

С.А. Тюляндин:
АДЪЮВАНТНАЯ
ТЕРАПИЯ РМЖ

С. 3

Н.В. Деньгина:
АДЪЮВАНТНАЯ
ТЕРАПИЯ РМЖ

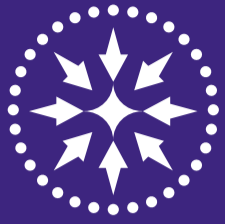
С. 5-6

ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫ
НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

С. 7

М.В. Копп, И.А. Королева:
АДЪЮВАНТНАЯ И НЕОАДЪЮВАНТНАЯ
ТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ ЖКТ

С. 9-11



RUSSCO

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Официальная газета общества | Выпуск 4 • 2014

СПИСОК ASCO 2012-13: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ЛЕЧЕБНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ, ОТКАЗ ОТ КОТОРЫХ СНИЗИТ СТОИМОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БЕЗ ПОТЕРИ ЭФФЕКТИВНОСТИ



С.А. Тюляндин
Российский
онкологический научный
центр им. Н.Н.Блохина РАМН,
Москва

Все возрастающие расходы на здравоохранение стали серьезной социальной проблемой для многих стран, в том числе и самых богатых. Сегодня в США расходы на здравоохранение составляют 16% от ВВП и планируют возрасти до 19% в 2019 году. И при этом у 25% населения отсутствует медицинская страховка, гарантирующая медицинскую помощь. Поэтому становится понятной инициатива ASCO, которая создала специальный комитет Cost of Care (стоимость лечения), целью которого является определение

медицинских технологий, нашедших широкое применение в диагностике и лечении онкологических больных без серьезной доказательной базы. Отказ от использования этих технологий должен уменьшить стоимость диагностики и лечения онкологических больных без потери эффективности. Комитет опубликовал свои выводы в 2012 и 2013 годах, выявив 10 диагностических и лечебных технологий, которые нашли широкое применение в онкологии при отсутствии убедительных свидетельств об их эффективности [1,2].

1. Не используйте у больных диссеминированными солидными опухолями противоопухолевую терапию при наличии следующих признаков: плохое общее состояние (статус ECOG 3-4), отсутствие эффекта от ранее проведенного лечения, отсутствие критериев для включения в исследовательские протоколы, отсутствие свидетельств, доказывающих клиническую пользу от продолжения лечения.

Проведенные многочисленные исследования показали, что больные в плохом общем состоянии и отсутствии эффекта от ранее проведенной терапии (имеющие резистентную опухоль) ничего не выигрывают от продолжения лечения, а наоборот, испытывают серьезную токсичность, которая порой является причиной

их преждевременной смерти. В число этих больных не должны включаться пациенты с функциональными нарушениями, обусловленными другим заболеванием, а также больные с впервые выявленными мутациями, предсказывающими высокий шанс ответа на таргетную терапию. В любом случае, отказ от противоопухолевого лечения подразумевает проведение поддерживающей терапии и паллиативной помощи.

2. Не назначай ПЭТ, КТ или радиоизотопное сканирование скелета для стадирования раннего рака простаты с низким риском метастазирования.

Вышеперечисленные тесты часто используются для диагностики и стадирования злокачественных опухолей. Использование их при стадировании опухолей с низким потенциалом метастазирования не приводит точности постановки диагноза и не отражается на результатах лечения. В частности, не следует их использовать у больного с впервые установленным диагнозом рак простаты в стадии T1c/2a, концентрацией PSA менее 10 нг/мл и значением по шкале Глисона 6 и менее. Проведенные исследования показали, что эти опухоли обладают низкой частотой метастазирования (около 1%). Кроме того, выявление бессимптомных метастазов в этом случае не влияет на общую про-

должительность этих пациентов, но существенно удорожает стоимость обследования и сочетается с психологическим дискомфортом.

3. Не выполняй ПЭТ, КТ и радиоизотопное сканирование скелета при стадировании больных раком молочной железы с низким риском метастазирования.

Это же относится и к больным с впервые установленным диагнозом рака молочной железы I-II стадиями и протоковой карциномой in situ (DCIS) с отсутствием симптомов заболевания, заставляющих подозревать наличие отдаленных метастазов. Риск наличия отдаленных метастазов при этих стадиях заболевания не превышает 6%. Часто обнаруживаемые бессимптомные образования в печени или скелете являются ложнопозитивными и обусловлены другими заболеваниями. Наличие жалоб и симптомов заболевания, повышение печеночных ферментов являются показаниями к более тщательному стадированию, в том числе и с применением вышеуказанных диагностических методик.

4. Не выполняй рутинно определение маркеров, ПЭТ, КТ и радиоизотопное сканирование скелета в процессе наблюдения за больными ранним раком молочной железы после выполнения комбинированного лечения.

Проведенные исследования показали, что использование вышеперечисленных методик у пациенток после выполнения им комбинированного лечения по поводу рака молочной железы и раннее выявление бессимптомных метастазов не приводит к улучшению отдаленных результатов. Более того, сегодня не существуют убедительных свидетельств, что выполнение более простых диагностических процедур, как то рентгенографии органов грудной клетки и УЗИ брюшной полости, способно улучшить результаты лечения за счет раннего выявления бессимптомных метастазов. Поводом к выполнению диагностического поиска является появление жалоб и симптомов, отклонения от нормы лабораторных показателей. Определение СА-15-3 для мониторинга больных

раком молочной железы после лечения не показано, так как это не приводит к улучшению результатов лечения. В настоящее время большинство клинических рекомендаций (ESMO, NCCN) советуют осмотр пациентки каждые 3-4 месяца в течение первых 2 лет, каждые 6 месяцев в течение 3-5 годов и затем ежегодно с выяснением жалоб. Маммография выполняется каждые 1-2 года, других обследований при отсутствии жалоб не рекомендуется.

5. Не используйте назначение Г-КСФ для профилактики фебрильной нейтропении у больных с шансом ее развития менее 20% при проведении химиотерапии.

Таких режимов для лечения солидных опухолей, при которых частота фебрильной нейтропении составляет 20% и выше, всего несколько. Это ТАС (доцетаксел, доксорубинин и циклофосфан) и АТ (доксорубинин и доцетаксел) при раке молочной железы, ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид) при нейроэндокринных опухолях, Т-ВЕР (паклитаксел, блеомин, этопозид, дисплатин) и ТПР (паклитаксел, ифосфамид и дисплатин) при герминогенных опухолях, некоторые режимы, используемые в педиатрической практике. В этом случае необходимо профилактическое назначение Г-КСФ начиная с первого курса лечения. В случае использования режимов с меньшим риском развития фебрильной нейтропении профилактическое назначение Г-КСФ показано в случае возникновения этого осложнения на предыдущем курсе химиотерапии. Тогда все последующие курсы проводятся с поддержкой Г-КСФ. Назначение Г-КСФ для поддержания интенсивности системной терапии не доказало свою эффективность при лечении солидных опухолей. Исключение составляет проведение дозо-уплотненной (каждые 2 недели) адъювантной химиотерапии у больных раком молочной железы с высоким риском метастазирования. В этом случае только назначение Г-КСФ в промежутке между курсами позволяет провести подобную терапию.

