



RUSSCO

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Официальная газета общества | Выпуск 5 • 2017

ДОСТИЖЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ 2017: ЕЖЕГОДНЫЙ ОТЧЕТ ASCO



**Материал
подготовлен проф.
Л.Ю. Владимировой,
Ростовский научно-
исследовательский
онкологический
институт, Ростов-на-
Дону**

Уже 12 лет ASCO (American Society of Clinical Oncology, Американское общество клинической онкологии) представляет ежегодный отчет с целью осветить наиболее важные события и тенденции в области онкологии, а также предсказать будущие направления в исследованиях. В феврале 2017 г. профессор Даниел Ф. Хайес (Daniel F. Hayes), президент ASCO в 2016-2017 гг., опубликовал ежегодное послание президента и отчет о достижениях в клинической онкологии за прошедший год. В своем послании доктор Хайес отметил, что год назад началась правительственная программа Cancer Moonshot*, «которая способствует прогрессу в борьбе с онкологическими заболеваниями. Эта инициатива активизировала сообщество ученых, определила содержание научного сотрудничества, подстегнула амбиции превзойти уже известные достижения».

«Когда 35 лет назад я начинал работать, – пишет доктор Д. Хайес, – я не мог представить всего того, что мы имеем сегодня. Сегодня мы выявляем рак раньше, используем более эффективное лечение, справляемся с побочными эффектами более эффективно и позволяем больным жить лучше, более качественной

жизнью. Сегодня два из трех больных раком проживут по меньшей мере 5 лет после поставленного диагноза, что выше по сравнению с 1970-ми годами, когда это удавалось только одному из двух». Далее автор отмечает, что этому способствовали успехи в молекулярной онкологии. Но наилучшим достижением ASCO 2017 года доктор Хайес называет иммунотерапию 2.0.

Как считает президент ASCO, за последний год прошла новая «волна успеха в иммунотерапии», которая показала свою эффективность при широком спектре онкологических заболеваний, ранее считавшихся трудноизлечимыми. Теперь ученые занимаются определением биологических маркеров для поиска больных, у которых иммунотерапия будет наиболее эффективна.

Успехи ученых в фундаментальной, трансляционной и клинической онкологии были бы невозможны без волонтеров, участвующих в клинических исследованиях.

Далее отмечается, что приблизительно 30% исследований, представленных в докладе, были по крайней мере частично профинансированы из федерального бюджета, выделенного Национальному институту здоровья (National Institutes of Health, NIH) или Национальному институту рака (National Cancer Institute, NCI). В случае потери федеральных инвестиций, которые «уникальны по длительности и влиянию на десятилетия», будет невозможен дальнейший прогресс. В этот прогресс могут также внести свой вклад федеральные законодатели, которые помогут использовать большие массивы данных и улучшить качество оказания помощи для всех больных. Далее в докладе освещены наиболее значимые клинические и научные достижения 2016 года, который ознаменовался достижениями в лечении широкого спектра опухолей. С ноября 2015 г. по октябрь 2016 г. FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) одобрило к применению 8 новых вариантов терапии и 12 новых показаний утвержденной ранее терапии (таблица 1). Разрешения на использование касаются иммунотерапии рака мочевого пузыря и

множественной миеломы, таргетной терапии трудно поддающихся лечению рака легкого и почки, хронического лимфолейкоза, множественной миеломы. Новые показания расширили опции для лечения больных с меланомой, саркомой, ХЛЛ, лимфомами, нейроэндокринными опухолями, раком молочной железы, легкого, почки, головы и шеи. Кроме того, в 2016 г. FDA одобрило первый тест по жидкостной биопсии.

Содержание отчета определяется 20 экспертами в различных областях онкологии, которые готовят обзор главных событий, опубликованных и представленных на конференциях в течение года (с октября 2015 г. по октябрь 2016 г.). Достижения, освещенные в этом докладе, касаются всего спектра клинических исследований: профилактики, лечения, медицинской помощи больным, а также биологии опухоли.

Иммунотерапия

В этом году ASCO назвало иммунотерапию 2.0 достижением года. Это признание растущей волны прогресса в применении при лечении рака иммунотерапии, которая позволила продлить и улучшить жизнь пациентов, у многих из которых было мало иных эффективных вариантов лечения. Более 100 лет ученые пытались подтолкнуть иммунную систему к борьбе с раком. Было испробовано большое количество стратегий, но только одна из них – блокирование иммунных контрольных точек – оказалась эффективной при различных вариантах рака. Иммунные контрольные точки являются специальными белками, которые действуют на иммунную систему как тормоз, позволяя иммунитету работать, когда нужно и сколько нужно. Они не дают иммунной системе проявлять гиперактивность, которая может привести к избыточному воспалению или аутоиммунному заболеванию.

Лечение с использованием ингибиторов иммунных контрольных точек заставляет иммунную систему бороться с раком. С того момента, как в 2011 году ингибиторы иммунных контрольных точек показали удивительный эффект при распространенной меланоме, исследования

в этой области стали развиваться необыкновенно быстро. За последний год FDA одобрило 5 новых показаний для использования ингибиторов иммунных контрольных точек: рак легкого, головы и шеи, мочевого пузыря, почки и лимфомы Ходжкина. Однако многие из больных этими опухолями совсем не отвечают на такую терапию, либо она дает лишь кратковременный эффект.

Следующим шагом является необходимость понять, почему на лечение отвечает меньше половины больных и почему улучшение, если оно происходит, может быть недолгим. В 2016 г. в нескольких докладах было показано, что некоторые характеристики пациента и опухоли (например, биомаркеры) могут предсказывать, каков будет результат иммунотерапии у конкретного больного. Например, оказалось, что некоторые опухоли с множеством генетических мутаций могут лучше отвечать на имеющиеся в настоящее время варианты иммунотерапии. Результаты новых исследований, опубликованных в 2016 году, способствуют выявлению пациентов, которым иммунотерапия даст наибольший эффект, и в то же время позволяют избавить других пациентов от высоких затрат на нее и побочных эффектов.

Кроме этого, проводятся исследования по комбинации иммунотерапии с другими видами лечения – лучевой и химиотерапией. Все это, характеризует новую фазу развития иммунотерапии – Иммунотерапия 2.0: расширение использования и отбор больных.

Прогресс в использовании ингибиторов иммунных контрольных точек

Иммунотерапия увеличивает отдаленные результаты выживаемости при распространенной меланоме. В 2016 г. были представлены данные об отдаленных результатах у 655 больных, включенных в исследование с пембролизумабом. Медиана вы-

Продолжение на стр. 2

ОНКОЛОГИЯ В ЦИФРАХ

- По данным ВОЗ в последние десятилетия будет диагностироваться до 22 млн. новых случаев рака в год, что выше по сравнению с 14 млн. в год в 2012 г. За это время количество смертей, связанных с раком, достигнет 70%. 7 из 10 смертей, связанных с раком, отмечаются в регионах с ограниченным доступом к скринингу и лечению рака – Африке, Азии, Центральной и Южной Америке.

- Подсчитано, что в США в 2016 г. рак диагностирован у 1,7 млн. человек. В связи с ростом населения старшего возраста и изменением демографии к 2030 г. ожидается увеличение случаев рака до 2,2 млн. в год.

Сегодня 68% взрослых и 81% детей с диагнозом рак могут пережить 5-летний рубеж после диагноза. Это большое достижение по сравнению с 1970-ми годами, когда 5-летнюю выживаемость имели только 50% взрослых и 62% детей.

- Инвестиции в исследования по изучению рака в США помогают онкологическим больным жить дольше и лучше: смертность от рака уменьшилась на 23% по сравнению с 1991 г.

С 2006 г. FDA одобрило более 90 новых препаратов. Количество выживших онкологических больных увеличилось до 14,5 млн. в 2016 г. по сравнению с 11,4 млн. в 2006 г.

Инвестиции в исследования по изучению рака в США помогают онкологическим больным жить дольше и лучше:

- Смертность от рака уменьшилась на 23% по сравнению с 1991 г.

- С 2006 г. FDA одобрило более 90 новых препаратов

- Количество выживших онкологических больных увеличилось до 14,5 млн. в 2016 г. по сравнению с 11,4 млн. в 2006 г.

Начало на стр. 1

живаемости составила 23 месяца. Уменьшение опухоли отмечено у трети больных, с длительностью ответа более 1 года – у 44% больных. Аналогичные данные были продемонстрированы ранее в 2014 г. при лечении ниволумабом – двухлетняя выживаемость составила 43%. Для сравнения, ипилимумаб показал медиану выживаемости только 11,4 месяца. Продолжающиеся исследования комбинации различных ингибиторов иммунных контрольных точек показывают, что такой подход дает лучшие результаты, но при этом повышается их токсичность.

Кроме того, большое клиническое исследование по адьювантной иммунотерапии показало, что она увеличивает продолжительность жизни больных III стадии, которым возможно удалить первичную опухоль хирургическим путем. Большинство (~60%) таких больных имеют рецидив меланомы в течение 4 лет после удаления. 5-летняя выживаемость составила 65% у больных, которым проведена адьювантная терапия ипилимумабом, и 54% – в группе плацебо. Без рецидива при сроке 5-летнего наблюдения прожили 41% больных против 30% в контроле, без метастазов – 48% против 39% соответственно. Однако доза ипилимумаба была примерно в 3 раза больше той, которая была одобрена FDA (10 мг/кг против 3 мг/кг). Выбор этой дозы был обусловлен тем, что в предыдущих исследованиях была показана ее большая эффективность, но была отмечена и более высокая токсичность. В этом исследовании 54% больных имели тяжелые побочные эффекты, 5 (1%) умерли из-за тяжелой токсичности, связанной с лечением. Результаты этого исследования заставляют тщательно взвешивать риск и пользу у каждого пациента при принятии решения по адьювантному лечению.

Ингибиторы PD-L1 помогают увеличить выживаемость при распространенном раке легкого. В 2016 г. были представлены данные большого исследования пембролизумаба в сравнении с доцетакселом у предварительно леченных больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с позитивным PD-L1 статусом. В общей популяции больных медиана выживаемости на пембролизумабе была 10,4 мес. против 8,5 мес. на доцетакселе. В группе PD-L1-позитивных (≥50%) больных медиана выживаемости была еще выше – 14,9 мес. против 8,2 мес. соответственно. Токсичность при лечении пембролизумабом была меньше по сравнению с химиотерапией доцетакселом (16% и 35% соответственно). Эти данные позволили одобрить пембролизумаб в качестве нового стандарта для лечения НМРЛ, а также побудили к обсуждению возможности тестирования на PD-L1 биомаркер в качестве предиктора ответа на ингибиторы иммунных контрольных точек.

Кроме того, исследование пембролизумаба у больных с метастатическим НМРЛ PD-L1-позитивным статусом в качестве первой линии терапии показало большую эффек-

Таблица 1. Противоопухолевая терапия, одобренная FDA с 1 ноября 2015 г. по 31 октября 2016 г.

Препарат	Показания	Дата одобрения
Новые варианты терапии		
Осимертиниб (Tagrisso, AstraZeneca)	Метастатический EGFR T790M-позитивный НМРЛ (согласно одобренному тесту FDA), с прогрессией во время или после терапии ингибиторами тирозинкиназ – EGFR блокаторами	Ноябрь 2015 г.
Даратумумаб (Darzalex, Janssen Biotech)	Множественная миелома после трех и более предшествующих линий терапии, включая ингибиторы протеасом и иммуномодулирующие препараты, или заболевание с двойной рефрактерностью к ингибиторам протеасом и иммуномодулирующим препаратам	Ноябрь 2015 г.
Иксазомиб (Ninlaro, Takeda Pharmaceuticals Company)	В комбинации с леналидомидом и дексаметазоном для лечения множественной миеломы после одной и более предшествующих линий терапии	Ноябрь 2015 г.
Нецитумумаб (Portrazza, Eli Lilly)	В комбинации с гемцитабином и цисплатином для первой линии терапии метастатического плоскоклеточного НМРЛ	Ноябрь 2015 г.
Алектиниб (Alecensa, капс., Genentech)	ALK-позитивный метастатический НМРЛ, прогрессирующий на кризотинибе или при его непереносимости	Декабрь 2015 г.
Венетоклакс (Venclexta, таблетки, AbbVie Inc.)	ХЛЛ с делецией 17p, определяемым тестом, одобренным FDA, после одной и более предшествующих терапий	Апрель 2016 г.
Кабозантиниб (Cabometyx, Exelixis)	Распространенный ПКР после предшествующей антиангиогенной терапии	Апрель 2016 г.
Атезолизумаб (Tecentriq, Genentech)	Местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак, прогрессирующий во время или после платиносодержащей химиотерапии или в течение 12 мес. неоадьювантной или адьювантной терапии платиносодержащими препаратами	Май 2016 г.
Новые показания утвержденной ранее терапии		
Траметиниб (Mekinist, Novartis) и Дабрафениб (Tafinlar, Novartis)	В комбинации для лечения резектабельной или метастатической меланомы с мутацией BRAF V600E или V600K, определенной с помощью одобренного FDA теста	Ноябрь 2015 г.
Ниволумаб (Opdivo, Bristol-Myers Squibb)	Распространенный ПКР после предшествующей антиангиогенной терапии	Ноябрь 2015 г.
Офатумумаб (Arzerra, инъекции, Novartis)	Поддерживающая терапия больных с полным или частичным ответом после двух и более линий терапии по поводу рецидивирующего и прогрессирующего ХЛЛ	Январь 2016 г.
Эрибулин (Halaven, инъекции, Eisai)	Нерезектабельная или метастатическая липосаркома после предшествующего антрациклин-содержащего режима	Январь 2016 г.
Палбоциклиб (Ibrance, капс., Pfizer)	В комбинации с фулвестрантом для лечения гормон-рецептор-позитивного HER2-негативного распространенного или метастатического рака молочной железы, прогрессирующего на эндокринной терапии	Февраль 2016 г.
Обинутузумаб (Gazyva, инъекции, Genentech)	В комбинации с бендамустином после монотерапии обинутузумабом для лечения фолликулярной лимфомы, рецидивирующей после или при рефрактерности к ретуксимаб-содержащему режиму	Февраль 2016 г.
Эверолимус (Afinitor, Novartis)	Прогрессирующая нейроэндокринная опухоль ЖКТ или легкого с высокой дифференцировкой (нерезектабельная, местно-распространенная или метастатическая)	Февраль 2016 г.
Кризотиниб (Xalkori, Pfizer)	Метастатический НМРЛ с ROS1-положительной опухолью	Март 2016 г.
Ленватиниб (Lenvima, Eisai)	В комбинации с эверолимусом для распространенного ПКР после одной линии антиангиогенной терапии	Май 2016 г.
Ниволумаб (Opdivo, Bristol-Myers Squibb)	Классическая лимфома Ходжкина с рецидивом или прогрессией после аутологичной гемопозитической трансплантации стволовых клеток и использования брентуксимаб ведотина (Adcetris, Seattle Genetics) после трансплантации	Май 2016 г.
Тест на EGFR мутации v2 (Cobas, Roche)	Определение мутаций в гене EGFR делеции в 19 экзоне или замена в 21 экзоне (L858R) с целью определения больных метастатическим НМРЛ, подходящих для лечения эрлотинибом (Тарцева, Genentech)	Июнь 2016 г.
Пембролизумаб (Keytruda, Merck)	Рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи с прогрессией во время или после платино-содержащей химиотерапии	Август 2016 г.
Атезолизумаб (Tecentriq, Genentech)	Метастатический НМРЛ, прогрессирующий во время или после платино-содержащей химиотерапии	Октябрь 2016 г.

