низкой селективностью действия большинства из них, что сопровождается проявлением токсичности, нарушением физиологических функций организма и служит серьезным ограничением в достижении их максимального лечебного действия. Одними из самых частых осложнений, индуцированных химиотерапией, остаются тошнота и рвота [1]. Контроль рвоты значительно вырос в последние годы. Многим кажется, что тошнота и рвота развиваются и лечатся параллельно, однако они не являются сутью одного феномена. Следует учитывать еще и тот факт, что в большинстве проведенных исследований конечной целью были полные эффекты, под которыми понималось отсутствие рвоты и дополнительной антиэметической терапии, но не контроль тошноты. Поэтому в дальнейших исследованиях основной проблемой, к которой должно быть приковано наибольшее внимание, является контроль тошноты. Изучение препаратов против тошноты и их рациональное внедрение в существующие антиэметические режимы должно стать приоритетным направлением в ближайшие годы.

В патогенезе развития тошноты и рвоты участвуют два пути: периферический и центральный. Центральный механизм реализуется стимуляцией цитостатиками рецепторной триггерной зоны, расположенной в *area postrema* на дне 4 желудочка головного мозга. На эту область могут оказывать воздействие как сами цитостатики, проникая в кровь или спинномозговую жидкость, так и периферические нервные импульсы из желудочно-кишечного тракта. Центральный механизм представляется весьма важным, так как блокада блуждающего нерва сама по себе способна полностью предотвратить рвоту, вызываемую цитостатиками. При этом, основным событием является воздействие цитостатиков на энтерохромаффинные клетки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ),



Гладков Олег Александрович
Медицинский центр «ЗВИМЕД», Челябинск

высвобождающие серотонин. Серотонин является принципиальным нейротрансмиттером, ответственным за возникновение острой тошноты и рвоты. 5-НТ₃-рецепторы к серотонину локализованы в трех основных зонах: расположены в области рецепторной триггерной зоны, на афферентных нейронах блуждающего нерва и на самих энтерохромаффинных клетках ЖКТ.

Значительным продвижением в лечении тошноты и рвоты стало создание в 1991 году группы эффективных хорошо переносимых препаратов - антагонистов 5-НТ₃ рецепторов серотонина. Традиционным режимом профилактики тошноты и рвоты является комбинация антагонистов рецептора 5-гидрокситриптамина (5-НТ₃) и кортикостероидов (наиболее изученный препарат этого ряда - дексаметазон). Препараты группы селективных антагонистов 5-НТ₃ рецепторов 1 поколения - ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, доласетрон в настоящее время широко используются в клинической практике. Большинство сравнительных клинических исследований не выявили преимущества какого-либо из препаратов этой группы (ондансетрон, гранисетрон, трописетрон) и в соответствии с рекомендациями ASCO могут считаться равно эффективными в эквивалентных дозах.

За последние 10 лет антиэметическая терапия расширилась за счёт появления антагонистов к рецепторам нейрокина-1 – апрепитанта и фосапрепитанта, имеющих отличный от антагонистов 5-НТ₃ рецепторов и дексаметазона механизм действия. Это позволяет проводить комбинированную терапию. Тем не менее, сохраняется неудовлетворённость отсутствием полного контроля над острой и, в большей степени, недостаточной эффективностью антиэметической терапии отсроченной рвоты.

Важным шагом в повышении эффективности контроля тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией, явилось одобрение FDA в 2003г. антагониста 5НТ₃ рецептора последнего поколения

Таблица 1. Сравнительная характеристика антагонистов 5-НТ₃ рецепторов

Препарат	Химическая природа	Антагонизм к рецепторам	T _{1/2} (ч)	Доза
Ондансетрон	Производное карбозола	5-НТ ₃ рецептор антагонист и слабый антагонист 5-НТ ₄	3.9 часов	0.15 мг/кг
Гранисетрон	Индазол	5-НТ ₃ рецептор антагонист	9-11.6 часов	10 мкг/кг
Доласетрон	Индол	5-НТ ₃ рецептор антагонист	7-9 часов	0.6-3 мг/кг
Палонсетрон	Изохинолин	5-НТ ₃ рецептор антагонист; самая высокая аффинность для 5-НТ ₃ рецептора в этом классе	>40 часов	0.25 мг x 1 доза
Рамосетрон*	Производное бензимидазола	5-НТ ₃ рецептор антагонист	5.8 часов	300 мкг/кг
Трописетрон	Индол	5-НТ ₃ рецептор антагонист	5.6 часов	200 мкг/кг

*Препарат используется только в Японии и некоторых странах Юго-Восточной Азии

- палонсетрона. Палонсетрон обладает большей 5-НТ₃ рецептор связывающей аффинностью (в 30-100 раз более высокой, чем у других антагонистов 5-НТ₃ рецепторов) и более длительной элиминацией (> 40 часов) в сравнении с антагонистами первого поколения (табл.1) [3].