ЛЕТНИЙ ЦИКЛ МЕРОПРИЯТИЙ RUSSCO

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

- 1-3 июля 2014** Летняя школа для онкологов-химиотерапевтов «**Диагностика и лечение рака предстательной железы**»
- 4 июля 2014** Образовательный симпозиум «**Новые возможности лечения опухолей головного мозга**»
- 4-6 июля 2014** Конференция «**Лучшее по материалам международных конференций и симпозиумов 2014: «Запад-Восток»**»

Начало на стр. 3

6. Не назначай больным, начинающим химиотерапию с низким или умеренным риском развития тошноты и рвоты, схемы противорвотной терапии для высокоэметогенных режимов.

Тошнота и рвота являются одним из наиболее частых и мучительных осложнений химиотерапии. Онкологи для профилактики и купирования этого осложнения используют различные схемы антиэметиков в зависимости от эметогенности (низкая, умеренная и высокая) противоопухолевых препаратов или их комбинаций. Для высокоэметогенных рекомендуется тройная комбинация антагонистов рецепторов серотонина (ондансетрон, гранисетрон, палонсетрон), ингибиторов рецепторов нейрокининов (апрепитант) и глюкокортикоидов (дексаметазон). При умеренно эметогенной терапии назначается комбинация антагонистов рецепторов серотонина и дексаметазона. Низко эметогенная терапия или лучевая терапия требует назначения только антагонистов рецепторов серотонина или дексаметазона. К сожалению, современные противорвотные препараты относятся к числу дорогостоящих, а их применение может обуславливать развитие серьезной токсичности.

7. Не используй комбинацию вместо монокимиотерапии у больных метастатическим раком молочной железы за исключением случаев, когда надо достигнуть быстрого максимального эффекта для уменьшения симптомов заболевания.

Хотя комбинированная химиотерапия позволяет обеспечивать более длительную продолжительность времени до прогрессирования по сравнению с монокимиотерапией, это не оказывает существенного влияния на общую продолжительность жизни. Использование комбинированной химиотерапии позволяет в более короткие сроки получить регрессию опухоли и уменьшить симптомы болезни за счет большей токсичности. Проведенные клинические исследования показывают, что последовательное назначение монокимиотерапии позволяет использовать каждый препарат в оптимальных дозах без достижения серьезной токсичности и снижения качества жизни пациентов. Использование монокимиотерапии увеличивает потенциальное число возможных линий химиотерапии и, тем самым, продолжительность лечения больной. Назначение монокимиотерапии взамен комбинаций не приводит к ухудшению отдаленных результатов. Комбинированная химиотерапия должна быть зарезервирована для больных с выраженными симптомами болезни, когда необходимо получить быстрый противоопухолевый эффект.

8. Не используй ПЭТ или ПЭТ-КТ для мониторинга бессимптомных больных, получивших радикальное лечение по поводу злокачественной опухоли, с целью ранней диагностики прогрессирования заболевания.

ПЭТ и ПЭТ-КТ широко используются для диагностики и стадирования опухоли перед выполнением радикального лечения. Однако сегодня

отсутствуют убедительные свидетельства, что использование этих методов в рутинном обследовании бессимптомных больных с целью выявления раннего прогрессирования заболевания улучшает отдаленные результаты лечения.

9. Не используй определение ПСА для диагностики раннего рака простаты у мужчин без симптомов заболевания с ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет.

В настоящее время доказано, что проведение ПСА скрининга для диагностики рака предстательной железы не приводит к достоверному снижению смертности от этого заболевания. Это послужило отводом от использования ПСА для скрининга у мужчин с отсутствием симптомов опухоли простаты. С учетом латентного течения заболевания ранняя диагностика рака простаты у мужчин с ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет не имеет смысла, ибо они умрут от других причин. Расчет ожидаемой продолжительности жизни может быть определен с помощью программы EPrognosis (<http://eprognosis.ucsf.edu>).

10. Не используй таргетные препараты, имеющие целью конкретные молекулярно-генетические нарушения, у больных с их отсутствием в опухолевой ткани.

Больные выигрывают от назначения таргетной терапии при условии наличия предиктивных биомаркеров. Эффективность этих препаратов реализуется только в случае убедительных свидетельств о наличии или отсутствии специфических молекулярно-генетических нарушений (биомаркеров) в опухолевой ткани, которые делают опухоль чувствительной к конкретному таргетному препарату. Отсутствие таких биомаркеров делает назначение таргетных препаратов бессмысленным с точки зрения получения противоопухолевого эффекта и опасным с точки зрения развития потенциальной токсичности.

За последние годы достигнут серьезный прогресс в диагностике и лечении злокачественных новообразований. Этот прогресс стал возможен благодаря использованию современных диагностических и лечебных методов, внедрение которых основана на принципах доказательной медицины. Одновременно ASCO подчеркивает существование в клинической практике диагностических и лечебных подходов, не имеющих доказательств их эффективности. Отказ от их частого использования в рутинной практике способен значительно снизить материальные затраты без потери эффективности лечения. Вместе с тем подчеркивается, что с учетом гетерогенности популяции больных злокачественных опухолей решение о применении или отказе от применения той или иной медицинской технологии в каждом конкретном случае должно быть тщательно взвешено с учетом возможной пользы или вреда и не в коем случае не может носить универсальный характер. Публикуя эти рекомендации, Комитет преследовал цель исключить бездумное и автоматическое применение этих технологий у большого количества больных и здоровых людей в рутинной клинической практике, что позволит заметно

уменьшить материальные затраты. Этот список, с моей точки зрения, актуален и для нашей страны. Из 10 технологий 4 диагностические технологии с включением ПЭТ отнесены к избыточным и ненужным. Сегодня каждое онкологическое учреждение, и не только онкологическое, стремится обзавестись ПЭТ. В этих условиях важно очертить круг показаний для выполнения этого дорогостоящего исследования. В программе диспансеризации населения нашей страны используется ПСА для ранней диагностики рака предстательной железы, хотя целесообразно уменьшить число кандидатов для этого теста, ограни-

чив его возрастными рамками 55-69 лет. В стандартах, принятых Минздравом, рекомендовано наблюдение больных раком молочной железы после оперативного лечения каждые 3 месяца с выполнением большого числа диагностических процедур, что совершенно бессмысленно. Собственный опыт показывает о стремлении врачей назначать комбинации во всех случаях лечения больных метастатическим раком молочной железы. Мы часто неправильно и без серьезных оснований назначаем Г-КСФ и противорвотные средства с профилактической целью. Все это невидимым грузом ложится на все

слабеющие (особенно последний год) плечи финансового обеспечения диагностического и лечебного процессов в онкологии в нашей стране.