тивность по сравнению с химиотерапией, в отличие от ниволумаба, который в аналогичном исследовании свою эффективность не показал. Это демонстрирует необходимость тестировать первичных больных на PD-L1 и при высоком уровне этого показателя отдавать предпочтение иммунотерапии. В октябре 2016 г. FDA одобрило пембролизумаб для использования в первой линии лечения больных с распространенным PD-L1-

позитивным НМРЛ. Другой ингибитор иммунных контрольных точек – атезолизумаб – был одобрен FDA в 2016 г. в качестве опции у больных метастатическим НМРЛ после предшествующего лечения. Одобрение было основано на результатах двух исследований, которые продемонстрировали, что больные после лечения пембролизумабом живут дольше (13,8 и 12,6 месяцев соответственно) по сравнению со стан-

дартной терапией доцетакселом (9,6 и 9,7 месяцев соответственно). Все эти исследования показывают смену стандартов в лечении распространенного НМРЛ как в первой, так и во второй линии. **Первый за последние 30 лет новый вариант лечения рака мочевого пузыря.** На протяжении нескольких десятилетий в лечении распространенного рака мочевого пузыря не было никакого прогресса, пока в мае 2016 г. FDA не одо-

брила иммунотерапию атезолизумабом. В основе этого одобрения лежало исследование у больных метастатическим уротелиальным раком после платиносодержащей первой линии химиотерапии. Ответ на атезолизумабе составил 15% в общей группе и 27% в группе больных с PD-L1-позитивным статусом. Кроме того, в 2016 г. ученые представили обнадеживающие первые результаты двух клинических

исследований пембролизумаба у больных с распространенным раком мочевого пузыря. Предлеченные пациенты жили на иммунотерапии дольше, чем после химиотерапии. Другое клиническое исследование показало, что пембролизумаб может быть эффективным и в первой линии терапии у больных с распространенным раком мочевого пузыря, которым невозможно провести химиотерапию цисплатином. Во всей группе вошедших в исследование больных уменьшение опухоли отмечено у 24%, в группе с высоким PD-L1-статусом – у 37%, из которых у 13% отмечена полная регрессия.

Иммунотерапия продлевает жизнь больным с рецидивами рака головы и шеи. Для пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи с прогрессией в течение 6 месяцев после химиотерапии нет вариантов лечения, которые продлили бы им жизнь. Однако в клиническом исследовании ниволумаба у этих больных было показано, что 1-годичная выживаемость после лечения ниволумабом была в 2 раза выше по сравнению с химиотерапией (36% против 17% соответственно). Медиана выживаемости была 7,5 месяца в группе ниволумаба и 5,1 месяца – в группе химиотерапии. Также были показаны преимущества иммунотерапии ниволумабом по показателям токсичности и качества жизни. Это позволило FDA одобрить ниволумаб для лечения больных с рецидивами и метастазами плоскоклеточного рака головы и шеи в ноябре 2016 г.

Сейчас продолжается исследование по комбинации ниволумаба и ипилимумаба. Вместе с тем, пем-

бролизумаб уже одобрен в лечении больных с рецидивами и метастазами рака головы и шеи.

Возможность замедлить прогрессирование рака яичников. Исследования, опубликованные в 2015 г. показали, что ниволумаб имеет эффективность у больных при рецидиве после платиносодержащей терапии. В исследовании, включавшем 20 женщин, трое (15%) имели уменьшение опухоли, шестеро (30%) – стабилизацию после лечения ниволумабом, у двух женщин отмечена полная регрессия, при этом одна из них имела резистентный к химиотерапии вариант светлоклеточной карциномы. Эти данные позволили продолжить исследования, которые помогут включить иммунотерапию в лечение рака яичников. Несколько идущих в настоящее время исследований изучают комбинацию ниволумаба с другой иммунотерапией у женщин с рецидивами рака яичников.

Лимфома Ходжкина частично чувствительна к лечению PD-L1 ингибиторами. В работах 2016 г. было показано, что генетические изменения, приводящие к избытку PD-L1 и PD-L2 молекул (полисомия, увеличение копий и амплификация), распространены у 97% первичных больных с лимфомой Ходжкина (ЛХ). Эти генетические изменения позволяют понять, почему классическая ЛХ имеет более высокую чувствительность к PD-L1 ингибиторам по сравнению с другими видами рака. FDA одобрил ниволумаб для лечения ЛХ, т.к. в исследовании была показана возможность выхода в ремиссию у 53 (66%) больных, с полной ремиссией у 7 больных из 80. В дру-

гом исследовании пембролизумаб был эффективен у больных с резистентными и рецидивными ЛХ: из 31 больного 20 вышли в ремиссию, 5 – в полную, длительность ответа была более 24 недель. Это позволило FDA одобрить пембролизумаб в апреле 2016 г. для лечения рецидивов ЛХ. Продолжаются исследования комбинации ниволумаба с брентуксимабом ведотином и ипилимумабом, а также пембролизумаба при лечении других гематологических заболеваний и множественной миеломы.

Критерии отбора больных для иммунотерапии

Высокая стоимость и побочные эффекты иммунотерапии обуславливают необходимость определения, кому из больных она принесет наибольшую пользу. Поиск биомаркеров пока только начался. Показано, что при наличии высокого уровня PD-L1 следует ожидать ответа на ингибиторы PD-L1. Однако при ряде опухолей, таких как рак яичников и меланома, связь между PD-L1 и ответом на PD-L1-ингибиторы не очень ясна. В отдельных исследованиях, включая некоторые варианты рака легкого, даже при низком уровне маркера PD-L1-ингибиторы были эффективны.

Большой проблемой является недостаточная стандартизация анализов на маркеры PD-1 и PD-L1. Неясно, какой анализ и реагенты являются оптимальными и нужно ли исследовать клетки опухоли или кроме опухоли учитывать иммунные клетки в окружающей

среде. Более того, даже при использовании анализа и реакции по одному и тому же методу имеются отличия в срезах опухоли. Кроме того, ученые также занимаются изучением причин того, что ответившие на лечение опухоли вновь начинают прогрессировать. Пилотное исследование больных меланомой показало, что мутирование определенных генов, связанных с иммунной системой, может быть причиной развития резистентности к блокаторам PD-L.

Ингибиторы иммунных контрольных точек имеют выраженную эффективность при гипермутированных опухолях

Считается, что опухоли с большим количеством мутаций чувствительны к ингибиторам иммунных контрольных точек. Наиболее подходящим объяснением является то, что опухоли с большим количеством мутаций синтезируют множество патологических белков (антигенов), которые распознаются иммунной системой как чужеродные. Существуют различные тесты для оценки мутационной нагрузки. Опухоли с большим количеством мутаций, так называемые гипермутированные раки, главным образом появляются при курении (рак легкого, головы и шеи, мочевого пузыря) или при ультрафиолетовом воздействии (например, меланома или рак головы и шеи). Поэтому неудивительно, что именно эти опухоли в клинических исследованиях оказались чувствительными к иммунотерапевтическому воздействию. Также ученые показали, что иммунотерапия может быть эффективна при опухолях у больных с генетическими нарушениями (например, недостаточность репарации ошибочно спаренных оснований, mismatch repair (MMR) deficiency).

Колоректальный рак. Клиническое исследование показало, что 4 из 10 больных колоректальным раком с MMR-недостаточностью ответили на пембролизумаб, тогда как из 18 больных при отсутствии MMR-недостаточности никто не ответил на это лечение. У больных с MMR-недостаточностью отмечено в среднем 1782 мутации в опухоли по сравнению с опухолью с нормальной функцией MMR – 73 мутации на опухоль.

Опухоли мозга у детей. Другой опухолью с MMR-недостаточностью, которая с трудом поддается лечению, является мультиформная глиобластома у детей. В пилотном исследовании, включающем больных с рецидивом глиобластомы с биаллельной MMR-недостаточностью, было показано, что 2 сиблинга ответили на терапию ниволумабом с уменьшением опухоли в размерах и улучшением общего состояния. После 9 и 5 месяцев терапии сестра и брат стали вновь посещать школу и вернулись к своей повседневной активности. Это первое сообщение о длительном ответе глиобластомы на лечение. Большинство детей с рецидивами отмечают ухудшение в первые 1-2 месяца и погибают в

сроки от 3 до 6 месяцев.

Карцинома Меркеля. Примерно 4 из 5 случаев карциномы Меркеля (КМ) связаны с инфицированием клеток Меркеля полиомавирусом (MCPyV). В пилотном исследовании у 56% больных с распространенной КМ был получен ответ на лечение пембролизумабом. Длительность ответа составила от 2,2 до 9,7 месяцев. В другом исследовании авелумаб показал свою эффективность у 32% больных с резистентной к химиотерапии КМ. КМ, связанная с полиомавирусом (MCPyV), имеет примерно в 100 раз меньше мутаций по сравнению с MCPyV-негативной КМ. Несмотря на небольшое количество мутаций, MCPyV-позитивные опухоли имели более высокую частоту ответа на пембролизумаб (62%) по сравнению с MCPyV-негативными опухолями (44%). Исследователи предполагают, что хороший ответ на иммунотерапию при MCPyV-позитивных опухолях может быть связан с тем, что вирусные белки (антигены) являются триггерами для иммунного ответа. Это может помочь в лечении других опухолей, развитие которых связано с вирусами.

Прогресс в лечении рака, связанный с другими методами лечения

Отбор для лечения больных с использованием персонализированного подхода позволяет терапии рака становиться более точной. Кроме растущего успеха иммунотерапии, 2016 год ознаменовала новая волна достижений в точной медицине, связанных с новыми молекулярными таргетами, новыми видами лечения и новыми вариантами комбинаций известных подходов. В 2016 году эта стратегия привела к тому, что новые варианты таргетной терапии стали использоваться при распространенном раке легкого, молочной железы, почки, а также при трудно поддающихся лечению формах рака крови.

Таргетная терапия

Спустя 20 лет новое лечение больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) является обнадеживающим. Начиная с 1990-х годов новых эффективных вариантов лечения для больных ОМЛ одобрено не было. Большое клиническое исследование с включением нелеченных больных показало, что больные, получившие лечение таргетным препаратом, направленным на мутацию в гене FLT3, – мидостаурином, в сочетании со стандартной химиотерапией, живут дольше по сравнению с теми, которые получали только химиотерапию (медиана выживаемости составила 75 месяцев против 26 месяцев соответственно). Медиана безрецидивной выживаемости также была в 2 раза выше (8,0 месяцев против 3,6 месяца).

Новое лечение, направленное на известные маркеры, улучшило результаты при рецидиве

Продолжение на стр. 5



ЧИКАГО
2 ИЮНЯ
17:00 – 19:00

ЕЖЕГОДНЫЙ СИМПОЗИУМ RUSSCO
НА КОНГРЕССЕ ASCO
ANNUAL RUSSCO SYMPOSIUM
AT THE ASCO MEETING

Начало на стр. 1

острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Инотузумаб озогамидин принадлежит к новому классу противоопухолевых препаратов, известных как конъюгат антитела с цитостатиком. Антитело направлено на молекулу CD22, которую имеют 90% больных В-клеточным ОЛЛ. В исследовании с включением пожилых больных была проведена рандомизация на лечение инотузумабом озогамидином или стандартную интенсивную химиотерапию. В основной группе отмечена полная регрессия более чем в 2 раза чаще (81% против 29%), также была увеличена медиана безрецидивной и общей выживаемости. Инотузумаб озогамидин вероятно станет новым стандартом в лечении пожилых больных с рецидивным или рефрактерным ОЛЛ.

Прогресс в лечении распространенного ALK-позитивного НМРЛ. ALK-ингибитор нового поколения алектиниб показал обнадеживающие результаты у больных с резистентностью к кризотинибу, в том числе при метастазах в головной мозг. 48% больных ответили на алектиниб с медианой длительностью ответа 13,5 месяца. У больных с метастазами в головной мозг эффект отмечен в 75% случаев. В конце 2015 г. FDA одобрило препарат для лечения больных ALK-позитивным НМРЛ при непереносимости кризотиниба или прогрессировании на нем. У первичных больных ALK-позитивным НМРЛ алектиниб позволил уменьшить опухоль у 92% больных по сравнению с 79% на кризотинибе. Риск прогрессирования был на 66% меньше по сравнению с кризотинибом. Также отмечается хорошая переносимость препарата.

Новый режим приостанавливает прогрессию множественной миеломы. В клиническом исследовании у больных с рецидивом и резистентной множественной миеломой была представлена новая комбинация даратумумаба со стандартной терапией бортезомибом и дексаметазоном. Даратумумаб направлен на молекулу CD38 на плазматических клетках. Это один из первых препаратов с двунаправленным действием – способностью напрямую разрушать опухолевые клетки и стимулировать иммунную систему атаковать опухоль. В исследовании трехкомпонентная схема показала снижение риска прогрессирования на 70%, а также значительное увеличение ответа на лечение – 59% против 29% при двухкомпонентной схеме, а также увеличение полных ответов с 9% до 19%. Продолжаются другие исследования с даратумумабом.