Палонсетрон обладает уникальным механизмом перекрестного ингибирования 5-НТ₃/NK-1 рецепторов [4]. Эти особенности препарата, который может сохранить эффект даже при отсутствии его детекции в плазме крови, позволяют выделить преимущество палонсетрона по эффективности и удобству применения в сравнении с антагонистами 5-НТ₃ рецепторов первого поколения [5]. Одними из первых были проведены исследования III фазы у больных с умеренно-эметогенной химиотерапией (табл. 2) [6,7].

Целью исследований было изучение полного контроля тошноты и рвоты в период от 0 до 24 часов при сравнении палонсетрона с ондансетроном или доласетроном. В этих многоцентровых рандоми-

зированных исследованиях отмечено, что однократное внутривенное введение палонсетрона пролонгирует защиту от тошноты и рвоты на фоне умеренно-эметогенной химиотерапии (в группе палонсетрона 0,25 мг - у 63.0% пациентов в сравнении с доласетроном - у 52.9% больных p=0,049). Эффективность палонсетрона при оценке полного контроля отсроченной рвоты была выше и разница результатов между палонсетроном и ондансетроном составила 19%, (p=0,001). В другом исследовании также было отмечено статистически значимое преимущество над ондансетроном.

Эффективность палонсетрона в сравнении с препаратами антагонистов 5-НТ₃ рецепторов первого поколения доказана в мета-анализе Likhun 2011 года. Необходимо заметить, что данный мета-анализ не выявил различий в эффективности палонсетрона в дозе 0,25 мг и 0,75 мг. Поэтому для внутривенного введения рекомендована доза 0,25 мг, внутривенно в течение не менее 30 секунд за 30 минут до начала химиотерапии.

Исследования для пациентов, получавших курсы высоко-эметогенной химиотерапии представлены в табл. 3) [8,9].

При проведении больным курсов высокоэметогенной химиотерапии, разница между палонсетроном и гранисетроном для купирования отсроченной тошноты и рвоты составила 10,58 % (p=0,003). Похожие результаты палонсетрона в сравнении с ондансетроном опубликованы Aarpo MS et al. в 2006 году [9]. Разница для отсроченной тошноты и рвоты составляла 13,4 % (p=0,021).

Полученные данные 4 исследований у 2693 больных позволяют сделать заключение о более выраженном эффекте палонсетрона в случае отсроченной тошноты и рвоты, а для курсов ПХТ с умеренной эметогенностью - и при профилактике острой тошноты и рвоты.

В недавно опубликованном мета-анализе обобщены результаты рандомизированных исследований

Продолжение на стр. 28

Таблица 2. Частота полного контроля тошноты и рвоты, индуцированной умеренно- эметогенной химиотерапией.

Исследование	Антиэметический режим, доза (мг)	n	Острая (0-24) %	Отсроченная (24-120) %	Общая (0-120) %
Eisenberg 2003	Палонсетрон 0,25	189	63,0	54,0	46,0
	Палонсетрон 0,75	189	57,1	56,6	47,1
Gralla 2003	Доласетрон 100	191	52,9	38,7	34,0
	Палонсетрон 0,25	189	81,0	74,1	69,3
	Палонсетрон 0,75	189	73,5	64,6	58,7
	Ондансетрон 32	185	68,6	55,1	50,3

Начало на стр. 27

профилактики отсроченной тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией (отсроченная фаза 24-120 часов). Была также подтверждена более высокая эффективность палоносетрона по сравнению с антагонистами 5-HT₃ рецепторов первого поколения (рис. 1) [10]. Более высокую эффективность палоносетрона по сравнению с антагонистами 5-HT₃ рецепторов первого поколения показали и результаты анализа полного ответа профилактики острой тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией (острая фаза 0 - 24 часа) (рис. 2). Высокая эффективность палоносетрона в профилактике тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией, позволила предположить сокращение дозы дексаметазона или полную его отмену в последующие дни проведения антиэметогенной терапии. Эта гипотеза была протестирована в трёх рандомизированных исследованиях III фазы. В открытом, рандомизированном "noninferiority" исследовании, палоносетрон + однократная доза дексаметазона назначались до проведения умеренно эметогенной терапии (содержащей оксалиплатин - 36%, АС - 35%, карбоплатин - 11%, иринотекан - 9%, и другие режимы - 9%). Палоносетрон обеспечивал противорвотную защиту, которая была не ниже, чем палоносетрон + 3-дневный дексаметазон в течение всего периода исследования [11]. Эти находки соответствовали результатам двойного-слепого, рандомизированного исследования III фазы со схожим дизайном, которое продемонстрировало не меньшую эффективность палоносетрона + 1 день дексаметазона в гомогенной популяции пациенток, получивших АС по поводу рака молочной железы [12].