Литература

1. Schnipper L.E., Smith T.J., Raghavan D. et al. American Society of Clinical Oncology identifies five key opportunities to improve care and reduce cost: the top five list for oncology. JCO 2012, v. 30, p.1715 – 1721.
2. Schnipper L.E., Lyman G.H., Blaney D.W. et al. American Society of Clinical Oncology 2013 top five list in oncology. JCO 2013, v. 31, p.4362 – 4371.

ЭФФЕКТ АДЬЮВАНТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ МАСТЭКТОМИИ И ПОДМЫШЕЧНОЙ ЛИМФОДИССЕКЦИИ

С.А. Тюлядин
Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Вопрос о проведении адьювантной лучевой терапии после мастэктомии является постоянным поводом для интенсивных дискуссий. Большинство специалистов пришли к согласию, что лучевая терапия не показана при отсутствии метастазов в подмышечные лимфоузлы и наоборот показана тем больным, у которых имеется поражение 4 и более лимфоузлов. Однако целесообразность проведения лучевой терапии при числе метастазов в подмышечные лимфоузла от одного до трех вызывала сомнение. В связи с этим авторитетная группа по изучению раннего рака молочной железы (EBC-TCG) проанализировала результаты лечения больных раком молочной железы после выполнения мастэктомии и подмышечной лимфодиссекции I и II уровней с добавлением адьювантной лучевой терапии или без. В зону облучения включали область послеоперационного рубца, подключичную и подмышечную зоны и парастеральную зону со стороны поражения. В исследование было включено 3786 больных, из которых у 1594 пациенток отсутствовали метастазы в подмышечных лимфоузлах. Из них у 700 больных была выполнена лимфодиссекция. Проведение адьювантной лучевой терапии в этой группе больных не оказывало влияния на частоту локальных рецидивов, частоту развития отдаленных метастазов и смертность от рака молочной железы. Однако адьювантная терапия увеличила общую смертность в этой группе больных (HR=1,23 p=0.03). У 870 больных с N0 было выполнено только биопсия подмышечных лимфоузлов. Проведение адьювантной лучевой терапии в этой группе уменьшило риск развития локальных рецидивов и отдаленных метастазов (HR=0,61 p=0,003), но не оказало влияния на

смертность от рака молочной железы. У 1314 больных число метастазов в подмышечные лимфоузлы составили 1-3. В этой группе проведение адьювантной лучевой терапии достоверно уменьшило риск развития локальной рецидива и отдаленных метастазов (HR=0,68 p=0,00006) и достоверно уменьшило риск смерти от рака молочной железы (HR=0,80 p=0,01). Из них 1113 больных одновременно получали адьювантную химиотерапию комбинацией CMF в сочетании с тамоксифеном. Несмотря на системную терапию проведение лучевой терапии достоверно уменьшило риск развития локального рецидива и отдаленных метастазов и смертность от рака молочной железы. У 1772 больных с числом пораженных метастазами лимфоузлов 4 и более проведение лучевой терапии достоверно уменьшало риск локального рецидива и отдаленных метастазов (HR=0,79 p=0,0003) и смертность от рака молочной железы (HR=0,87 p=0,04). Ранее выполненные мета-анализы показали, что у больных с наличием метастазов в подмышечные лимфоузлы проведение адьювантной лучевой терапии снижает риск местного рецидива и отдаленных метастазов, смертность от рака молочной железы. Одним из объяснений этому было предположение, что польза от проведения лучевой терапии наблюдалась в большей степени у больных с ограниченной лимфодиссекцией. В связи с этим в этот мета-анализ были включены только те больные, у которых было выполнено удаление подмышечных лимфоузлов I и II уровней. И вновь у больных с метастазами в подмышечные лимфоузлы проведение адьювантной лучевой терапии улучшало отдаленные результаты. При разделении этой группы больных на две в зависимости от числа пораженных лимфоузлов (1-3 и 4 и более) позитивный эффект облучения достоверно наблюдался в обеих группах. Этот эффект наблюдался независимо от проведения системной химиотерапии и гормоноте-

рапии. Риск прогрессирования в течение 10 лет после мастэктомии в группе больных с метастазами в подмышечные лимфоузлы без проведения адьювантной лучевой терапии составил 45,7%. Проведение лучевой терапии снижало 10-летний риск прогрессирования до 34,2%, что соответствует абсолютному выигрышу в 11,5%. Больные, включенные в данный мета-анализ, получали лечение 10 и более лет назад. За это время благодаря ранней диагностики большинство больных в момент постановки диагноза имеют меньшую распространенность опухолевого процесса и, тем самым, меньший риск локального рецидива после мастэктомии. Все это может снижать абсолютный выигрыш от проведения адьювантной лучевой терапии современным больным. С другой стороны, современная лучевая терапия обладает большей эффективностью и меньшей токсичностью по сравнению с методиками 10-20 летней давности, что потенциально увеличивает абсолютный выигрыш от ее применения. На основании полученных данных можно сделать вывод, что адьювантная лучевая терапия уменьшает риск прогрессирования и уменьшает смертность от рака молочной железы у женщин после мастэктомии и подмышечной лимфодиссекции при числе метастазов в подмышечных лимфоузлах от 1 до 3. Этот позитивный эффект лучевой терапии не зависел от проведения системной адьювантной химиотерапии и гормонотерапии.

Литература

1. Schnipper L.E., Smith T.J., Raghavan D. et al. American Society of Clinical Oncology identifies five key opportunities to improve care and reduce cost: the top five list for oncology. JCO 2012, v. 30, p.1715 – 1721.
2. Schnipper L.E., Lyman G.H., Blaney D.W. et al. American Society of Clinical Oncology 2013 top five list in oncology. JCO 2013, v. 31, p.4362 – 4371.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



Н.В.Денегина

Ульяновский

государственный

университет, кафедра

онкологии и лучевой

диагностики; ГУЗ областной

клинический онкологический

диспансер, Ульяновск

Рак молочной железы – проблема интригующая и вечно актуальная; специалистам, занимающимся лечением этой патологии, явно живется не скучно. Так, появившиеся не столь давно сведения о существовании различных молекулярных подтипов опухоли данной локализации заставили нас пересмотреть подходы к ее лечению; в большей степени это коснулось лекарственной терапии, но и для лучевого терапевта не учитывать особенности морфологического профиля этой опухоли при выборе оптимального лечебного плана уже не актуально.