Новый класс таргетных препаратов при распространенном раке молочной железы (РМЖ). В 2016 г. исследователи представили обновленные результаты лечения метастатического РМЖ с использованием нового таргетного препарата палбоциклиба – блокатора циклинзависимых киназ (CDK4/6). Исследование включало женщин с гормон-позитивным HER2-негативным РМЖ, прогрессировавших на гормонотерапии. Больные были рандомизированы на 2 группы: палбоциклиб с фулвестрантом или плацебо плюс

фулвестрант. В результате была увеличена медиана времени без прогрессирования (ВВП) с 4,6 до 9,5 месяца. Две трети женщин имели клинический ответ на режиме с палбоциклибом, а четвертая часть отметила уменьшение опухоли. Однако побочные эффекты отмечены у 73% больных по сравнению с 22% в контроле. Палбоциклиб также изучали в комбинации с гормонотерапией летрозолом у нелеченных больных с распространенным РМЖ. Палбоциклиб увеличил медиану ВВП с 14,0 до 25,0 месяцев. Другое клиническое исследование комбинации летрозола с иным препаратом этого класса рибоциклибом показало аналогичные результаты с возможностью сдерживания прогрессирования заболевания и схожую токсичность. Еще нет результатов, позволяющих оценить влияние этих препаратов на общую выживаемость, а также нет биомаркеров – предикторов ответа на циклинзависимые киназы. Однако эти результаты изменили стандарт помощи больным с гормон-позитивным метастатическим раком молочной железы. FDA одобрило комбинацию палбоциклиба с фулвестрантом у женщин с прогрессией на гормонотерапии в феврале 2016 г. Предварительно палбоциклиб был одобрен к использованию с летрозолом в качестве 1-й линии гормонотерапии у ER-позитивных HER2-негативных больных распространенным раком молочной железы.

Более эффективное лечение у больных с распространенным раком почки. В 2016 г. опубликованы данные большого клинического исследования у больных с рецидивом почечно-клеточного рака (ПКР), которые получали лечение кабозантинибом. Кабозантиниб – препарат для приема внутрь, который блокирует несколько мишеней в опухолевых клетках – тирозинкиназы MET, VEGFR2 и AXL. Медиана общей выживаемости была 21,4 мес. на кабозантинибе и 16,5 мес. на эверолимусе. Пациенты, получавшие кабозантиниб, имели более низкий риск прогрессирования – на 49% и значительно лучшую частоту регрессии опухоли (17% против 3%). На этом основании FDA одобрило кабозантиниб для лечения больных распространенным ПКР после прогрессирования на ингибиторах VEGFR.

Кроме того, были представлены два других больших клинических исследования у больных с распространенным метастатическим ПКР с высоким риском рецидива после хирургического лечения. Несмотря на то, что до 40% больных с III стадией ПКР имеют рецидив и метастазы после хирургического лечения, в настоящее время стандартом для них является наблюдение.

Исследование S-TRAC (Sunitinib Treatment of Renal Adjuvant Cancer) предполагало лечение сунитинибом или плацебо после хирургического удаления опухоли при III стадии ПКР. Время до прогрессирования на сунитинибе составило в среднем 6,8 лет, в группе плацебо – 5,6 лет. Однако необходимо продолжение наблюдения для доказательства увеличения выживаемости на сунитинибе.

Напротив, другое крупное исследование ASSURE (Adjuvant Sorafenib or Sunitinib for Unfavorable Renal Carcinoma; ECOG-ACRIN E2805) продемонстрировало отсутствие статистических различий в показателях безрецидивной выживаемости (БРВ) у больных, получающих плацебо (медиана 6,6 лет), сунитиниб (медиана 5,8 лет) или сорафениб (медиана 6,1 лет) после хирургического лечения. При этом отмечено 5 смертей, связанных с лечением. Авторы пришли к заключению, что ни один из этих препаратов не следует использовать для адьюванта у больных ПКР с высоким риском. Использование VEGFR-ингибиторов в адьюванте не следует проводить до получения дополнительных сведений, которые объяснят различия в результатах исследований S-TRAC и ASSURE.

Обнадеживающие результаты лечения рака яичников. Исследование первых фаз у больных фолат-рецептор-альфа-позитивным раком яичников, резистентным к терапии платиной, показало уменьшение опухоли у 4 из 10 больных, получающих терапию IMGN853 (мирветуксимаб соравтанзин). Наиболее частыми побочными эффектами были диарея, патология глаз, кашель, утомляемость и снижение аппетита. IMGN853 принадлежит к новому классу препаратов противоопухолевой терапии – конъюгатам антитела с цитостатиком. Он включает антитело, направленное на фолат-рецептор альфа (маркер, имеющийся у большинства больных раком яичников), и противоопухолевый препарат DM4, который блокирует деление и рост клеток. Продолжаются исследования этого препарата у больных раком яичников.

Расширение возможностей таргетной терапии для больных раком яичников. Было представлено исследование нового PARP-ингибитора нирапариба у платиночувствительных больных с BRCA мутациями. Использование препарата сравнивали с плацебо. В группе лечения нирапарибом медиана времени до прогрессирования составила 21 мес. против 5,5 мес. на плацебо, при наличии BRCA мутаций – 9,3 мес. против 3,9 мес. соответственно. В подгруппе больных с недостаточностью репарации гомологичной рекомбинации ДНК (Homologous Recombination Deficiency, HRD) – 12,9 мес. против 3,8 мес. соответственно. Токсичность была преимущественно гематологической. Это исследование значительно расширяет возможности PARP-ингибиторов в лечении рака яичников.

Комбинированные варианты терапии

Дополнение химиотерапии к радиотерапии увеличивает выживаемость при глиоме. В 2016 г. были представлены результаты исследования больных с глиомой, в котором больные рандомизировались на 2 группы: лучевую терапию и лучевую терапию с предшествовавшей химиотерапией по схеме PCV (прокарбазин, CCN4, винкристин). Медиана выживаемости при комбинированном лечении была

выше – 13,3 лет против 7,8 лет. При сроке наблюдения 10 лет прогрессирование отмечено только у 21% против 51% в группе с лучевой терапией. Это изменило стандарт помощи при глиоме высокого риска: к лучевой терапии добавлена химиотерапия по схеме PCV.

Более эффективный режим у детей с нейробластомой высокого риска. Повторная аутологичная трансплантация стволовых клеток в комбинации со стандартной терапией может улучшить результаты лечения больных с нейробластомой. При трехлетнем сроке наблюдения рецидива заболевания не отмечали у 61% больных по сравнению с 48% больных, которым проводилась только одна трансплантация. Однако в результатах 3-летней общей выживаемости достоверных отличий не найдено. При этом исследование не ставило своей целью улучшение этого показателя. Также требуется отследить поздние осложнения при данной терапии.

Расположение опухоли в толстой кишке: важный фактор для принятия решения о лечении. Согласно анализу данных крупного клинического исследования, пациенты имели большую продолжительность жизни с распространенным раком толстой кишки при поражении им ее левой половины по сравнению с правой. Пациенты получали комбинации FOLFOX или FOLFIRI с одним из стандартных таргетных препаратов – цетуксимабом или бевацизумабом. Ранее оба режима показывали схожую выживаемость. Этот анализ продемонстрировал, что медиана выживаемости больных с левосторонним поражением опухолью выше (33 месяца) по сравнению с правосторонним (19 месяцев). Анализ двух других клинических исследований также показал, что больные с поражением левой стороны толстой кишки живут дольше по сравнению с теми, у кого поражена правая сторона. Среди больных с левосторонними опухолями комбинация FOLFIRI и цетуксимаб была более эффективной, чем FOLFIRI и бевацизумаб, тогда как при поражении правой стороны обе комбинации имели малую эффективность. Полученные данные позволяют принимать во внимание расположение первичной опухоли для принятия решения при назначении лечения, а также для дизайна клинических исследований в будущем.

Химиотерапия

Рак поджелудочной железы: двухкомпонентный режим увеличивает выживаемость. После хирургического удаления опухоли добавление к гемцитабину второго препарата капецитабина увеличивает медиану выживаемости с 25,5 мес. (на монотерапии гемцитабином) до 28 мес. (на комбинации). Добавление капецитабина значимо увеличивает возможность прожить 5 лет – с 16% до 29%. Отмечена хорошая переносимость этой комбинации. Это определило новый стандарт помощи в адьювантной терапии рака поджелудочной железы после хирургического лечения.

ОМЛ высокого риска: новая фор-

ма известных препаратов увеличивает выживаемость. Новый препарат CPX-351, который представляет собой помещенные в липосомальную оболочку цитарабин и даунорубин, позволяет им проникать в клетки лейкемии. CPX-351 был исследован у пожилых больных с впервые установленным диагнозом вторичного ОМЛ, который развивается в результате лечения другой опухоли или воздействия радиации или химического агента окружающей среды. В этом исследовании больные, получающие CPX-351, жили на 4 месяца дольше (медиана выживаемости 10 месяцев), чем те, кто получал стандартную комбинированную химиотерапию теми же препаратами (медиана выживаемости 6 месяцев). При двухлетнем наблюдении в группе CPX-351 были живы 31% больных против 12%. Разницы в побочных эффектах между группами не отмечено.

Лапароскопическая хирургия рака прямой кишки: проблемы в использовании

Выбор между открытой и лапароскопической хирургией у больных раком прямой кишки является одной из важных проблем. Эксперты высказали озабоченность, что лапароскопическая хирургия при раке прямой кишки не позволяет полностью удалить опухолевую ткань аналогично открытому способу. В результате после лапароскопической хирургии может увеличиваться количество рецидивов, что снижает показатели выживаемости. В одном исследовании показатель хирургического успеха (т.е. полное удаление опухоли) был значительно ниже среди больных раком прямой кишки, которым опухоль удаляли лапароскопически (82%) по сравнению с теми, кто подвергся открытому хирургическому вмешательству (87%). Аналогично в другом крупном исследовании успешное удаление опухоли лапароскопическим путем было у 82% больных, а при открытой хирургии – у 89%. Эти данные показывают, что использование лапароскопической хирургии не рекомендуется у больных со II и III стадией рака прямой кишки. Для рака толстой кишки лапароскопия, наоборот, является общепринятым подходом.

Более длительная гормонотерапия уменьшает количество рецидивов РМЖ

В 2016 г. было показано, что продолжение терапии ингибиторами ароматазы до 10 лет после стандартного срока 5 лет уменьшает риск рецидива РМЖ. Исследование включало постменопаузальных женщин с ранним РМЖ, которые получали в течение 5 лет ингибиторы ароматазы в качестве первой линии или после тамоксифена. Женщин рандомизировали на 2 группы: продолжение ингибиторов ароматазы в течение еще

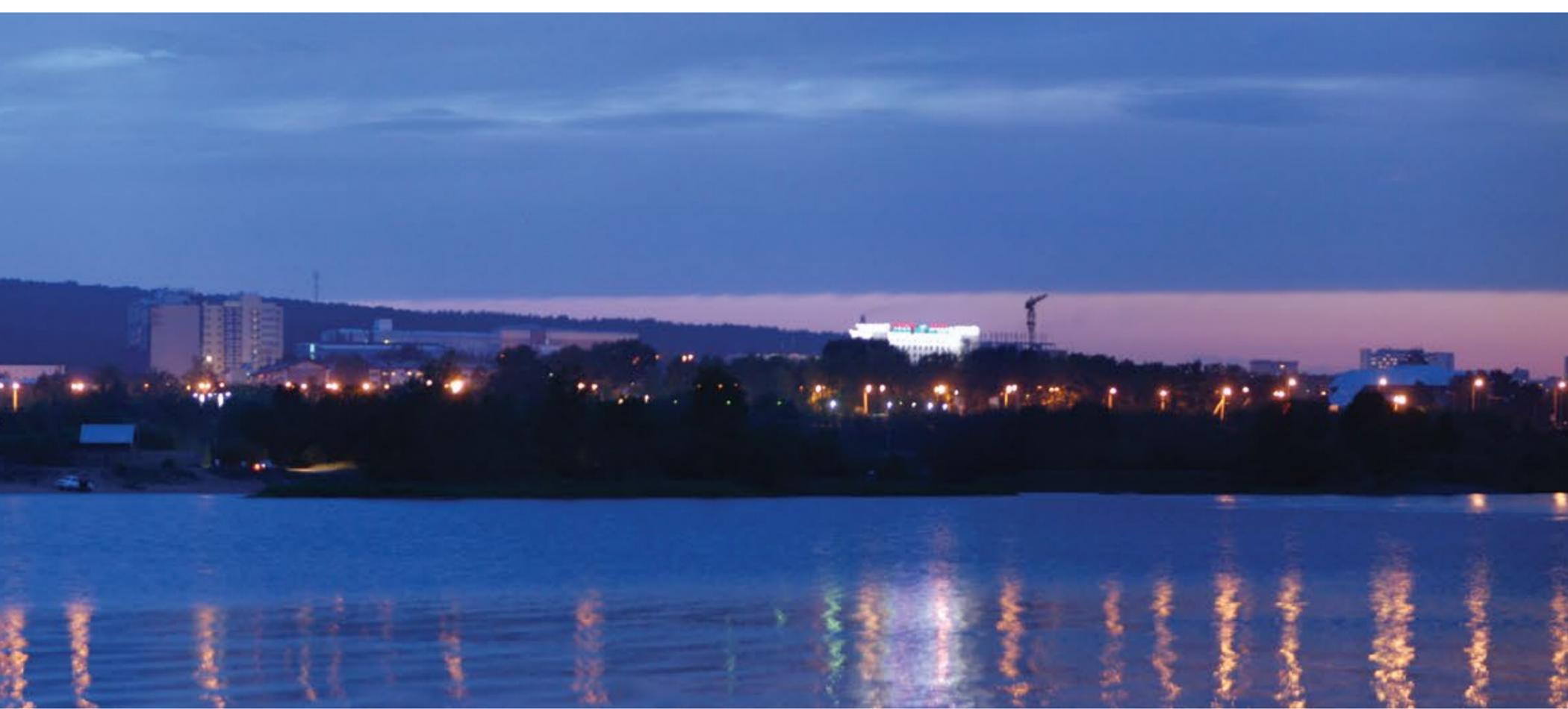
Продолжение на стр. 7



Лучшее по материалам международных
конференций и симпозиумов 2017:

ВОСТОК

15-17 сентября, Иркутск



Место проведения:

г. Иркутск, ул. Чкалова, 15 Отель «Кортъярд Марриотт Иркутск Сити Центр»

www.rosoncoweb.ru

Начало на стр. 1

5 лет или прием плацебо. В группе летрозолол возможность рецидива или развитие второй опухоли в другой молочной железе были на 34% ниже, чем в группе плацебо. При сроке наблюдения 5 лет 95% больных на летрозололе и 91% больных на плацебо оставались без проявлений заболевания. Более низкой была частота развития второго рака молочной железы в группе летрозолола (0,2% против 0,5%). Тем не менее, 5-летняя выживаемость достоверно не отличалась (летрозолол – 94%, плацебо – 93%).

Кроме того, другой анализ более чем 45000 пациентов, которые находились под наблюдением в течение 15 лет после гормонотерапии, продолжавшейся 5 лет, позволил более точно подсчитать риск рецидива рака молочной железы в соответствии со стадией первичной опухоли, степенью дифференцировки и состоянием лимфоузлов. Эти данные помогут принимать решение относительно продолжения гормонотерапии более 5 лет.