Недавно опубликованные результаты открытого, рандомизированного, "noninferiority" исследования, подтвердили эффективность декса-

Таблица 2. Частота полного контроля тошноты и рвоты, индуцированной высоко-эметогенной химиотерапией.

Исследование	Антиэметический режим, доза (мг)	п	Острая (0-24) %	Отсроченная (24-120) %	Общая (0-120) %
Saito 2009	Палоносетрон 0,75	555	73,7	53,0	47,9
	Гранисетрон 40 мкг/кг	559	72,1	42,4	38,1
Aapro 2010	Палоносетрон 0,25	150	64,7	42,0	40,7
	Палоносетрон 0,75	150	62,7	41,3	35,3
	Ондасетрон 32	147	55,8	28,6	25,2
	Ондасетрон 32	185	68,6	55,1	50,3

метазон-сберегающего режима при курсах умеренно-эметогенной химиотерапии (оксалиплатин - 73%, карбоплатин - 12%, иринотекан - 13%, и другие режимы - 2%) при сравнении палоносетрон + 3-дневный дексаметазон [13].

Появление антагонистов к рецепторам нейрокинина-1 изменило подходы к проведению антиэметической терапии у пациентов с высокоэметогенной химиотерапией. В настоящее время используются комбинации антагонистов 5-HT₃ и NK-1 рецепторов в сочетании с дексаметазоном. Палоносетрон изучался в триплетном режиме у этой категории больных. Проведено 3 рандомизированных исследования III фазы (двойное-слепое, плацебо контролируемое), где проведено сравнение эффективности палоносетрона и гранисетрона, в комбинациях с дексаметазоном и апрепитантом у пациентов с курсами цисплатин-содержащей химиотерапии [14]. При сравнении полного контроля тошноты и рвоты значимо большее количество пациентов, получивших палоносетрон, дексаметазон и 3-дневный апрепитант достигли полного ответа в течение отсроченной фазы (т.е. имели значительно меньше отсроченных

симптомов, связанных с тошнотой и рвотой, ассоциированных с цисплатином) в сравнении с гранисетроном (67% и 59%; соответственно, p=0.01),

Уникальный механизм действия палоносетрона теоретически может иметь отличный от других антагонистов 5-HT₃ рецепторов профиль безопасности. Как было показано в мета-анализе [10], препарат имеет схожие характеристики нежелательных явлений относительно запоров, головной боли, диареи. Вместе с тем статистически значимо реже у больных возникает головокружение при использовании палоносетрона. Проводились дополнительные исследования по воздействию палоносетрона на функцию сердца. Проспективно изучались характеристики ЭКГ у 76 больных, получивших палоносетрон в качестве профилактики тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией [15]. Не было зарегистрировано аритмогенного эффекта. Ранее виртуально было показано отсутствие удлинения интервала QT при достижении дозы 2,25 мг, многократно превышающей рекомендованные 0,25мг [16].

Благоприятный профиль безопасности палоносетрона обеспечил возможность проведения двойного-слепого, рандомизированного исследования у педиатрических пациентов до 17 летнего возраста для оценки эффективности и безопасности двух различных доз палоносетрона в сравнении с ондансетроном при высоко или умеренно эметогенных курсах химиотерапии. Наиболее эффективной при достижении полного контроля за тошнотой и рвотой была доза палоносетрона 20 мкг/кг. Не было клинически значимых различий по профилю безопасности в исследовательской популяции. На этом FDA и EMA одобрили внутривенное введение палоносетрона в дозе 20 мкг/кг для профилактики острой тошноты и рвоты, ассоциированной с курсами высоко- и умеренно-эметогенной химиотерапии у педиатрических пациентов от 1 месяца и старше.

Таким образом, палоносетрон - антагонист 5-HT₃ рецепторов последнего поколения, является препаратом выбора при профилактике острой тошноты и рвоты, ассоциированной с высоко- и умеренно-эметогенной химиотерапией у взрослых и детей старше 1 месяца. Обладает благоприятным профилем безопасности и включен в рекомендации консенсусных комиссий (MASCC, ESMO, ASCO,

NCCN, RUSSCO) по проведению противоземетической терапии.