До сих пор основными показателями, определяющими показания для лучевой терапии при раке молочной железы, были (и остаются) стадия процесса, морфологические особенности опухоли и наличие факторов риска (размер первичной опухоли, наличие лимфоваскулярной инвазии, край резекции, возраст больной и т.д.) и характер оперативного вмешательства. Но при этом появление все большего количества данных об абсолютно различном биологическом поведении разных подтипов рака молочной железы заставляет задуматься: как это повлияет на решение радиотерапевта? Не наступит ли момент, когда в, казалось бы, одинаковой клинической ситуации, но при условии подтверждения разных подтипов, одной пациентке будет назначаться послеоперационная лучевая терапия в полном объеме, а другой нет? Не является ли тот или иной молекулярный профиль предиктором ответа на облучение? Сможет ли это каким-либо образом повлиять на выбор метода облучения, объемов, доз, режима фракционирования? Подобных вопросов возникает море, как в отношении лечения больных с первичными опухолями, так и с рецидивными и метастатическими. Однозначных ответов пока

не дано, но, тем не менее, прошедший 2013 год предоставил нам ряд интересных сведений, на основании которых можно делать определенные выводы.

Первой попыткой оценить эффективность лучевой терапии в зависимости от подтипа рака молочной железы оказалось исследование Kundi et al. 2008 года [1]. Данная работа представляет собой ретроспективный анализ результатов лечения 1000 пациенток, ранее включенных в два крупных датских исследования DBCG 82b и DBCG 82c [2,3], в которых больные с повышенным риском рецидива (опухоль более 5 см, наличие пораженных лимфоузлов, инвазия кожи либо фасции) получали адъювантную химиотерапию либо гормонотерапию с облучением или без него. Результаты оказались весьма позитивны: добавление лучевой терапии в план лечения приводило к увеличению общей выживаемости. Однако на момент публикации (конец 1990х годов) данных ни о рецепторном, ни о HER2 статусе просто не было, поэтому честь и хвала авторам, которые спустя десятилетие решили вернуться к результатам исследования и оценить их уже в свете новых представлений о биологической природе опухолей, изъяв препараты тысячи пациенток из патоморфологических архивов. Наилучшие результаты были получены у больных с люминальными подтипами рака молочной железы, как в отношении показателей риска локального рецидива, так и общей выживаемости, хотя лишь для пациенток с люминальным А подтипом все эти цифры оказались статистически достоверны. Авторы отметили, что пропорция больных с тройным негативным вариантом опухоли, имеющих преимущества от добавления лучевой терапии в плане снижения риска локорегионального рецидива, оказалась значительно меньше по сравнению с более многочисленной группой люминальных А и В пациенток. Возможно, именно за счет них, носителей люминальных подтипов, и удалось получить позитивные результаты тех крупных исследований по адъювантной лучевой терапии рака молочной железы, на которые все мы так часто ссылаемся. Высокую радиочувствительность этих опухолей авторы связывают с их зависимостью от эстрогенов, которые способствуют резкому сокращению продолжительности перехода от пресинтетической G1 фазы клеточного цикла к фазе синтеза. Как следствие, клетки с повреждениями в структуре ДНК, что возникли в радиочувствительную фазу митоза, не успевают репарировать до начала процесса репликации ДНК, что индуцирует их последующий апоптоз.

В этой весьма благополучной по результатам лечения и прогнозу группе пациенток есть определенная подгруппа, которым, возможно, не потребуется облучение даже после органосохраняющих операций; два крупных исследования, опу-

бликованных в 2013 году, способны убедить в этом. Одно из них, Hughes et al. [4], с периодом наблюдения более 12 лет, является по сути ретроспективным. В нем 636 пациенток в возрасте старше 70 лет с гормонопозитивным раком молочной железы I стадии после лампэктомии получали либо только тамоксифен, либо лучевое лечение с последующей гормонотерапией. На десятилетнем рубеже наблюдения никаких статистически значимых отличий в результатах, ни в отношении времени до развития отдаленных метастазов, ни показателях раково-специфической и общей выживаемости, отмечено не было. Локальный контроль составил 98% в группе лучевой терапии и 90% - в группе только адъювантного гормонального лечения. Учитывая, что речь идет о весьма молодых пациентках, имеющих немалый спектр сопутствующих заболеваний, у которых продолжительность жизни и так ограничена хотя бы в силу солидного возраста, подобные результаты органосохраняющего лечения даже без добавления лучевой терапии, можно считать очень хорошими.

Эти данные подтверждают и результаты международного рандомизированного исследования III фазы PRIME II, представленные на последнем симпозиуме по раку молочной железы в Сан-Антонио в декабре 2013 года. Тысяча триста двадцать шесть больных в возрасте 65 лет и старше после органосохраняющих операций по поводу раннего гормонопозитивного рака молочной железы (T1-2N0M0) низкой степени риска рецидива получали лучевую терапию в послеоперационном периоде с последующей гормонотерапией или ограничивались только приемом тамоксифена. Пятилетний период наблюдения продемонстрировал практически полное отсутствие значимых различий в общей выживаемости (97% против 96,4%), частоте локальных рецидивов (0,5% против 0,8%) и по частоте возникновения опухолей в контралатеральной молочной железе (0,5% против 0,7%); статистически значимые показатели безрецидивной выживаемости также мало отличались друг от друга (98,5% против 96,4%). Один из главных исследователей, профессор Ian Kunkler из Университета Эдинбурга, представил те же самые данные весьма впечатляющим образом. Из 100 женщин вышеобозначенной группы, прошедших через адъювантную лучевую терапию, у одной в любом случае разовьется локальный рецидив, у четырех его удастся предотвратить облучением, но 95% больных получат ненужное лечение, способное к тому же вызвать ряд серьезных осложнений! Более того, отказ от лучевой терапии на этапе лечения первичной опухоли оставляет данный метод в резерве врачей в случае возникновения локального рецидива. И, наконец, немаловажное преимущество отказа от необязательного облучения было озвучено американски-

ми исследователями (С. Bankhead, 2012). В США больные ранним люминальным А раком молочной железы составляют практически четверть всех первичных пациенток. Отказ от проведения лучевой терапии у немалой части из них позволит сэкономить казне около 400 миллионов долларов ежегодно. Но, в любом случае, эти данные требуют подтверждения в дальнейших проспективных исследованиях, и, например, одно из них инициировано в 2012 году: это LUMINA trial Клинической онкологической группы Онтарио (COGO) по оценке риска локального рецидива после оперативного лечения и гормонотерапии у больных с люминальным А подтипом рака молочной железы. Будем ждать очередного подтверждения правоты уже имеющихся представлений по данному вопросу.