В докладе президента ASCO также особое внимание уделяется **изучению факторов риска, профилактике и скринингу рака**. Были найдены еще два гена, которые связаны с увеличением риска рака яичников – RAD51C и RAD51D. Женщины, имеющие мутации в этих генах, имеют риск развития рака яичников в 5-12 раз выше, чем в общей популяции. Данные этого исследования привели к изменению национальных рекомендаций по генетическому тестированию. Были внесены поправки в рекомендации, которые позволяют рассматривать хирургическое вмешательство (сальпингоофрэктомия) с целью снижения риска развития рака яичников у женщин с найденными мутациями в гене RAD51. А у женщин, больных раком яичников, наличие этих мутаций может также повлиять на выбор лечения, в частности, стоит рассмотреть лечение PARP-ингибиторами. Кроме того, освещены вопросы генетического тестирования больных с семейным отягощенным анамнезом с целью поиска рака поджелудочной железы на ранних стадиях, а также больных с синдромом Линча. Отдельно обсуждается возможность скрининга детей на наследственные генетические мутации. Также в этом разделе представлены результаты исследования, которое показало, что ежедневный прием витамина В помогает снизить риск развития рака кожи.

Одним из наиболее интересных является раздел, посвященный достижениям в **изучении биологии опухоли**. Представлены результаты исследований генетической эволюции, начиная с предопухольных изменений до формирования инвазивной меланомы, так называемые мутационные сигнатуры, возникающие под воздействием УФ-излучения. Эти данные помогут улучшить не только диагностику, но и прогноз при этом заболевании.

Отдельно обсуждены преимущества **жидкостной биопсии**, которая помогает персонализировать противоопухолевое лечение. В настоящее время новые молеку-

лярные технологии могут быстро определить молекулярные изменения в опухоли или свободно циркулирующей в крови ДНК опухоли. Все большее число больных с такими изменениями могут получать таргетную терапию или могут быть включены в клинические исследования.

Особое значение это имеет в определении мутации EGFR T790M при лечении рака легкого. Высказана возможность исследования других генов – BRAF, KRAS, ALK, RET и ROS1, что позволяет определиться с выбором терапии у двух третей больных при недостаточном количестве опухолевой ткани для биопсии.

Помимо этого, в 2016 г. исследователи предложили использовать жидкостную биопсию для совсем другого подхода. При раке толстого кишечника II стадии, после выполнения хирургического лечения, ее использование позволяет предсказать рецидив. Он был выявлен примерно у 80% больных, у которых в крови определялась циркулирующая ДНК опухоли. В противоположность этому, среди больных, у которых циркулировавшей ДНК в крови не было найдено, рецидив имели только 10% больных.

С заботой о пациенте в целом

В докладе подчеркнуто, что каждый больной раком заслуживает наилучшей помощи. Нужно не только продлевать, но и улучшать качество жизни больных. Хотя лечение физического недуга остается в приоритете, все большее внимание уделяется заботе о больном в целом с учетом эмоционального и психосоматического компонента. Увеличение доступа к информации о здоровье может сделать больного активным партнером в заботе о своем здоровье. Среди средств, которые помогают в этом, следует отметить интернет, который можно использовать для самоконтроля симптомов, образовательных проектов и программ навигации для неохваченных слоев населения.

Также в докладе говорится о новых подходах профилактики тошноты, вызванной химиотерапией. Был предложен новый режим ее профилактики. В большом клиническом исследовании пациенты получали оланзапин или плацебо в комбинации со стандартной противорвотной терапией (апрепитант или фосапрепитант и один из антагонистов 5-гидроксириптами-рецепторов 3 типа – 5HT₃) во время химиотерапии и в течение нескольких дней после нее. Пациенты получали высокоэметическую химиотерапию цисплатином или циклофосфаном и доксорубицином. Пациентов без проявления тошноты и рвоты в изучаемой группе с оланзапином было значительно больше: в первые 24 часа – 74% против 45%; в течение последующих 5 дней после химиотерапии – 37% против 22%. Из побочных эффектов оланзапина в исследовании отмечалась сонливость на 2 день после использования препарата и проходящая в последующие дни. Серьезных побочных эффектов не отмечено.

Федеральное финансирование поддерживает новаторские исследования

Исследования рака в США стали возможными благодаря финансированию из общественного и частного секторов. При проведении рискованных новаторских исследований, а также исследований по профилактике, скринингу и сравнению отдельных видов лечения становится незаменимым федеральное финансирование, которое осуществляется на протяжении десятилетий после окончания Второй мировой войны. Треть освещенных в докладе топ-достижений были поддержаны финансированием из Национального института здоровья и Национального института рака (США).

«Впереди предстоит много работы. Остается много вопросов, как рак развивается и распространяется и как его лечить наиболее эффективно. Я надеюсь, что вас, как и меня,

при ознакомлении с отчетом вдохновят достижения, которые сделало сообщество ученых за прошедший год и которые обещают новую эру достижений, находящихся пока еще за горизонтом», – считает президент ASCO.

* В 2016 году правительство США инициировало программу Cancer Moonshot, которая должна ускорить проведение исследований в сфере выявления, лечения и профилактики онкологических заболеваний с запланированными инвестициями в 1 млрд. долларов. Название проекта появилось после речи Дж. Байдена, в которой он призвал достичь прорыва в области борьбы с онкозаболеваниями, аналогично национальному достижению – полету на Луну. Амбициозная цель Cancer Moonshot – удвоить нынешние темпы внедрения инноваций в медицинской отрасли, пройти 10-летний путь изучения рака за 5 лет и «искоренить рак, как мы его знаем». Для достижения поставленной цели группой из 150 выдающихся ученых

и врачей были сформулированы направления, значимые достижения в которых должны изменить существующую ситуацию. Среди них активное исследование иммунотерапевтических подходов, изучение механизмов резистентности и др. При этом, эта правительственная инициатива не предполагает крупных затрат на строительство новых центров по лечению рака или начала новых научных разработок. Вместо этого было предложено упростить бюрократические процедуры и найти способы объединить усилия контролирующих органов, промышленности, исследователей, групп пациентов и благотворительных организаций. Предполагается, что общими усилиями по сбору данных больших объемов и организации обмена ими будут достигнуты результаты, превышающие возможности отдельных участников процесса.

Сведения о литературных источниках, лежащих в основе статьи, смотрите по ссылке: ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2016.71.5292.

ASCO УСТАНОВИЛО СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЗНОС ДЛЯ ЧЛЕНОВ ИЗ РОССИИ

Американское общество клинической онкологии (ASCO) является крупнейшим в мире профессиональным сообществом онкологов и включает более 40 000 членов из различных стран. Членство в ASCO позволяет:

- иметь неограниченный доступ к журналам **Journal of Clinical Oncology** и **Journal of Oncology Practice**;
- иметь доступ к Практическим рекомендациям ASCO; ежедневно получать самые свежие новости в мире онкологии;
- подавать тезисы доклада на конференции ASCO как первый автор и рекомендовать тезисы других онкологов к подаче;
- получать специальные скидки на участие в конференциях ASCO, включая ежегодный конгресс;
- избирать Президента ASCO и членов комитетов;
- быть узнаваемым онкологом и иметь доступ ко всей базе членов, что расширяет возможности сотрудничества;
- получать гранты и награды ASCO;
- иметь возможность использовать ASCO's Oncology Career Center для поиска работы.

Для членов из России установлен специальный взнос – 210\$ ежегодно (обычный взнос – 600\$).

RUSSCO рекомендует членство в ASCO как лидирующей международной организации в онкологии.

Вступить можно по ссылке: www.asco.org/membership/member-benefits/full-members.



Лучшее по материалам международных
конференций и симпозиумов 2017:

ЗАПАД

7-9 июля, Сочи



Место проведения:

г. Сочи, ул. Орджоникидзе, 11А, гостиница Mercure

www.rosoncoweb.ru

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ И ПАЛЛИАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ. С ВНИМАНИЕМ К ДЕТАЛЯМ. ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОБУЧАЮЩЕГО КУРСА “ESMO PRECEPTORSHIP COURSE”

Материал подготовлен:

проф. О. А. Гладковым, д.м.н. И. А. Королевой

Поддерживающее и паллиативное лечение онкологических больных на протяжении многих лет развивается существенно меньшими темпами, чем традиционная противоопухолевая лекарственная терапия, которая периодически переживает бурные периоды активности, связанные с появлением новых классов препаратов. Это обусловлено как объективными (меньший интерес фармацевтических компаний, сложности проведения клинических исследований, вследствие специфического статуса пациентов), так и субъективными причинами (меньшая популярность направления среди исследовательских коллективов, малая перспективность проектов и т.д.).

Однако, несмотря на все трудности и сложности своего развития, поддерживающая терапия продолжает оставаться в центре внимания широкого круга медицинских

специалистов, занимающихся проблемами лечения онкологических пациентов. В немалой степени это вызвано востребованностью поддерживающей терапии самими пациентами. С появлением все более эффективных противоопухолевых препаратов, возможностью проведения нескольких эффективных линий терапии, увеличением продолжительности жизни пациентов произошло изменение отношения общества к онкологическому больному. Поэтому все чаще говорится о качестве жизни онкологических пациентов. Пациенты сегодня хотят не только высокоэффективного противоопухолевого лечения, но и сохранения своей социальной активности, физической формы, зачастую продолжения трудовой деятельности. Назначая противоопухолевую терапию, онколог в настоящее время должен одновременно назначить препараты, уменьшающие нежелательные

эффекты химио- и таргетных препаратов. Группа по Поддерживающей терапии RUSSCO в течение нескольких лет активно проводит в различных регионах России Школы по поддерживающей терапии в онкологии, разрабатывает и издает Клинические рекомендации. Участие российских специалистов в европейских мероприятиях по поддерживающей терапии позволяет по-новому взглянуть на существующие проблемы, оценить возможности их решений и перспективы развития этого направления.

В Швейцарии (г. Цюрих), 20-21 февраля 2017 г. был проведен обучающий курс “ESMO Preceptorship Course” по поддерживающей и паллиативной терапии. Особенностью таких образовательных программ является присутствие мультидисциплинарной команды международных экспертов, которые кроме традиционных лекций проводят обсуждение клинических случаев и, что очень важно, интерактивные дискуссии. В этом году география участников была представ-

лена специалистами более чем из 20 стран Европы. Традиционно в центре внимания были вопросы профилактики и лечения тошноты и рвоты, анемий, фебрильных нейтропений, мукозитов, кожной токсичности, венозной тромбоэмболии, кардиотоксичности. Безусловным украшением курса стали выступления известных специалистов в области поддерживающей и паллиативной терапии dr. Matti Aapro (Швейцария) и dr. Karen Jordan (Германия).

В ходе курса Карен Джордан (Германия) подчеркнула, что наиболее тяжелым осложнением противоопухолевой химиотерапии с точки зрения пациентов остается тошнота и рвота. Тошнота и рвота приводят не только к ухудшению качества жизни больных, но и снижают объем съедаемой пищи, нарушают нутритивный статус пациентов, влияют на водно-электролитный баланс. Увеличение эффективности профилактики тошноты и рвоты при проведении химиотерапии идет несколькими путями: изменение схем применения антиэметиков при проведении различных режимов химиотерапии, разработка и внедрение новых антиэметических препаратов, внедрение клинических рекомендаций в рутинную практику онкологов. Профессор Карен Джордан, на основании рекомендаций MASCC 2016 г., сделала акценты на современные критерии в проведении противорвотной терапии. Несомненно, важным в новых рекомендациях является изменение оценки эметогенности карбоплатина. В настоящее время пациенты, получающие карбоплатин, должны получать профилактику тошноты и рвоты по схеме, аналогичной для высокоэметогенной терапии. Прогресс в улучшении качества жизни пациентов был связан с появлением антагониста 5-HT₃ рецепторов 2-го поколения Палонсетрона - препарата с самым длительным периодом антиэметогенной активности и высочайшим сродством к 5HT₃ рецепторам, который наиболее эффективно предотвращает, как острую, так и отсроченную тошноту и рвоту. Большие надежды связаны с появлением нового ингибитора NK1-рецепторов Ролапипанта, а также комбинированного препарата на основе палонсетрона NEPA (нетупитант+палонсетрон). В случае умеренноэметогенной химиотерапии препаратом выбора по рекомендациям MASCC является Палонсетрон в связи с его явными преимуществами среди других антагонистов 5HT₃ рецепторов. В случае многодневной химиотерапии цисплатином стандартом предупреждения острой и отсроченной тошноты и рвоты является комбинация: антагонист 5-HT₃ рецепторов+дексаметазон +ингибитор NK1-рецепторов. Для терапии прорывной рвоты ESMO рекомендует дополнительное ис-

пользование оланзапина по 10 мг в день перорально, в течение 3 дней. К сожалению, применение этого антипсихотического препарата для коррекции прорывной рвоты невозможно в настоящее время в Российской Федерации.

В центре внимания был также доклад Матти Аапро (Швейцария), посвященный проблемам костной ткани у онкологических пациентов. В течение многих десятилетий основным препаратом для адьювантной гормонотерапии рака молочной железы оставался тамоксифен. В настоящее время все большее число больных получает адьювантную терапию ингибиторами ароматазы, влияющими на костную ткань. Акцент был сделан на повышение риска развития остеопороза даже после завершения лечения ингибиторами ароматазы и андрогендепривационной терапии. Начиная терапию ингибиторами ароматазы, онколог должен с первого дня назначить сопроводительное лечение, основными компонентами которого является назначение витамина Dв сочетании с кальцием, физические упражнения и бисфосфонаты. У пациенток в пременопаузе при наличии рака молочной железы бисфосфонаты следует вводить 1 раз в 6 месяцев и начинать как можно раньше. Кроме того, бисфосфонаты редуцируют риск числа метастатического поражения костной ткани и улучшают выживаемость на 3%. Для сравнения: ингибиторы ароматазы имеют преимущество в улучшении выживаемости над больными, получающими тамоксифен, на 2%.

Актуальной остается проблема тромбоэмболических осложнений у больных злокачественными опухолями. По данным исследований, несомненными лидерами по риску возникновения тромбоэмболических осложнений являются рак поджелудочной железы и рак желудка. Профессор Матти Аапро, анализируя известные факторы риска, сделал неутешительный вывод, что у каждого госпитализированного больного с злокачественной опухолью имеются какие-либо факторы риска тромбоэмболических осложнений.

Шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений «Khorana-Score» без применения дополнительных анализов позволяет оценить риск развития тромбоэмболии у конкретного пациента (шкала учитывает локализацию опухоли, число тромбоцитов, лейкоцитов, уровень гемоглобина и индекс массы тела). Значительно снизить риск тромбоэмболических осложнений у больных, имеющих факторы риска при проведении химиотерапии, позволяет применение низкомолекулярных

Продолжение на стр. 19

РОЛЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ МЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

(результаты клинического исследования 3 фазы, проведенного в Японии)

Профилактическое облучение головного мозга не способствует увеличению выживаемости больных распространенным мелкоклеточным раком легкого, ответивших на платиносодержащие режимы химиотерапии и не имевших метастатического поражения головного мозга на момент начала лучевой терапии. Такие результаты были получены в клиническом исследовании 3 фазы, проведенном в Японии, и опубликованы Takahashi и соавторами в журнале The Lancet Oncology. Сравнение было выполнено с группой, находившейся на динамическом наблюдении.