Литература

- Ballatori E, RoilaF. Impact of nausea and vomiting on quality of life in cancer patients during hemo-therapy. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:46.
- Navari R, Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med* 2016; 374:1356-67.
- Brunton, Laurence L.; Lazo, John S.; Parker, Keith L. (2006). *Goddman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill. pp. 1000-3
- Rojas C, Li Y, Zhang J, et al. The antiemetic 5-HT₃ receptor antagonist palonosetron inhibits substance P-mediated responses in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010; 335(2):362-368.
- Celio L, Niger M, Ricchini F, Agustoni F. Palonosetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: an evidence-based review of safety, efficacy, and place in therapCore *Evidence* 2015:10 75-87
- Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist: results of a phase III, single dose trial versus dolasetron. *Cancer* 2003; 98:2473-82.
- Gralla R, Lichinitser M, Van Der Veet S, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 2003; 14:1570-7.
- Saito M, Aogi K, Sekine I et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomized, comparative phase III trial. *Lancet Oncol* 2009. 10:115 - 124
- Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas

GM et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2006. 17:1441 - 1449

10. Popovic M, Warr DG, De Angelis C, et al. Efficacy and safety of palonosetron for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer*. 2014; 22(6):1685-1697.

11. Celio L, Frustaci S, Denaro A, et al. Palonosetron in combination with 1-day versus 3-day dexamethasone for prevention of nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: a randomized, multicenter, phase III trial. *Support Care Cancer*. 2011;19(8):1217-1225

12. Aapro M, Fabi A, Nolè F, et al. Double-blind, randomised, controlled study of the efficacy and tolerability of palonosetron plus dexamethasone for 1 day with or without dexamethasone on days 2 and 3 in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol*. 2010; 21(5):1083-1088.

13. Komatsu Y, Okita K, Yuki S, et al. Open-label, randomized, comparative, phase III study on effects of reducing steroid use in combination with palonosetron. *Cancer Sci*. 2015; 106(7):891-895

14. Hashimoto H, Yamanaka T, Shimada Y, et al. Palonosetron (PALO) versus granisetron (GRA) in the triplet regimen with dexamethasone (DEX) and aprepitant (APR) for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients (pts) receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC) with cisplatin (CDDP): a randomized, double-blind, phase III trial [abstract]. *J Clin Oncol*. 2013; 31(Suppl):9621.

15. Yavas C, Dogan U, Yavas G, Araz M, Yavas Ata O. Acute effect of palonosetron on electrocardiographic parameters in cancer patients: a prospective study. *Support Care Cancer*. 2012;20(10):2343-2347

16. Morganroth J, Flaharty K, Parisi S. Effect of single doses of IV palonosetron, up to 2.25 mg, on the QTc interval duration: a double-blind, randomized, parallel group study in healthy volunteers. *Support Care Cancer* 2015.

17. Kabickova E, Wachtel A, Basharova E, Spinelli T, Nicolas P, Kovacs G. Palonosetron vs ondansetron: prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric patients in a multicycle study. *J Clin Oncol*. 2015; 33(Suppl):10077

Информационная поддержка компании CSC

CSC LTD
"Си Эс Си Лтд."

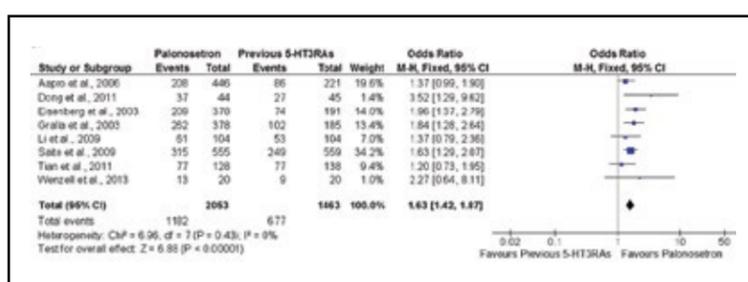


Рисунок 1. Мета-анализ сравнения эффективности палоносетрона с антагонистами 5-HT₃ рецепторов первого поколения в профилактике тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией – полный ответ в отсроченной фазе (24-120 часов)

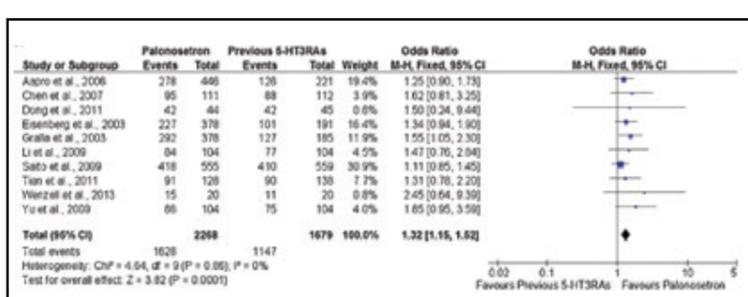


Рисунок 2. Мета-анализ сравнения эффективности палоносетрона с антагонистами 5-HT₃ рецепторов первого поколения в профилактике тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией – полный ответ в острой фазе (0-24 часа).

Газета Российского общества клинической онкологии

Издается 1 раз в месяц. Выпуск 10-11. 2016 – тираж 5000 экз. Заказ 500.

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов необходимо получить разрешение редакции.

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