В отношении эффективности лучевой терапии при HER2-позитивном раке молочной железы ситуация представляется менее ясной. Публикаций по данной проблеме крайне мало; уже упомянутое исследование Kundi, как и некоторые работы *in vitro* [5], скорее, свидетельствуют о радиорезистентности данного подтипа. Однако наиболее вероятно, что связано сие не с исходными свойствами этой опухоли, а с тем, что ни в одном из крупных исследований, продемонстрировавших как высокий риск локального рецидива при HER2-позитивном раке, так и отсутствие позитивного влияния адъювантного облучения на результаты лечения, не использовался трастузумаб. Между тем, еще в работах *in vitro* и исследованиях на животных, относящихся к 90 годам прошлого века, было показано, что добавление анти-HER2 моноклональных антител на фоне облучения позволяет добиться полной и стойкой регрессии опухолей, экспрессирующих HER2-neu [6]. Возможно, будущие исследования продемонстрируют данное преимущество в клинике, и результаты одного из них уже с нетерпением ожидаются в настоящее время: это рандомизированное проспективное исследование III фазы NSABP, протокол B-42, инициированное в 2008 году и полностью завершившее набор пациентов в 2012 году. Планируется сравнение результатов лечения больных HER2-позитивным раком молочной железы в 2 группах – с одновременным применением лучевой терапии и трастузумаба либо только адъювантного облучения.

Тройной негативный подтип рака молочной железы в настоящее время представляется наиболее проблематичным в плане эффективности лечения, в основном по причине отсутствия мишеней для таргетного лекарственного воздействия. В данной ситуации надежды пациентки и ее лечащего врача во многом связаны с возможной эффективностью лучевой терапии, хотя исследование Kundi 2008 года большого энтузиазма в этом плане не прибавляет.

Прошедший 2013 год не принес новых публикаций по этой проблеме, они относятся в основном к началу десятилетия, но коли речь зашла об этом, стоит их упомянуть, начав с ретроспективного исследования Abdulkarim et al., 2011 [7]. Оценив результаты лечения 768 больных тройным негативным раком молочной железы, авторы поставили перед собой цель определить влияние лучевой терапии на риск развития локорегиональных рецидивов. Все пациентки прошли через оперативное лечение: проводилась либо органосохраняющая операция, дополненная лучевой терапией, либо мастэктомия без облучения в случае малых размеров первичной опухоли и отсутствия поражения регионарных лимфоузлов. При большей распространенности местного процесса больным производилась радикальная мастэктомия с последующей стандартной химиотерапией и лучевой терапией, как того требуют все существующие каноны. Оказалось, что показатели безрецидивной выживаемости оказались выше в тех ситуациях, когда лечение включало лучевую терапию, даже при большей местной распространенности процесса (94% после радикальной резекции с лучевой терапией и 87% после РМЭ с облучением против 85% после только мастэктомии). Однако, как и предполагалось, это никак не сказалось на показателях общей выживаемости: пациентки с изначально местнораспространенной первичной опухолью жили меньше. Особая ценность данной работы состоит в том, что авторы проанализировали результаты лечения подгруппы больных с малым размером первичной опухоли и отсутствием поражения лимфоузлов (T1-2N0) в зависимости от объема выполненной операции и дополнения ее лучевой терапией. Оказалось, что даже при условии проведения органосохраняющего оперативного вмешательства добавление лучевой терапии приводило к улучшению показателей безрецидивной выживаемости. Основная идея в данной ситуации выглядит следующим образом: у больных ранним тройным негативным раком молочной железы независимо от объема оперативного вмешательства послеоперационная лучевая терапия позволяет улучшить результаты лечения, в частности, безрецидивной выживаемости, следовательно, необходимо расширить показания к послеоперационному облучению при раннем раке даже после произведения радикальной мастэктомии. Так ли это?.. Подтверждение сего должно было последовать в серии проспективных исследований, и одно из них увидело свет вскоре, в том же 2011 году.

Исследование Wang et al. [8] имело целью оценить результаты лечения 681 больной тройным негативным раком молочной железы I-II стадии после радикальной мастэктомии и адъювантной химиотерапии в зависимости от добавления лучевой

терапии либо без оной, причем основное внимание уделялось показателям 5-летней безрецидивной и 5-летней общей выживаемости. Средний период наблюдения при этом оказался солидным: 86,5 месяцев. Оказалось, что адъювантная лучевая терапия позволяет увеличить показатели безрецидивной выживаемости до 88,3% (против 74,6% без неё) и общей выживаемости до 90,4% (против 78,7%) без существенного увеличения токсичности. Последующий вывод оказался лаконичным: адъювантное лечение, включающее лучевую терапию, более эффективно у больных ранним тройным негативным раком молочной железы по сравнению с только послеоперационной химиотерапией и независимо от объёма оперативного вмешательства. Видимо, планируя адъювантное лечение подобной категории пациенток, нам стоит всерьёз задуматься о том, должны ли мы избегать послеоперационного облучения, руководствуясь лишь существующими канонами. Более того, стандартное облучение всего объёма молочной железы, возможно, необходимо дополнить прицельным облучением ложа опухоли (так называемым бустом). Если обратиться к результатам исследования EORTC 22881 [8], продемонстрировавшего преимущества дополнительного облучения ложа удалённой опухоли после органосохраняющей операции (снижение риска локального рецидива за 10 лет на 4%, $p < 0.0001$), мы вспомним, что данная закономерность наблюдалась во всех возрастных группах больных, но наиболее ярко проявлялась среди более молодых (до 50 лет). Последующий анализ по подгруппам Jones et al. 2009 года [9] показал, что именно молодые пациентки с опухолями высокой степени злокачественности и наличием ряда факторов риска более всего выигрывают от дополнительного облучения, а ведь чаще всего подобные клинические характеристики наблюдаются именно среди больных с тройным негативным подтипом рака молочной железы (Sioshansi et al., 2011, [10]).

Однако, расширяя показания к лучевой терапии, особенно в области грудной клетки, нельзя забывать о той чаще весов, которая одинаково может качнуться как в сторону улучшения результатов лечения, так и в сторону развития серьёзных лучевых осложнений, приводящих к тяжёлой инвалидизации пациента. В отношении риска осложнений после лучевой терапии рака молочной железы всегда было много споров. С одной стороны, даже чисто теоретически, облучение грудной клетки, особенно с левой стороны, чревато повреждением части сердечной мышцы, связанным, вероятно, с нарушением микроциркуляции в определённых её участках, попавших в поле облучения, и последующим развитием ишемии. С другой стороны, далеко не все крупные исследования обнаружили ощутимую разницу по частоте развития сердечных и других проблем между группами больных, получавших лучевую терапию или пролеченных без неё. В прошедшем 2013 году целая группа авторов из многих европейских центров вернулась к этой теме, опубликовав в *New England Journal of Medicine* очередной большой анализ, посвящённый

сердечно-сосудистым осложнениям (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, смерть от прогрессирующей ишемической болезни сердца), связанным с облучением [11].