В проведенном ими клиническом исследовании приняли участие 224 пациента. Ни у одного больного не было признаков поражения головного мозга по данным МРТ. Все участники были рандомизированы на 2 группы, одной из которых (n=113) было выполнено профилактическое облучение головного мозга (10 фракций по 2,5 Гр), а вторая (n=111) находилась только на динамическом наблюдении. МРТ выполнялось каждые 3 месяца в течение первого года, а также через 18 мес. и 24 мес. после включения в исследование. Основным критерием эффективности был показатель общей выживаемости (ОВ).

В соответствии с полученными результатами медиана ОВ составила 11,6 мес. в группе профилактической лучевой терапии и 13,7 мес. в группе динамического наблюдения (ОР=1,27; p=0,094). Метастатическое поражение головного мозга было выявлено у 48% и 69% больных соответственно (p<0,0001). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 2,3 мес. и 2,4 мес. соответственно (p=0,75). Лучевая терапия по поводу метастатического поражения головного мозга была проведена у 46% и 83% больных соответственно. Химиотерапию второй линии получили 88% и 89% участников соответственно.

Наиболее частыми нежелательными явлениями ≥3 степени, зарегистрированными через 3 месяца лечения, были анорексия (6% больных в группе профилактической лучевой терапии и 2% пациентов в группе наблюдения), утомляемость (3% и 1% соответственно), мышечная слабость в ногах (<1% и 5% соответственно). Ни одного случая летального исхода, обусловленного проводимым лечением, зарегистрировано не было.

Источник: веб-сайт ASCO.

ЛИМОНЫ МОГУТ ПОМОГАТЬ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЛУЧШЕ, ЧЕМ «ПРОПОВЕДИ» ОНКОЛОГОВ И ЗАКУПКИ МАММОГРАФОВ



**Жуков Николай
Владимирович**
**ФГБУ ФНКЦ
Детской гематологии,
онкологии
и иммунологии**
им. Д. Рогачева, Москва

Призывы к скринингу и ранней диагностике РМЖ (как, впрочем и всех остальных онкологических заболеваний) давно уже стали в нашей стране «общим местом». Организаторы здравоохранения, чиновники, врачи-онкологи (и не онкологи), околосредовая журналистская тусовка по поводу и без повторяют, что «раннее выявление – это «наше все». Успехи зарубежных коллег в снижении смертности от РМЖ (и, соответственно, наши неудачи в этой области) приписывают только скринингу (стыдливо забывая, что на лечение выявленных больных там выделяется гораздо больше средств). При этом практически никто не задает себе вопрос, а каким же образом все-таки достигаются такие результаты в западных обществах. Если маммографический скрининг – основной компонент раннего выявления и снижения смертности (во всяком случае, в России мы в этом свято уверены «на государственном уровне»), то почему же тогда в исследованиях (хорошо организованных, многоцентровых, рандомизированных и прочее, и прочее, и прочее), проводимых «у них», реальный выигрыш от скрининга столь мал, что у них же возникает вопрос – а стоит ли его проводить вообще [1]?

Ведь для того, чтобы задать себе этот вопрос, не нужно быть даже врачом или статистиком: несоответствие утверждения «основная причина хороших результатов лечения РМЖ в Западном мире – скрининг» и результатов исследований (абсолютный выигрыш от проведения скрининга крайне невелик и может даже не перевешивать его недостатки) кажется абсолютно очевидным.

Так почему же у них так плохо работает скрининг и так хорошо лечится РМЖ? Один из ответов очевиден

– РМЖ там действительно лечится с большими терапевтическими возможностями (вне зависимости от стадии, на которой выявлена болезнь), обусловленными большими ресурсами, выделяемыми на здравоохранение. Эффективная адъювантная терапия может «сгладить» более позднее выявление или неблагоприятную «биологию» опухоли (как это, например, происходит при HER2+ РМЖ), а вместе с ранней диагностикой – потенцировать ее эффект. Но это, разумеется, не вся правда – стадия, на которой выявлено заболевание, также имеет значение. Но является ли именно скрининг (т.е. целенаправленное, регулярное маммографическое или иное обследование женщин, считающих себя здоровыми и не имеющих симптомов РМЖ) ведущим методом раннего выявления, снижающим смертность?

Как нам кажется – скорее нет, чем да. И подтверждением этому являются как раз исследования, посвященные скринингу: не может метод, которому мы приписываем значимое снижение смертности в популяции, давать столь незначительные улучшения результатов в рандомизированных исследованиях. В чем же секрет? Это лишь гипотеза (или, как пишут в англоязычной литературе, – спекуляция [speculation]), но единственным логичным (с нашей точки зрения) объяснением почти «провала» зарубежных скрининговых исследований на фоне прекрасных популяционных результатов по снижению смертности от РМЖ является то, что у них (наших западных коллег) другая «контрольная» группа – «фоновая популяция» женщин, с которой в рамках исследований и сравнивали эффективность маммографии (группа так называемой «рутинной практики»). Вне зависимости от того, проходила ли «западная» женщина скрининговую маммографию в рамках исследования или относилась к контрольной группе, ее менталитет и поведение в корне отличается от «обычной» женщины отечественной популяции. И отличается эта популяция наличием осторожности и знаний о РМЖ. Пусть на обывательском уровне (лишь знание, когда нужно бежать к онкологу, что является симптомом неблагополучия), но этого вполне достаточно для того, чтобы поменять свою судьбу.

Ведь если задуматься, что мы считаем поздним выявлением в РФ? Правильно – исходно III и IV стадии. Но это две совершенно разные ситуации. Глядя на статистику, можно увидеть, что доля больных с исходно IV стадией практически одинакова во всем относительно развитом мире и составляет от 6% до 10% больных с впервые выявленным РМЖ (в США и Великобритании примерно 5% больных, в РФ – 8,1%). Это может быть обусловлено иной биологией исходно метастатического РМЖ: метастазы появляются при относительно небольшой распространенности

первичной опухоли, спустя короткий срок после ее клинического проявления (или даже одновременно с ним). Т.е. течение опухоли таково, что никакие попытки раннего выявления не опережают развитие отдаленных метастазов. И лишь у части больных с первично-метастатической формой прослеживается длительный анамнез заболевания, когда пациентка «дожидается» их развития, не обращая к врачу несмотря на то, что уже давно распознала наличие опухоли. Еще раз повторимся, предотвратить метастазирование сверхагрессивных опухолей, приобретающих эту способность на самых ранних этапах развития, вряд ли удастся даже за счет самого тщательного скрининга. В связи с этим как раз исходно IV стадию при РМЖ вряд ли можно считать «мерилом» эффективности (точнее, неэффективности) ранней диагностики и скрининга.

А вот III (и даже II) стадия – это ключевое различие между нашей и западной популяциями. Это демонстрируется даже тем, что в нашей статистике III стадия – это все же запущенная опухоль, а вот II – это уже ничего, вполне раннее выявление. И здесь у нас, пожалуй, наблюдается самое большое различие с развитыми странами. В Великобритании на III стадии выявляется 8% опухолей [2], в США – 12% [3], а в РФ – 21%. Вторая стадия выявляется у 36% жительниц Великобритании, у 34,6% американок, и у 45,3% россиянок.

Когда мы видим гигантские распадающиеся опухоли молочной железы или пальпируем образования в 3-5-7 см в диаметре, находим симптомы умбиликации, площадки, увеличенные подмышечные лимфатические узлы, то очевидно, что более раннее выявление в этих случаях вполне реально и без маммографии. Это то, что женщина (или, например, ее партнер) может выявить сама и если она понимает, что ищет. И если она понимает, куда и зачем «бежать» с выявленной проблемой, то она никогда не придет с уже «разваливающейся» опухолью, а обратится на гораздо более раннем этапе, чем III стадия болезни. И задача маммографии – перевести выявление со II или Ib стадии (определяемых пальпаторно, в том числе и при самообследовании или «неплановом», случайном «самоощупывании» или осмотре железы) в выявление на уровне Ia или Ca in situ. А разница в результатах лечения Ia и Ib/IIa не столь драматична, как разница между Ia и IIIc. Но IIIc (как и IIIa, IIIb, IIIb) «у них» очень немного в общей популяции – и именно поэтому, как нам кажется, у них и нет значимого выигрыша от маммографии, т.к. нет 25% больных с III стадией.

Так как же нашим коллегам (и не только коллегам – всему западному обществу) удастся добиться такой замечательной контрольной группы? Как они заставляют женщин приходиться к врачу вовремя? Ведь вроде и мы совершаем некие действия для того, чтобы повысить грамотность

населения: обклеиваем диспансеры плакатами и объявлениями, диспансеризацию ввели, маммографы закупили. Многие онкологи (и примкнувшие к ним чиновники и шоумены от медицины) с важным видом и очень научнообразно рассказывают населению по телевизору и радио о том, как важно и нужно обследоваться. Периодически это все просачивается в печать и даже на пространство интернета. Почему же все это не работает? Как нам кажется, причина абсолютно проста – мы даем информацию в большей степени для себя (кому не хочется засветиться в телевизоре, рассуждая о проблемах рака, да и отчеты о профилактике и активном выявлении нужно писать, куда не денешься), а не для «конечной аудитории». Если измерять эффективность привлечения аудитории количеством выданной информации (передач, плакатов, «политинформаций»), то вроде бы все неплохо. Но если измерять количеством информации усвоенной, то получается печально. Кто прочтет «санпросветлисток» на онкологическом диспансере? Тот, кто уже и так пришел в диспансер! Кто заинтересуется и обратит внимание на доктора, раз в полгода (или реже) пространно рассказывающего о проблемах ранней диагностики по телевизору? Скорее всего, тот, кто уже столкнулся с этой проблемой. Как донести информацию до конечного потребителя, целевой аудитории? Мне кажется, что наши западные коллеги прекрасно это поняли – нужно разделение труда. Врачи и организаторы здравоохранения знают, ЧТО нужно сделать для того, чтобы снизить смертность (информированность населения, скрининг, ранняя диагностика и своевременное обращение к врачу и т.д.). А западные же «креативчики» знают, КАК это сделать.

Ведь если задуматься – кто является конечным потребителем этой информации? Люди, обычные обыватели, которые чувствуют себя здоровыми и не собираются обследоваться, чтобы потом пойти к врачу и возможно узнать плохие новости. Информация, которую мы хотим им донести, вполне проста: рак лечится, но чем раньше он выявлен, тем лучше он лечится. Нужно лишь знать, когда и зачем прийти к врачу, и этими симптомами являются – раз, два, три... Но мы (врачи) пытаемся донести эту информацию на своем языке. Результат... Представьте, если бы рекламой гамбургеров, гигиенических тампонов или подгузников занимались люди, которые их непосредственно производят, обладающие всей полнотой знаний о технологическом процессе, комплектующих, расходниках, материалах. Да, наверное, 1% населения счел бы это интересным (люди, которые смотрят научно-популярные фильмы обо всем и т.д.), но остальные люди вряд ли восприняли бы такую «рекламу» как повод для действий, желанных для ее создателей, т.е. не пошли бы покупать рекламируемый товар, и все тампаксы/сникерсы/биг-

маки остались бы невостребованными. Так вот, с точки зрения донесения информации медицинская реклама, призывающая получить «товар», называемый «раннее выявление рака и возможное спасение от смерти», за цену, называемую «потраченные 5 минут на самообследование и 1 день на визит к доктору», подчиняется совершенно одинаковым законам. Она должна быть понятна конечному потребителю, она должна говорить с ним на одном языке, она должна давать ему стимул к совершению действий, которые нужны заказчикам рекламы (и, в отличие от гамбургеров, и самому потребителю тоже). И создавать ее должны специально обученные люди. Мотивированные деньгами (если речь идет о рекламных агентствах) или идеями (если речь идет о «вольных художниках», которым не наплевать на жизнь сограждан). И, как нам кажется, такая рекламная кампания даже за деньги оказалась бы гораздо эффективней, чем предложенная добровольно-принудительная диспансеризация. Ведь каким путем пошло наше государство? Закупило тысячи маммографов и решило «согнуть» на исследования всех жителей страны в принудительном порядке. Не спорю, кого-то такой подход обязательно спасет (причем, скорее всего даже не за счет маммографии, а за счет того, что пациентка с опухолью молочной железы все же увидится с врачом раз в 3 года). Но цена вопроса... Она крайне велика с учетом ресурсов, которые необходимо задействовать для такого «экстенсивного» пути привлечения «потребителей». Да и эффект будет гораздо меньше 100% от ожидаемого, ведь существуют и так называемые «интервальные» опухоли – опухоли, выявляющиеся в интервале между скрининговыми исследованиями (т.е. на первом скрининге опухоли еще нет, а она позже обнаруживается пациенткой самостоятельно до наступления времени следующего скринингового обследования). Они по статистике гораздо более «злые», быстро растущие, с большим метастатическим потенциалом [4]. И здесь – если психология и знания женщины, принудительно подвергнутой скринингу, не изменились – она по-прежнему не знает симптомов опухоли и/или не желает (не понимает зачем) самостоятельно обращаться к врачу при появлении подозрения на неблагополучие, то все интервальные опухоли будут расти до следующего сеанса диспансеризации (если женщина на него еще и придет). В то время как информированная и настороженная женщина придет к врачу вне зависимости от того, когда у нее обнаружили проблемы. И, возможно, этим спасет себе жизнь.

Теперь о том, почему я решил написать эту заметку. Просто появился прекрасный пример того, как должна быть построена такая социальная реклама. И о том, что у нас на это

Продолжение на стр. 13



Рисунок. Лимоны, действительно «помогающие от рака молочной железы».

Начало на стр. 11

не обратили практически никакого внимания – ни онкологи, ни Минздрав, ни СМИ. В то время как в западном мире небывалый успех простой «вирусной» (т.е. очень быстро и самостоятельно распространяющейся в медийном пространстве) рекламы раннего выявления рака молочной железы удостоился массы публикаций, в том числе и на ведущих новостных каналах [5].

Созданная молодой девушкой – «вольным» дизайнером, потерявшей двух бабушек от РМЖ, коробка, наполненная лимонами, каждый из которых нес определенный признак, позволяющий заподозрить РМЖ, оказалась настолько успешной в «донесении» информации о болезни, что многие женщины в последующем писали в социальных сетях, что именно это привело их к врачу и позволило впервые выявить опухоль [6].