В исследование было включено 2168 женщин, получавших лучевую терапию на область грудной клетки в период с 1958 по 2001 годы; из них у 963 пациенток впоследствии обнаружили вышеобозначенные сердечно-сосудистые заболевания, а остальные 1205 составили группу контроля. Сразу напрашивается вопрос: насколько целесообразно сравнивать последствия облучения грудной клетки, производимого в 1960х годах и в 2000х? Разные подходы, разные технологии, разная аппаратура... Вполне понятно, что качество лучевой терапии заметно отличалось, но авторы как раз и преследовали цель: оценить, насколько лучевая терапия способна повлиять на развитие сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от дозы, подведённой к сердечной мышце. Для каждой пациентки были определены средние дозы на всей сердечной мышце и на левой передней нисходящей коронарной артерии. Оказалось, что они варьировали в довольно широких пределах – от 0,03 до 27,72 Гр, составив в среднем 4,9 Гр. Риск серьёзных осложнений со стороны сердца (вплоть до риска смерти) возрастал линейно по мере увеличения дозы: на 7,4% на каждый «лишний» Грей, причем данная закономерность была отмечена для всех категорий пациенток, и тех, которые изначально имели сердечные заболевания, и тех, кто был абсолютно здоров.

Конечно, можно утверждать, что лучевая терапия изменилась кардинальным образом с тех пор, как первые пациентки из данного исследования начали получать лучевую терапию. Однако и поныне, в условиях широкого использования современных технологий облучения, не всегда удаётся полностью избежать облучения сердечной мышцы, и в среднем дозы на сердце варьируют от 1 до 5 Гр (12-14). Поэтому на радиотерапевта изначально ложится великая ответственность: найти тот баланс между желанием применить «заветные лучи» с целью улучшения отдалённых результатов лечения пациентки и реальным риском развития осложнений, способных привести даже к летальному исходу с течением времени. Следовательно, если у нас появятся достаточно убедительных данных за то, что часть пациенток может безопасно избежать облучения, то в ряде спорных ситуаций принимать решение будет значительно проще.

Однако сложных ситуаций, в частности, в отношении выбора объёма облучения всегда было предостаточно. Более всего копий было сломано по вопросу о необходимости какого-либо воздействия на парастермальную зону, и дискуссии эти продолжаются по сей день. По данным разных авторов, поражение цепочки внутренних грудных лимфоузлов варьирует в широких пределах от 3 (при N0) до чуть ли не 65% (при N+) в зависимости от размера первичной опухоли и её расположения в молочной железе. По данным Freedman, 2000, риск метастазирования в парастермальные лимфоузлы коррелирует со статусом регионарных лимфоузлов и раз-

мером первичной опухоли: при T3-4 и количестве поражённых подмышечных лимфоузлов свыше четырёх почти треть больных имеет метастазы в этой зоне [15].

Тем не менее, в мире согласия нет. Европейские и американские рекомендации предоставляют мультидисциплинарной команде практикующих онкологов право собственного выбора, который зачастую определяется национальными стандартами лечения, традициями конкретных центров или даже личными предпочтениями конкретного врача. Кроме того, в настоящее время существуют следующие представления по вопросу воздействия на лимфоузлы парастермальной зоны, обычно обозначаемые как evidence-based, как выводы доказательной медицины:

1. Проспективные рандомизированные исследования не выявили преимуществ в выживаемости при парастермальной лимфодиссекции

2. При проведении адъювантной химиотерапии риск рецидива, особенно изолированного, во внутригрудных лимфоузлах низок

3. Облучение парастермальных лимфоузлов, скорее всего, показано определённой категории больных с большим размером первичной опухоли (более 5 см), особенно с медиальной и внутренней локализацией опухоли и поражением подмышечных лимфоузлов, либо при подтверждении наличия метастазов в них после биопсии.

4. Облучение ассоциировано с повышенным риском пневмонитов и поздней кардиоваскулярной смертности.

Большие надежды возлагались научной общественностью и практикующими врачами на результаты исследования EORTC 22922/10925 о влиянии облучения медиальных надключичных лимфоузлов и парастермальных лимфоузлов на эффективность лечения; они ожидалась еще в 2011 году, но впервые были представлены лишь на конгрессе ECCO/ESMO/ESTRO в прошедшем 2013 году. Настолько долгожданной оказалась эта работа, имевшая целью наконец-то пролить свет на наиболее спорную проблему в радиотерапии рака молочной железы, что уже к концу этого же года появился и мета-анализ (Budach et al., [19]) включающий в себя оценку результатов трёх исследований по данному вопросу [16-18] с общим количеством пациенток свыше 7 тысяч. Основными критериями включения больных были: позитивные подмышечные лимфоузлы (все авторы), наличие факторов высокого риска рецидива даже при отсутствии поражения лимфоузлов [17] и медиальная/центральная локализация опухоли [16, 18]. Пациенткам облучали остаток молочной железы после органосохраняющего лечения (таких было большинство) либо грудную стенку и цепочку парастермальных и внутренних надключичных лимфоузлов в средней дозе 45-50 Гр. Лишь французское исследование отличалось большей избирательностью: облучение парастермальной зоны проводилось только пациенткам из экспериментальной группы в целях определения преимуществ подобного расширения облучаемых объёмов. Главной целью авторов стала общая выживаемость, дополнительно также оценивались

безрецидивная и выживаемость без отдалённых метастазов.

В результате все три исследования показали-таки преимущества в общей выживаемости за одним лишь исключением: во французском исследовании выигрыш в 3,3% за 10 лет не достиг статистической достоверности. Преимущество, представленные другими авторами, составили по 1,6% за 5 и 10 лет, оказавшись статистически достоверными... Несмотря на торжественное заключение авторов, что облучение парастермальных и медиальных надключичных лимфоузлов приводит к увеличению общей и безрецидивной выживаемости, а также выживаемости без метастазов, и порцию бурных и продолжительных аплодисментов после публичной презентации, возникло ощущение, что ожидаемое не осуществилось. Разница в 1,6%... В любой другой ситуации подобные результаты могли бы быть расценены как схожие, как «отсутствие существенных различий». Видимо, мировой научной общественности за прошедшие десятилетия ожиданий и споров слишком сильно хотелось некой определённости по данному вопросу, но, скорее всего, следует ждать еще большего количества дискуссий в отношении воздействия на парастермальную зону. Слишком неоднозначными оказались некоторые выводы долгожданного и наиболее многочисленного по количеству больных (4004 человека) исследования EORTC.

К примеру, проводя анализ по подгруппам, авторы не представили данных о зависимости результатов от размера первичной опухоли. Большинство пациенток имели опухоли, соответствующие pT1 (по 60% в каждой группе), а пропорция больных с pT3, у которых действительно можно было бы ожидать выигрыша от расширения объёмов облучения, была ничтожно мала (по 3%), поэтому этот вопрос пока остаётся без ответа.