Спустя несколько недель после появления картинка была просмотрена более 3 000 000 раз и 40 000 тысяч пользователей поделились ей в социальных сетях (даже если каждый из них имеет в окружении 100 женщин, то это еще 4 000 000 просмотров). Подобный подход, как нам кажется, является гораздо более эффективным, чем закупка сотен маммографов, стоящих без дела, т.к. даже в принудительном порядке люди не хотят идти на обследование. И, скорее всего, гораздо более действенный путь для снижения смертности от РМЖ. Хотя, безусловно, и от «проповедей» представителей

онкологического сообщества вряд ли стоит отказываться, т.к. это тоже является компонентом успеха, легитимизирующим «простые» послы противораковой «рекламы». Но, как нам кажется, в общении с широкой общественностью ведущая роль все же не за врачами-специалистами, а за простыми, понятными средствами убеждения и воздействия на массовое сознание.

Литература

1. Miller AB, et al. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial *BMJ*, 2014; 348. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.g366>. www.reuters.com/article/us-mammograms-idUSBREA1B1R20140212 www.cancer.gov/about-cancer/screening/research/what-screening-statistics-mean www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-screening-pdq
2. www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/breast-cancer/incidence-invasive#heading-Three
3. jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2089353
4. Kirsh VA, Chiarelli AM, Edwards SA, O'Malley FP, Shumak RS, Yaffe MJ, Boyd NF. Tumor characteristics associated with mammographic detection of breast cancer in the Ontario breast screening program. *Journal of the National Cancer Institute*, 2011, 103(12): 942-950. 5.edition.cnn.com/2017/01/16/health/lemons-breast-cancer-campaign/
6. www.worldwidebreastcancer.org

КАКУЮ РОЛЬ ИГРАЕТ ПРИЕМ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ РАННИМ ГОРМОНОЗАВИСИМЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ?

Прием гиполипидемических препаратов во время проведения адъювантной гормонотерапии снижает риск рецидива заболевания у больных раком молочной железы (РМЖ). Такие результаты были опубликованы Borgquist S. и соавторами в журнале *Journal of Clinical Oncology*. Анализ был выполнен у пациенток, принявших участие в клиническом исследовании BIG 1-98.

В общей сложности в исследовании BIG 1-98, проведенном с 1998 по 2003 гг., приняли участие 8010 больных ранним гормонозависимым инвазивным РМЖ, находящихся в постменопаузе. В течение 5 лет пациентки получали гормонотерапию тамоксифеном/летрозолом в монорежиме или последовательно (тамоксифен с переходом на летрозол или летрозол с последующей терапией тамоксифеном). Уровень холестерина и прием гиполипидемических препаратов оценивались на момент начала лечения, а затем каждые 6 месяцев на протяжении 5,5 лет.

В соответствии с полученными результатами уровень холестерина снижался при терапии тамоксифе-

ном и восстанавливался до исходного уровня после ее завершения. Он не зависел от того, назначался тамоксифен один или до/после терапии летрозолом. Прием летрозолола (в монорежиме, до/после назначения тамоксифена) не влиял на уровень холестерина.

Из 5944 больных, вошедших в анализ, 789 пациенток начали получать гиполипидемические препараты во время проведения гормонотерапии. Из них 318 находились в группе монотерапии летрозолом, 189 – в группе последовательной терапии тамоксифеном/летрозолом, 176 – в группе последовательной терапии летрозолом/тамоксифеном и 106 – в группе монотерапии тамоксифеном.

По данным многофакторного анализа, проведенного с больными, не получавшими гиполипидемические препараты, назначение последних в значительной степени способствовало увеличению безрецидивной выживаемости (HR=0,79; p=0,01), а также увеличивало время до развития рецидива (HR=0,76; p=0,02) и время до развития отдаленных метастазов (HR=0,74; p=0,03). В общей сложности 637 пациенток

стали принимать гиполипидемические препараты до начала проведения гормонотерапии. По данным многофакторного анализа у этой группы больных был выше показатель безрецидивной выживаемости (HR=0,82; p=0,04). Преимущество во времени до развития рецидива, а также времени до развития отдаленных метастазов оказалось статистически не значимым (HR=0,83; p=0,14 и HR=0,81; p=0,16 соответственно).

На основании полученных результатов исследователи пришли к выводу о том, что прием гиполипидемических препаратов во время проведения адъювантной гормонотерапии снижает риск рецидива у больных ранним РМЖ. Тем не менее, они считают, что необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований с целью подтверждения этих данных.

Источник: веб-сайт ASCO; Borgquist S, Giobbie-Hurder A, Ahern T, et al. Cholesterol, cholesterol-lowering medication use, and breast cancer outcome in the BIG 1-98 study. *Journal of Clinical Oncology* – published online before print February 13, 2017.

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ВИРУСОВ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА – ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД ПРОФИЛАКТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ



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

Вирус папилломы человека (HPV) – самая частая вирусная инфекция, передаваемая половым путем. Инфицирование имеет место у 80% жителей нашей планеты и обычно происходит в возрасте 15-24 лет – время вступления в половую жизнь. Персистирующая инфекция HPV, особенно 16 и 18 подтипов, является основной причиной возникновения рака шейки матки, ротоглотки, анального кольца, влагалища, половых губ и полового члена. Рак шейки матки у женщин находится на 4 месте по заболеваемости, добираясь до второго-третьего места в некоторых

регионах нашей планеты. К счастью, рак шейки матки может быть успешно выявлен и излечен на ранних стадиях при внедрении программ скрининга, ранней диагностики и лечения. В развитых странах, которые инвестировали и ежегодно инвестируют серьезные ресурсы на проведение скрининговых программ, смертность от рака шейки матки находится на минимальном уровне. Только США ежегодно тратят 6,5 млрд. долларов на программу скрининга и ранней диагностики рака шейки матки. Вместе с тем, во многих развивающихся странах отсутствуют инфраструктура и материальные ресурсы для ранней диагностики и лечения рака шейки матки. Отсюда поздняя диагностика и высокая смертность во многих развивающихся странах. В современной России, в отличие от СССР, отсутствует программа раннего скрининга, что привело к росту заболеваемости за последние 10 лет на 25% и к росту смертности на 7,5%. Ежегодно в России диагностируется 16710 новых случаев заболевания, из которых у 34,6% имеется III-IV стадия.

Во всем мире стремительно растет заболеваемость раком ротоглотки. По числу заболевших (14368 вновь выявленных больных) рак ротоглотки в России приближается к заболеваемости раком шейки матки. Прирост заболеваемости в России раком полости рта и раком глотки за последние 10 лет

составил 34,5% и 24% соответственно. У 61% больных раком полости рта и у 80% раком глотки диагноз устанавливается в поздних стадиях, а годовичная летальность достигает 40%. Для этой формы рака отсутствует эффективный скрининг в связи с невозможностью определения групп риска и отсутствием эффективных диагностических методов, позволяющих определить предраковые изменения слизистой. Скрининг и эффективные методы ранней диагностики отсутствуют и для других более редких опухолей: рака влагалища и половых губ у женщин, рака полового члена у мужчин и рака анального кольца для обоих полов. При этом отмечается уверенный рост заболеваемости для каждой опухоли из этого списка. Например, за последние 10 лет число заболевших раком полового члена в России увеличилось на 40%. Для всех форм опухолей наиболее эффективной стратегией снижения заболеваемости и смертности может быть вакцинопрофилактика. В мире существуют успешные примеры профилактической вакцинации против вируса HPV. В Австралии и Дании примерно 70% девочек-подростков были вакцинированы до момента вступления в половую жизнь. Есть примеры успешного вакцинирования и среди развивающихся стран. Так, в Панаме уровень вакцинации среди девочек подростков составляет 67%, а в Руанде достиг 99%.

Осознав потенциальную угрозу носительства HPV, ВОЗ рекомендует расширить программу вакцинации за счет включения мальчиков-подростков. Обязательная вакцинация подростков обоих полов с 2013 года проводится в Австралии. Уже сегодня в странах, которые начали вакцинацию девочек-подростков 5-10 лет назад (Австралия, Дания), отмечается снижение частоты инфицирования HPV среди привитых на 90%, генитальных кондилом на 90%, уменьшение частоты обнаружения CIN2-3 на 85%. Для того, чтобы вакцинация повлияла на снижение заболеваемости раком шейки матки, требуется большее время. Известно, что риск заболевания этой формой злокачественных опухолей возрастает после 15-20 лет вирусносительства.

В России в единый день прививок вакцина для профилактики инфицирования HPV не включена. В отсутствие скрининговых программ и ранней диагностики для HPV-обусловленных злокачественных опухолей вакцинация является эффективным методом профилактики этих заболеваний для России. Онкологам России следует более настойчиво рекомендовать включение вакцинации против HPV в список обязательных прививок для подростков обоих полов. Эту рекомендацию следует включить в резолюцию съезда Ассоциации онкологов России, который пройдет в Уфе в июне этого года.

Нам нужно усилить разъяснительную работу среди родителей о пользе вакцинопрофилактики вирусносительства HPV для здоровья подростка и профилактики опасных для жизни онкологических заболеваний во взрослом возрасте. Было бы замечательно, если бы онкологи-родители активно включились в программу профилактики собственных детей-подростков и послужили примером для всех остальных. Сегодня у нас в руках есть эффективный метод избавления от самой частой вирусной инфекции у человека. Злокачественные опухоли – лишь один аспект их негативного влияния на наше здоровье. Уверен, что врачи-инфекционисты смогли бы продолжить перечисление негативных последствий вирусносительства HPV. Все это лишь подкрепляет нашу позицию о необходимости вакцинации против HPV. Ключевые слова: вирус папилломы человека, вакцинация, рак шейки матки.

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году. Москва, 2017.
2. Garland S.M., Kjaer S.R., Munoz N. et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clinical Infectious Disease*, 2016, 63: 519-527.

ERCC1 НЕ ДОКАЗАЛ СВОЕЙ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ И ПРЕДСКАЗЫВАЮЩЕЙ ЦЕННОСТИ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Несмотря на многолетнее использование классических химиотерапевтических препаратов, мы до сих пор не имеем биомаркеров, предсказывающих их эффективность. Одним из потенциальных биомаркеров, способных предсказывать эффективность производных платины, является белок ERCC1 (excision repair cross complementing group 1). Этот белок участвует в процессе поддержания пространственной структуры ДНК и способен репарировать межнитевые сшивки ДНК, которые образуются при воздействии платины. ERCC1 изучался как прогностический и предсказывающий маркер при многих злокачественных опухолях, в процессе лечения которых используются препараты платины. Ретроспективно были получены сведения, что экспрессия ERCC1 сочетается с резистентностью к производным платины у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). В проведенном мета-анализе результатов химиотерапевтического лечения с включением производных платины больных метастатическим НМРЛ экспрессия ERCC1 сочеталась с короткой продолжительностью жизни. При ретроспективном анализе результатов адьювантной терапии платиновыми комбинациями НМРЛ было обнаружено, что ее эффект отмечается только у больных с отсутствием экспрессии ERCC1. На основании вышеизложенного в некоторых клиниках стали использовать определение ERCC1 для определения оптимальной комбинации противоопухолевых препаратов для лечения НМРЛ: при отсутствии экспрессии рекомендовалась цисплатин-содержащая комбинация, при ее

наличии – бесплатиновая комбинация. Все это определяло актуальность проспективного рандомизированного исследования по изучению прогностического значения и предиктивной роли ERCC1 для выбора химиотерапии у больных метастатическим НМРЛ. В данном исследовании ставилась задача определить, имеет ли преимущество бесплатиновая химиотерапия по сравнению с платиносодержащей у больных с экспрессией ERCC1, и показать их равную эффективность у больных с экспрессией ERCC1. В исследовании включались больные метастатическим НМРЛ, ранее не получившие химиотерапию, с отсутствием в опухоли драйверных мутаций (EGFR и ALK). У всех больных производили иммуногистохимическое определение экспрессии ERCC1 в опухоли с помощью моноклональных антител 8F1. Все пациенты рандомизировались на получение платиновой или бесплатиновой химиотерапии в зависимости от морфологии опухоли. Стратификация проводилась по следующим параметрам: экспрессия ERCC1 (позитивная vs негативная), стадии (IIIb vs IV), статус курения, место проведения лечения. Больные плоскоклеточным раком получали платиновую комбинацию цисплатин 75 мг/м² 1 день и гемцитабин 1250 мг/м² 1 и 8 дни или бесплатиновую комбинацию паклитаксел 175 мг/м² 1 день и гемцитабин 1250 мг/м² 1 и 8 дни. Больные аденокарциномой получали цисплатин 75 мг/м² и пеметрексед 500 мг/м² 1 день или паклитаксел 175 мг/м² и пеметрексед 500 мг/м² 1 день соответственно. Всем больным проводили 6 курсов химиотерапии каждые 3 недели. Основным критери-

ем эффективности была продолжительность жизни, дополнительными критериями были время без прогрессирования, частота объективного противоопухолевого ответа, токсичность и качество жизни. В исследовании планировалось включить 1272 больных. При проведении промежуточного анализа было достоверно показано, что у больных с плоскоклеточным НМРЛ бесплатиновая комбинация уступает по эффективности платиновой. В этой связи включение больных с плоскоклеточным раком в исследование было остановлено в сентябре 2012 г., медиана продолжительности жизни составила 10,7 мес. и 7,6 мес. (HR=1,46, p=0,02). В июле 2013 г. набор в исследование был прекращен в связи с отсутствием данных о преимуществе бесплатиновых комбинаций у больных аденокарциномой. Всего в исследование было включено 177 больных с плоскоклеточным раком и 471 больной с аденокарциномой. Отсутствие экспрессии ERCC1 отмечено у 24% больных плоскоклеточным

раком и у 45% больных аденокарциномой. При анализе не было отмечено прогностического значения экспрессии ERCC1. Прогноз больных с экспрессией ERCC1 был примерно одинаков в сравнении с больными с отсутствием экспрессии. В группе негативной экспрессии ERCC1 комбинации с включением цисплатина были одинаково эффективны с бесплатиновыми у больных аденокарциномой и существенно превосходили по эффективности бесплатиновые у больных плоскоклеточным раком (табл. 1). В группе с экспрессией ERCC1 бесплатиновые комбинации не улучшили результаты стандартных платиновых. Токсичность платиновых и бесплатиновых комбинаций была практически одинаковой. Таким образом, предположение, что больные с экспрессией ERCC1 демонстрируют низкую чувствительность к комбинациям с включением цисплатина, не нашло своего подтверждения. Селекция режимов химиотерапии

(платиновые или бесплатиновые комбинации) на основании экспрессии ERCC1 не улучшила результаты лечения больных НМРЛ. Более того, при плоскоклеточном раке легкого отказ от комбинации с включением цисплатина привел к ухудшению результатов лечения. На основании этого сделан вывод об отсутствии предсказывающей способности экспрессии ERCC1 свидетельствовать о низкой эффективности платиновых комбинаций при НМРЛ. В данном исследовании также не была подтверждена прогностическая ценность экспрессии ERCC1. Комбинации с включением производных платины остаются стандартом химиотерапии НМРЛ независимо от экспрессии ERCC1.