Зато анализ по подгруппам в зависимости от степени вовлечённости в процесс регионарных лимфоузлов показал, что чем массивнее их поражение, тем меньшее влияние оказывает расширенное облучение лимфатических коллекторов на общую выживаемость: если при pN0 коэффициент Hazard Ratio составил 0,79, то при pN3 он уже был равен 1,00.

Анализ в зависимости от адъювантного системного лечения еще раз подтвердил уже упомянутый постулат о том, что проведение адъювантной химиотерапии в полном объёме снижает риск возникновения метастазов в парастермальных (да и в надключичных) лимфоузлах, следовательно, и облучение этой зоны оказывается совершенно необязательным (HR=1,05). Проведение расширенного облучения при отсутствии какого-либо лекарственного лечения несколько изменило ситуацию с общей выживаемостью (HR снизился до 0,91), а улучшение результатов после добавления гормонотерапии (HR=0,82) можно объяснить как относительной многочисленностью гормонопозитивных пациенток в популяции, так и весьма высокой эффективностью гормонотерапии у данной когорты больных. В целом, данных о молекулярных профилях опухо-

лей в исследовании EORTC 22922-10925, без сомнения, не хватает, это могло бы принести много важной и интересной информации, но работа начиналась еще в тот период, когда определение гормонального и HER2-neu статуса либо не проводилось вообще, либо не являлось рутинным.

Критические заметки уже начали появляться в адрес авторов исследования. Несмотря на оптимистичные выводы авторов упомянутых исследований и их мета-анализа в отношении увеличения общей выживаемости при отсутствии явных различий по частоте возникновения осложнений со стороны сердца и лёгких, мир, скорее всего, не поспешит начинать облучать эту рискованную зону большинству больных раком молочной железы при отсутствии веских доказательств вовлечения парастермальной группы в процесс. Более того, традиционное облучение тангенциальными полями молочной железы или грудной стенки отчасти затрагивает и внутренние грудные лимфоузлы, пусть не в полном объёме и без подведения полной терапевтической дозы (40 Гр и выше), но, вероятно, определённой части пациенток и этой сниженной дозы оказывается достаточно для профилактического воздействия на парастермальную зону. Маловероятно, что в ближайшие годы подходы к облучению парастермальных лимфоузлов изменятся кардинальным образом.

Без сомнения, представленные здесь данные по ряду актуальных вопросов послеоперационной лучевой терапии рака молочной железы – это только информация к размышлению, ибо потребуются еще немало времени, чтобы подтвердить (либо опровергнуть) существование персонализированных подходов к облучению при различных подтипах опухоли, согласиться с необходимостью облучения парастермальной зоны или решительно отказаться от этого. В любом случае, уникальность данной локализации опухоли всегда будет требовать от нас сугубо индивидуального подхода к составлению плана лечения каждой конкретной пациентки.

Литература

1. Kyndi, M., Overgaard, M., Nielson, M., Sorensen, F. B., Knudsen, H., and Overgaard, J. High local recurrence risk is not associated with large survival reduction after postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: a subgroup analysis of DBCG82 b&c. *Radiother. Oncol.* 2009;90: 74–79.
2. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al: Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy: Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med.* 1997; 337:949-955
3. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al: Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet.* 1999; 353:1641-1648
4. Kevin S. Hughes, Lauren A. Schnaper, Jennifer R. Bellon, et al. Lumpectomy Plus Tamoxifen With or Without Irradiation in Women Age 70 Years or Older With Early Breast Cancer: Long-Term Follow-

Up of CALGB 9343. *J Clin Oncol*, 2013 vol. 31 no. 19, 2382-2387

5. Pirollo KF, Tong YA, Villegas Z, Chen Y, Chang EH. *Oncogene transformed NIH 3T3 cells display radiation resistance levels indicative of a signal transduction pathway leading to the radiation-resistant phenotype. Radiat Res* 1993;135:234-3.

6. Pietras RJ, Poen JC, Gallardo D, Wongvipat PN, Lee HJ, Slamon DJ. *Monoclonal antibody to HER-2/neu receptor modulates repair of radiation-induced DNA damage and enhances radiosensitivity of human breast cancer cells overexpressing this oncogene. Cancer Res* 1999;59:1347-55

7. Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J, et al. *Increased risk of locoregional recurrence for women with T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy. J Clin Oncol* 29:2852-2858, 2011

8. Bartelink H., Horiot J. C., Poortmans P. M., et al. *Impact of higher radiation dose on local control and survival in breast conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. J. Clin. Oncol.* 2007;25, 1-10.

9. Jones, H. A., Antonini, N., Hart, A. A. M., et al. *Impact of pathologic characteristic on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost vs no boost trial. J. Clin. Oncol.* 2009;27, 4939-4947

10. Sioshansi S, Huber KE, Wazer DE. *The implications of breast cancer molecular phenotype for radiation oncology. Frontiers in oncology* 2011;1, art.12, 1-9.

11. Darby SC, Ewertz M, McGale P et al. *Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. N Engl J Med* 2013;368:987-98.

12. Gulybán A, Kovacs P, Sebestyén Z, et al. *Multisegmented tangential breast fields: a rational way to treat breast cancer. Strahlenther Onkol* 2008;184:262-9.

13. Aznar MC, Korreman S-S, Pedersen AN, Persson GF, Josipovic M, Specht L. *Evaluation of dose to cardiac structures during breast irradiation. Br J Radiol* 2011;84:743-6.

14. Taylor CW, Povall JM, McGale P, et al. *Cardiac dose from tangential breast cancer radiotherapy in the year 2006. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:501-7

15. Freedman GM, Fowble BL, Nicolaou N et al. *Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist? Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:805-814

16. Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, et al. *Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013, 86:860-866.

17. Whelan TJOI, Ackerman I, Chapman JW, et al: *NCIC-CTGMA.20: An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceed (Post-Meeting Edition)* 2011:29.

18. Poortmans PSH, Kirkove C, Budach V, et al. *Irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph nodes in stage I to III breast cancer: 10 years results of the EORTC radiation oncology and breast cancer groups phase III trial 22922/10925. EJC* 2013, 47(Suppl 2)

19. Budach et al. *Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer - a meta-analysis of randomized trials. Radiation Oncology* 2013, 8:267

ДВА НОВЫХ ПРЕПАРАТА БЫЛИ ОДОБРЕНЫ FDA

РАМУЦИРУМАБ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА

Агентство по контролю над качеством лекарственных препаратов и пищевых продуктов США (FDA) одобрило использование рекомбинантного моноклонального антитела, блокирующего рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2 типа (VEGFR2), - Рамуцирумаба, для лечения больных метастатическим раком желудка, которые имели прогрессирование болезни на предшествующей терапии фторпиримидинами или препаратами платины. Рамуцирумаб - первое зарегистрированное моноклональное антитело, блокирующее VEGFR2. До настоящего времени считалось, что блокирование данного рецептора антителами является проблематичным.