Литература

1. Altaha R, Liang X, Yu JJ, et al. Excision repaircross complementing-group 1: Gene expression and platinum resistance. *Int. J. MolMed*. 2004, 14: 959-970.
2. Hubner RA, Riley RD, Billingham LJ, et al. Excision repair cross-complementation group 1 (ERCC1) status and lung cancer outcomes: A metaanalysis of published studies and recommendations. *PLoS One* 2011, 6: e25164.
3. Olausson KA, Dunant A, Fouret P, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N. Engl. J.Med*. 2006, 355: 983-991.
4. Lee SM, Falzon M, Blackhall F, et al. Randomized prospective biomarker trial of ERCC1 for comparing platinum and nonplatinum therapy in advanced non-small-cell lung cancer: ERCC1 trial (ET). *J. Clin. Oncol*. 2017, 35: 402-411.

Таблица 1. Эффективность платиновых и бесплатиновых комбинаций в зависимости от экспрессии ERCC1.

	Медиана продолжительности жизни	
	ERCC1-	ERCC1+
Аденокарцинома		
Паклитаксел + пеметрексед	10,3 мес.	8,0 мес.
Цисплатин + пеметрексед	10,6 мес.	9,6 мес.
HR	0,99	1,11
P	0,94	0,44
Плоскоклеточный рак		
Паклитаксел + гемцитабин	7,5 мес.	8,1 мес.
Цисплатин + гемцитабин	13,0 мес.	9,7 мес.
HR	1,64	1,37
P	0,14	0,08

ОДОБРЕНО FDA

FDA ОДОБРИЛО ОСИМЕРТИНИБ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО С НАЛИЧИЕМ МУТАЦИИ EGFR T790M И ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗЫ EGFR

30 марта 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило в обычном порядке осимертиниб (Tagrisso) в лечении больных метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с наличием мутации EGFR T790M и прогрессированием заболевания во время или после терапии ингибитором тирозинкиназы EGFR. Ранее в ноябре 2015 г. на основании данных частоты объективного ответа (ЧОО) FDA ускоренно одобрило осимертиниб по этому показанию.

Настоящее одобрение основано на результатах рандомизированного клинического исследования AURA3,

в котором приняли участие больные метастатическим НМРЛ с наличием мутации EGFR T790M, с прогрессированием заболевания во время или после терапии ингибитором тирозинкиназы EGFR первого-второго поколений. Обязательным условием назначения препарата являлось подтверждение мутации с использованием лабораторного метода (мутационный анализ Cobas® EGFR Mutation Test v2), утвержденного FDA.

В общей сложности в исследовании приняли участие 419 пациентов. Участники исследования были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу осимертиниба (n=279) 80 мг

внутри ежедневно постоянно или химиотерапии на основе препаратов платины (n=140). Пациенты в группе химиотерапии получали пеметрексед 500 мг/м² и карбоплатин AUC5 или цисплатин 75 мг/м² каждые 3 недели 6 курсов с последующей поддержкой пеметрекседом. В группе химиотерапии разрешался перевод больного на осимертиниб в случае прогрессирования заболевания.

В соответствии с полученными результатами медиана выживаемости без прогрессирования была достоверно выше в группе осимертиниба в сравнении с химиотерапией: 10,1 мес. и 4,4 мес. (HR=0,30; p<0,001). Показатель ЧОО составил 65% в группе осимертиниба и 29% в группе хими-

отерапии (p<0,0001), а его продолжительность – 11 мес. и 4,2 мес. соответственно. Увеличение ЧОО отмечено у больных с наличием метастазов в ЦНС при назначении осимертиниба: 57% и 25% соответственно. Медиана длительности ответа не была достигнута в группе осимертиниба (1,4-12,5 мес.), тогда как в группе химиотерапии составила 5,7 (1,4-5,7) мес. На момент представления результатов данные по общей выживаемости больных были недоступны.

Профиль безопасности препарата был оценен у 833 больных, получавших осимертиниб. Среди нежелательных явлений чаще всего встречались интерстициальная болезнь

легких/пневмонит (3,5%), удлинение интервала QT (0,7%), кардиомиопатия (1,9%) и кератит (0,7%). Среди нежелательных явлений, развившихся не менее чем у 20% пациентов, наблюдались диарея, сыпь, сухость кожи, поражение ногтей и утомляемость. Прием осимертиниба одобрен в дозе 80 мг × 1 р/д, независимо от приема пищи, до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Обязательным условием назначения препарата является наличие мутации EGFR T790M, подтвержденной при помощи анализа Cobas® EGFR Mutation Test v2.

Источник: веб-сайт FDA.

FDA ОДОБРИЛО БРИГАТИНИБ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ALK-ПОЗИТИВНЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

28 апреля 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) ускоренно одобрило бригаитиниб (Alunbrig) в лечении больных метастатическим ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), получавших терапию кризотинибом.

Настоящее одобрение основано на результатах открытого многоцентрового клинического исследования 2 фазы ALTA, продемонстрировавшего эффективность и безопасность терапии бригаитинибом. У всех участников исследования был выявлен метастатический ALK-позитивный

НМРЛ и зарегистрировано прогрессирование заболевания после предшествующей терапии кризотинибом. Больные были рандомизированы на 2 группы, одна из которых (группа А, n=112) получала бригаитиниб в дозе 90 мг в день ежедневно длительно, а вторая (группа В, n=110) – бригаитиниб в дозе 90 мг в день в течение 7 дней, а затем в дозе 180 мг в день ежедневно, длительно. По результатам данного исследования показатель частоты объективного ответа (ЧОО) составил 48% (95% ДИ 39-58%) в группе А и 53% (95% ДИ 43-62%) в группе В. При медиане наблюдения 8 месяцев медиана

длительности ответа составила 13,8 месяца в обеих группах. У больных, имеющих измеримые метастатические очаги в головном мозге на момент начала лечения, ЧОО со стороны этих очагов составила 42% (95% ДИ 23-63%) в группе А (n=26) и 67% (95% ДИ 41-87%) в группе В (n=18). Медиана длительности ответа со стороны данных очагов составила 5,6 мес. в группе В (в группе А ее определить не удалось). У 78% пациентов в группе А и 68% больных в группе В длительность ответа со стороны метастатических очагов в головном мозге сохранялась не менее 4 месяцев.

Профиль безопасности проводимого лечения был оценен у 219 больных, получивших как минимум 1 дозу бригаитиниба. Среди нежелательных явлений, зарегистрированных не менее чем у 25% пациентов, наблюдались тошнота, диарея, утомляемость, кашель и головная боль. Нарушение зрения было также зарегистрировано у больных, получавших бригаитиниб. Среди наиболее серьезных нежелательных реакций были пневмония и интерстициальные болезни легких. Нежелательные явления, явившиеся причиной летального исхода, были зарегистрированы у 3,7% больных. Среди них

наблюдались пневмония (у 2 участников), внезапная смерть, одышка, дыхательная недостаточность, эмболия легочной артерии, менингит и уросепсис (по 1 пациенту). У 2,8% больных в группе А и 8,2% пациентов в группе В лечение было прекращено в связи с развитием нежелательных явлений.

Бригаитиниб одобрен в дозе 90 мг в день в течение первых 7 дней. При удовлетворительной переносимости препарата доза может быть увеличена до 180 мг в день.

Источник: веб-сайт FDA, веб-сайт ASCO.

FDA ОДОБРИЛО ПАЛБОЦИКЛИБ В КОМБИНАЦИИ С ИНГИБИТОРОМ АРОМАТАЗЫ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ГОРМОНОЗАВИСИМЫМ HER2-НЕГАТИВНЫМ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, НАХОДЯЩИХСЯ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

31 марта 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в обычном порядке одобрило палбоциклиб (Ibrance) в комбинации с ингибитором ароматазы в первой линии гормональной терапии больных гормонозависимым HER2-негативным распространенным или метастатическим раком молочной железы (РМЖ), находящихся в постменопаузе.

Ранее в феврале 2015 г. FDA ускоренно одобрило палбоциклиб в комбинации с летрозолом в первой линии гормональной терапии больных эстроген-позитивным HER2-негативным распространенным

РМЖ, находящихся в постменопаузе. В феврале 2016 г. FDA одобрило в обычном порядке палбоциклиб в комбинации с фулвестрантом в лечении больных гормонозависимым HER2-негативным распространенным или метастатическим РМЖ с прогрессированием заболевания после проведения гормонотерапии. Настоящее одобрение основано на результатах рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 3 фазы PALOMA-2, в котором приняли участие 666 женщин гормонозависимым HER2-негативным распространенным или метастатическим РМЖ. Все пациентки находились в

постменопаузе и не получали ранее системной терапии по поводу распространенного процесса. Участники исследования были рандомизированы в соотношении 2:1 на 2 группы, одна из которых получала палбоциклиб (125 мг/день перорально, в течение 3 недель, 1 неделя перерыв) + летрозол (2,5 мг/день постоянно), а вторая – плацебо + летрозол в аналогичном режиме. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или развития признаков непереносимой токсичности.

В соответствии с полученными результатами медиана выживаемости без прогрессирования составила

24,8 мес. в группе палбоциклиба и летрозолом и 14,5 мес. в группе плацебо (OR=0,576; 95% ДИ 0,46-0,72, p<0,000001). Результаты по общей выживаемости к настоящему времени еще не готовы.

Профиль безопасности проводимого лечения был оценен у 444 пациентов, получавших палбоциклиб и летрозол. Среди нежелательных явлений чаще всего встречались нейтропения (80%). Среди нежелательных явлений, зарегистрированных у ≥10% пациентов, принимавших палбоциклиб, были нейтропения, инфекции, лейкопения, утомляемость, тошнота, алоpecia, стоматит, диарея, анемия, сыпь, астения,

тромбоцитопения, рвота, снижение аппетита, сухость кожи, лихорадка. Среди нежелательных явлений ≥3 степени чаще всего наблюдались нейтропения, лейкопения, инфекции и анемия.

В связи с высокой частотой гематологической токсичности пациентам, принимающим палбоциклиб, рекомендовано регулярно сдавать общий анализ крови.

В комбинации с ингибитором ароматазы или фулвестрантом палбоциклиб одобрен в дозе 125 мг × 1 р/д, одновременно с приемом пищи, в течение 3 недель, 1 неделя перерыв.

Источник: веб-сайт FDA.

FDA ОДОБРИЛО РИБОЦИКЛИБ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ГОРМОНОПОЗИТИВНЫМ HER2-НЕГАТИВНЫМ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

13 марта 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило рибоциклиб (Kisqali), селективный ингибитор циклин-зависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6), в комбинации с летрозолом в первой линии терапии больных гормонопозитивным HER2-негативным распространенным раком молочной железы (РМЖ), находящихся в постменопаузе. Решение FDA основано на результатах рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 3 фазы

MONALEESA-2, в котором приняли участие 668 больных гормонопозитивным HER2-негативным распространенным РМЖ, находившихся в постменопаузе и не получавших ранее лечения по поводу метастатического процесса. Пациентки были рандомизированы на 2 группы, одна из которых (n=334) находилась на терапии рибоциклибом и летрозолом, а вторая (n=334) – плацебо и летрозолом. Рибоциклиб назначался в дозе 600 мг/день в течение 3 недель с последующим 7-дневным перерывом. Летрозол принимался в дозе 2,5 мг в день ежедневно длительно. Те-

рапия продолжалась до прогрессирования заболевания или развития признаков непереносимой токсичности.

По данным промежуточного анализа комбинация рибоциклиба с летрозолом способствовала значительному увеличению выживаемости без прогрессирования (ВБП) во всех подгруппах пациенток. У больных, получавших ее, риск прогрессирования заболевания или развития летального исхода был на 44% ниже по сравнению с участницами, находившимися на монотерапии летрозолом (HR 0,556; 95% CI 0,429-0,720;

p<0,0001). Медиана ВБП не была достигнута в исследуемой группе, тогда как в контрольной группе она составила 14,7 мес. Показатель частоты объективного ответа у больных с измеряемыми признаками заболевания составил 52,7% (95% CI 46,6-58,9) в группе рибоциклиба и 37,1% (95% CI 31,1-43,2) в группе плацебо. Результаты по общей выживаемости еще не представлены.

Среди нежелательных явлений, зарегистрированных у ≥20% больных, принимавших рибоциклиб, наблюдались нейтропения, тошнота, утомляемость, диарея, лейкопения, ало-

пеция, рвота, запор, головная боль и боль в спине. Среди нежелательных явлений 3-4 степени, выявленных у >2% пациенток, были нейтропения, лейкопения, увеличение уровня трансаминаз, лимфопения и рвота. Помимо этого терапия рибоциклибом способствовала удлинению интервала QT.

Прием рибоциклиба одобрен в дозе 600 мг ежедневно (3 таблетки по 200 мг) однократно в течение 21 дня с последующим 7-дневным перерывом.

Источник: веб-сайт FDA; веб-сайт ASCO.

FDA ОДОБРИЛО НИРАПАРИБ В КАЧЕСТВЕ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ, ФАЛЛОПИЕВЫХ ТРУБ ИЛИ ПЕРВИЧНЫМ РАКОМ БРЮШИНЫ

27 марта 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило нирапариб (Zejula) в качестве поддерживающей терапии у больных рецидивирующим эпителиальным раком яичников и фаллопиевых труб, а также первичным раком брюшины. Речь идет о взрослых пациентках, у которых был получен полный или частичный ответ на химиотерапию препаратами платины. Нирапариб представляет собой таблетированный ингибитор поли-аденозиндифосфатрибозы-полимеразы (PARP).

Настоящее одобрение основано на результатах рандомизированного двойного слепого исследования 3 фазы NOVA, в котором приняли участие 553 больных рецидивирующим эпителиальным раком яичников, фаллопиевых труб или первичным раком брюшины. Всем участницам исследования было проведено как минимум 2 линии химиотерапии на основе препаратов платины, на которые был получен полный или частичный ответ. Пациентки были рандомизированы в соотношении 2:1 на 2 группы, одна из которых находилась на терапии нирапарибом (300 мг × 1 р/д),

а вторая – плацебо. Помимо этого все участницы были разделены в зависимости от наличия (когорты 1, n=203) или отсутствия у них (когорты 2, n=350) наследственных мутаций гена BRCA. Основным критерием эффективности был показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП).

По результатам данного исследования медиана ВБП была больше в группе больных, получавших нирапариб, чем плацебо. Результат не зависел от наличия или отсутствия наследственных мутаций гена BRCA. В когорте 1 этот показатель составил 21,0 и 5,5 мес. соответ-

ственно (OR=0,26; 95% ДИ 0,17-0,41; p<0,0001). В когорте 2 он был 9,3 и 3,9 мес. соответственно (OR=0,45; 95% ДИ 0,34-0,61; p<0,0001).

Профиль безопасности нирапариба был оценен у 367 пациенток. Среди нежелательных явлений, зарегистрированных не менее чем у 10% больных, получавших исследуемый препарат, встречались тромбоцитопения, анемия, нейтропения, лейкопения, учащенное сердцебиение, тошнота, запор, рвота, боль в животе, мукозит/стоматит, диарея, сухость во рту, усталость, снижение аппетита, инфекции мочевыводящих путей, подъем уровня АСТ/

АЛТ, миалгия, боль в спине, головная боль, головокружение, бессонница, тревога, назофарингит, затрудненное дыхание, кашель, сыпь и подъем артериального давления. У 5/367 (1,4%) пациенток в группе нирапариба и 2/179 (1,1%) в группе плацебо развились миелодиспластический синдром и/или острый миелоидный лейкоз. Гипертензия 3-4 степени была зарегистрирована у 9% и 2% больных соответственно. Терапия нирапарибом одобрена в дозе 300 мг × 1 р/д, независимо от приема пищи.

Источник: веб-сайт FDA.

FDA ОДОБРИЛО РЕГОРАФЕНИБ ВО ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ РАКОМ

27 апреля 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило регорафениб (Стиварга) во второй линии терапии у больных гепатоцеллюлярным раком (ГЦР), получавших ранее сорафениб (Нексавар). Данное решение является первым одобрением FDA, принятым за последние 10 лет в отношении этого заболевания.

По данным Национального института рака США (NCI), в 2017 г. рак печени будет выявлен у 40 710 человек, более половины из которых (28 920) умрут в этот же год от этого заболевания. Наиболее частым гистологическим вариантом рака печени является ГЦР. Вплоть до сегодняшнего дня возможности терапии больных ГЦР оставались крайне ограниченными. Длительное время в системной терапии пациентов оставался только один препарат – сорафениб, тогда как стандарта проведения второй линии не существовало. Появление регорафениба является новой терапевтической опцией у больных ГЦР с прогресси-

рованием заболевания после приема сорафениба.

Регорафениб представляет собой пероральный мультикиназный таргетный ингибитор рецепторов VEGF. Помимо этого, 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 больных колоректальным раком и гастроинтестинальными стромальными опухолями, резистентных к проводимому лечению. Настоящее одобрение основано на результатах клинического исследования 3 фазы RESORCE, в котором приняли участие 573 больных ГЦР с прогрессированием заболевания после терапии сорафенибом. Медиана общей выживаемости в группе больных, находившихся на терапии регорафенибом, составила 10,6 мес., тогда как у пациентов, рандомизированных в группу плацебо, – 7,8 мес. Медиана выживаемости без прогрессирования

составила 3,1 и 1,5 мес. соответственно. Частота объективного ответа составила 11% и 4% соответственно.

Среди нежелательных явлений в группе больных, получавших регорафениб, чаще всего встречались болевой синдром, ладонно-подошвенный синдром, утомляемость, диарея, снижение аппетита, гипертензия, инфекции, повышение уровня билирубина, лихорадка, мукозит, снижение веса, сыпь и тошнота. Терапия регорафенибом была ассоциирована с риском таких серьезных осложнений, как гепатотоксичность, инфекционный процесс, кровоизлияние, перфорация желудочно-кишечного тракта, кожная токсичность, гипертензия, ишемическая болезнь сердца, синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии, а также осложнения заживления ран.

Регорафениб одобрен в дозе 160 мг (4 таблетки по 40 мг) однократно после приема низкокалорийной пищи в течение 21 дня, каждые 4 недели.

Источник: веб-сайт FDA; веб-сайт ASCO.



Национальная программа
Российского общества клинической онкологии
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ
ДИАГНОСТИКИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



WWW.CANCERGENOME.RU



НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА – НЕ ПРИХОТЬ, А НЕОБХОДИМОСТЬ

Нутритивная недостаточность – одно из характерных проявлений онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта. Ухудшение питания снижает качество жизни, эффективность противопухолевого лечения. Нутритивная поддержка помогает больным быстрее восстановиться после хирургических операций, сокращает сроки пребывания в стационаре. Об этом важном компоненте лечения онкопациентов эксперты говорили во время завтрака с Нутрицией. Тема встречи: «Роль и место нутритивной поддержки в лечении больных с опухолями верхних отделов ЖКТ».

Недостаток питания – частая проблема

Является ли нутритивная поддержка прихотью врачей, компании, или это необходимость? Этот вопрос задал профессор Олег Гладков из Челябинска. Ответ на него очевиден – нутритивная поддержка как часть поддерживающей терапии помогает пациентам и врачам до и после противоопухолевого лечения. «Если мы возьмем выживаемость больных после радикальной операции на примере рака поджелудочной железы, то увидим, что, к сожалению, она оставляет желать лучшего и составляет 18-23 месяца. Было подмечено, если пациент получает более 80% дозы необходимой ему химиотерапии, то выживаемость у него очень хорошая, порядка 45 месяцев. Если мы по каким-то причинам не выполняем интенсивную программу терапии, в процессе лечения эти дозы уменьшаем, то видим резкое сокращение выживаемости пациентов», – сообщил Олег Гладков. Негативно повлиять на переноси-

мость лечения, эффективность химиотерапии и в конечном итоге на выживаемость может недостаток питания. Это частая проблема у пациентов с опухолями ЖКТ – раком поджелудочной железы, желудка, пищевода. «Наша цель – обеспечить непрерывность доз, если мы говорим о химиотерапии, предотвратить нежелательные явления. Если пациент выглядит упитанным, полным человеком, то это совсем не значит, что у него нет недостаточности питания. Как правило, она реализуется не через нехватку жира в человеческом организме, а за счет того, что снижается мышечная масса, – рассказал профессор Гладков. – Поэтому мы обязаны адекватно оценивать объем мышечной массы, а не то, как человек выглядит. Недостаток мышечной массы после операции играет крайне негативную роль, увеличивает практически вдвое инфекционные осложнения и длительность пребывания в стационаре. Нутритивная поддержка в этой ситуации должна играть огромную роль, снижать количество осложнений, степень их тяжести и летальность».

Чем раньше, тем лучше

К.м.н., руководитель отделения торакоабдоминальной хирургии МНИОИ им. П.А. Герцена Владимир Хомяков отметил, что более половины пациентов со злокачественными опухолями ЖКТ имеют тяжелую недостаточность питания. «Фактически подавляющее большинство наших пациентов поступает на лечение уже со значительной потерей веса, которая обусловлена наличием осложнений опухолевого процесса, снижением аппетита, выраженным болевым синдромом, высокой степенью запущенности процесса. У этих па-

циентов имеется высокий риск послеоперационных осложнений. Удаление части органа, спаечный процесс приводят к тому, что нарушения питания у пациентов после операции присутствуют на протяжении месяцев и даже лет».

Владимир Хомяков привел данные актуальных исследований, которые достоверно показывают, что больные с умеренной и тяжелой нутритивной недостаточностью чаще сталкиваются с осложнениями. А предоперационная нутритивная терапия снижает частоту послеоперационных осложнений и летальность. «Пациенты, которым проводят раннее энтеральное питание, быстрее восстанавливаются после операции, у них быстрее восстанавливаются функции ЖКТ, они раньше выписываются. У больных с тяжелыми нутритивными нарушениями целесообразно отложить оперативное лечение до проведения курса нутритивной терапии из-за высокого риска осложнений. Иначе результаты могут быть неблагоприятными. Такие пациенты плохо переносят противоопухолевое лечение, обширные операции, для них очень важно начать лечение с нутритивной поддержки». Нутритивный статус необходимо оценить при первичном обращении в поликлинику. Если есть нутритивная недостаточность, важно сразу назначить нутритивную терапию. Она должна проводиться на всем этапе до начала специального лечения. Это повышает шансы на то, что пациент лучше перенесет лечение и оно будет реализовано в полном объеме. «Сегодня мы фактически полностью отказались от голодания накануне операции, пациент питается все сутки накануне и, в идеале, получает сладкое питье за два часа до операции. Во время операции нужно принять

меры для обеспечения раннего энтерального питания. Если пациент не сможет питаться через рот, ему нужно установить зонд либо сформировать временную гастростому, энтеростому, очень важно своевременно провести анестезию. После операции по возможности должно быть проведено раннее питание», – предупредил Владимир Хомяков. Он подробно рассказал о подборе доз энтерального питания – 25 ккал на килограмм веса в сутки. Соотношение жиров/белков/углеводов – 20%/30%/50%. Получится примерно 1-1,5 г белка на килограмм массы тела. Это покроет все основные потребности. Эксперт порекомендовал отдавать предпочтение пероральному или энтеральному зондовому питанию, а к парентеральному питанию прибегать только в крайнем случае. «Нутритивная поддержка – важнейший компонент быстрого восстановления после хирургии. Мы не можем выпisać больного из стационара, пока он не начнет питаться в полном объеме. Чем раньше мы восстановим питание, тем лучше. В идеале больные после больших операций могут выписываться на пятые-седьмые сутки, еще недавно это было совсем недостижимо».

Нутритивный статус – под контролем

Владимир Хомяков рассказал и о протоколах нутритивной терапии, которые применяются в МНИОИ им. П.А. Герцена и доказали свою эффективность: «Если есть нутритивная недостаточность, перед операцией мы назначаем 400-600 мл энтеральных смесей в сутки, это 2-3 флакона готовых смесей. Во время операции пациентам устанавлива-

ем тонкий зонд, питание вводим с первых суток после операции. Начинаем с 200-400 мл, с маленькой скоростью вливания, как правило, 10-20 мл в час. В случае переносимости в течение двух-трех суток общий объем смеси доводится примерно до 1-1,2 л. Когда кишечник будет готов к приему пищи, пациент может быть переведен на полный объем питания с щадящими столами диеты. У пациента фактически отсутствует период голодания».

Большинство больных после радикального лечения теряют массу тела, поэтому так важно во время контрольных исследований оценивать не только наличие рецидива, но и нутритивный статус. У пациента нужно спрашивать, как он питается, продолжает ли терять вес, есть ли причины, которые не позволяют ему питаться в полном объеме. В случае необходимости назначить нутритивную поддержку. Назначается нутритивное питание и паллиативной группе больных. 30-40% пациентов с опухолями ЖКТ поступают в запущенных стадиях. У них нет аппетита, они не могут есть твердую пищу. Нутритивное питание позволяет продлить им жизнь на недели, на месяцы.

После выступления экспертам было задано много уточняющих вопросов о раннем начале питания после операций, о сложностях, которые могут возникнуть. Владимир Хомяков посоветовал коллегам строго соблюдать методику – не вливать сразу большое количество смеси. Значительная доля пациентов хорошо переносит нутритивное питание уже с первых суток после операции.

Информационная поддержка компании «Джонсон и Джонсон»

Начало на стр. 9

гепаринов. Сейчас в мире проводится несколько исследований новых препаратов для профилактики тромбозов у онкологических больных.

Профессор Tora Skeidsvoll Solheim (Норвегия) подробно осветил возможности лекарственной терапии кахексии у онкологических больных. Пациент с распространенной опухолью получает большое число лекарственных препаратов, которые влияют на аппетит, вызывают тошноту и запоры, сонливость, миопатии и могут способствовать развитию кахексии. В настоящее время для терапии прекахексии используются прогестины, способствующие увеличению массы тела, но не влияющие на мышечную массу. Для терапии кахексии используются препараты, уменьшающие системное воспаление, наращивающие мышечную массу и повышающие аппетит. В последние годы проводятся клинические исследования новых агентов для терапии кахексии, напр., Epubosarm,

препарат относящийся к классу SARM (elective androgen receptor modulator) и вызывающий увеличение мышечной массы, в клиническом исследовании III фазы продемонстрировал увеличение мышечной массы у больных злокачественными опухолями. Прием такого агента как Anamorelin, перорального агониста рецептора грелина, приводит к увеличению аппетита, что было показано в двух международных двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях III фазы.

Помимо традиционных вопросов, часто обсуждаемых среди российских онкологов и специалистов по паллиативной терапии по вышеуказанным темам, на «ESMO Preceptorship Course» был значительный блок вопросов, связанных с психологической поддержкой онкологических больных и поздним периодом паллиативной терапии. С серией докладов, посвященных диагностике и лечению депрессии, тревоги, а также обсуждению с больными вопросов, возникающих в финальной стадии болезни,

выступила Luzia Travado (Португалия), президент International Psycho-Oncology Society (IPOS). Немалый интерес вызвал 6-ступенчатый протокол для «плохих новостей» - SPIKES, разработанный специалистами MD Anderson Cancer Center (США). Он даёт возможность подготовить больного к информации о наличии у него злокачественной опухоли, поздней стадии заболевания или неудовлетворительном результате лечения и более комфортно донести информацию об этом событии. Протокол для «плохих новостей» является неким «тренажером» для онкологов, в котором приводятся наиболее распространенные вопросы больных и варианты ответов на них. Наиболее полезным может быть ознакомление с этим протоколом для молодых онкологов, хотя и опытные врачи могут узнать новые приемы общения с больными. Вероятно, применение на практике данного протокола поможет не только пациентам принять «плохие новости» с наименьшей психологической травмой, но и снизить психологическую нагрузку

на врача и вероятность его «эмоционального выгорания» врача.

Очень важными темами, которые также детально разбирались на мероприятии, были следующие: лечение слабости, кахексии, делириозного состояния, одышки, нутритивной поддержки, зондового питания, лечения рефрактерных симптомов в конечной фазе болезни, проведение паллиативной седации.

По итогам встречи у участников сложилось полное представление обо всех аспектах поддерживающей и паллиативной терапии, по-

нимание важности всех процедур в отдельности и в целом, как для больного, так и для врача. Пока мы несколько отстаём от европейских коллег в понимании необходимости этих лечебных процедур для обеспечения качества жизни больного и в возможностях их проведения, зачастую зависящих не от нас, врачей. Но знать возможности поддерживающего и паллиативного лечения, проводить элементарные пособия при возникновении подобных ситуаций, нам вполне по силам.

Газета
Российского общества
клинической онкологии

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

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 5. 2017 – тираж
2500 экз. Заказ 500.

Распространяется
бесплатно.

При перепечатке материалов
необходимо получить
разрешение редакции.