Основанием для одобрения стали результаты многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого исследования REGARD. 355 пациентов были распределены в группу Рамуцирумаба + поддерживающая терапия или в группу

Плацебо + поддерживающая терапия. Медиана общей выживаемости была лучше в группе больных, получавших антитело (5,2 мес. по сравнению с 3,8 мес. в группе плацебо, HR=0,78; P=0,047). Медиана выживаемости без прогрессирования также была достоверно лучше при назначении Рамуцирумаба (HR = 0,48, 95%ДИ = 0,38-0,62, P < 0,001).

Результаты другого исследования, в котором сравнивалась эффективность Рамуцирумаба в комбинации с паклитакселом с эффективностью только паклитаксела, также продемонстрировали достоверные преимущества в общей выживаемости при добавлении моноклонального антитела.

Препарат разработан компанией ImClone, которая затем была приобретена компанией Eli Lilly.

Источник: веб-сайты FDA, ImClone

СЕРИТИНИБ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ALK-ПОЗИТИВНОГО НМРЛ

FDA в ускоренном режиме одобрило новый ALK-ингибитор Серитиниб (Zykadia) для лечения больных распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с транслокацией ALK, ранее получавших лечение кризотинибом.

Серитиниб - четвертый препарат, который получает одобрение FDA «в ускоренном режиме». Окончательные выводы будут сделаны в конце августа 2014 года, когда будут проанализированы результаты всех исследований.

Основанием для настоящего решения FDA были позитивные предварительные результаты клинического исследования эффективности и безопасности Серитиниба, в которое были включены 163 пациента с метастатическим ALK-позитивным НМРЛ, ранее прогрессирующими на кризотинибе. Серитиниб назначался в дозе 750 мг перорально, 1 раз в день, ежедневно. Главным крите-

рием эффективности, повлиявшим на решение FDA, была частота объективных ответов на лечение препаратом, оцениваемая по критериям RECIST 1.0. Так, частота ответов составила 44% (95% ДИ 36-52). Медиана длительности ответа составила 7,1 месяцев. Наиболее частыми побочными явлениями были диарея, тошнота, рвота, боль в животе, а со стороны лабораторных показателей - повышение уровня печеночных ферментов, ферментов поджелудочной железы, а также уровня глюкозы. Кроме того, одобряя препарат для практического применения, FDA руководствовалось тем, что он является «орфанным» - группа больных, которым показан Серитиниб, крайне малочисленна.

Серитиниб разработан компанией Новартис.

Источник: веб-сайт FDA

В ТЕМУ

ЕСТЬ ЛИ СМЫСЛ ПРОДОЛЖАТЬ ЛЕЧЕНИЕ КРИЗОТИНИБОМ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ALK-ПОЗИТИВНЫМ НМРЛ, КОТОРЫЕ ИМЕЮТ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ БОЛЕЗНИ НА КРИЗОТИНИБЕ?

В настоящее время кризотиниб является единственным зарегистрированным препаратом для лечения метастатического ALK-позитивного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Несмотря на достижение объективного ответа более чем у половины пациентов, через определенное время развивается прогрессирование болезни. В исследовании, результаты которого были опубликованы в журнале *Annals of Oncology*, изучался вопрос, влияет ли продолжение ингибирования ALK кризотинибом после раз-

вития прогрессирования болезни на отдаленные результаты лечения, главным образом, на продолжительность жизни больных.

194 пациента с метастатическим ALK-позитивным НМРЛ, принимавшие участие в двух многоцентровых исследованиях (PROFILE 1001, PROFILE 1005) эффективности кризотиниба и прогрессирующие через некоторое время по критериям RECIST на нем, продолжили прием препарата > 3 недели. Авторы оценивали клинические характеристики и общую выживаемость больных, продолживших лечение

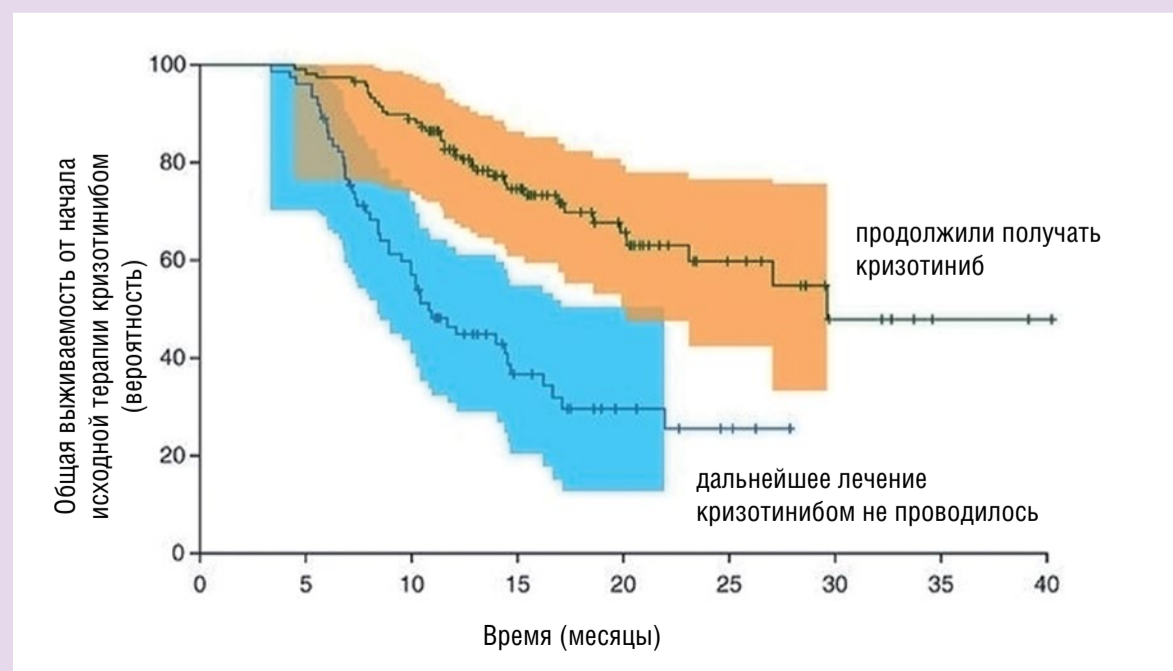
кризотинибом (62%), по сравнению с пациентами, которые не получали кризотиниб после прогрессирования (38%).

Группы были сопоставимы по основным прогностическим параметрам. Кроме того, частота объективных ответов на исходном лечении кризотинибом между группами достоверно не отличалась. Общий статус по шкале ECOG был одним из факторов, позволившим продолжить терапию. Так, у 65% больных с ECOG PS 0/1 и только у 29% больных с ECOG PS ≥ 2 лечение было продолжено.

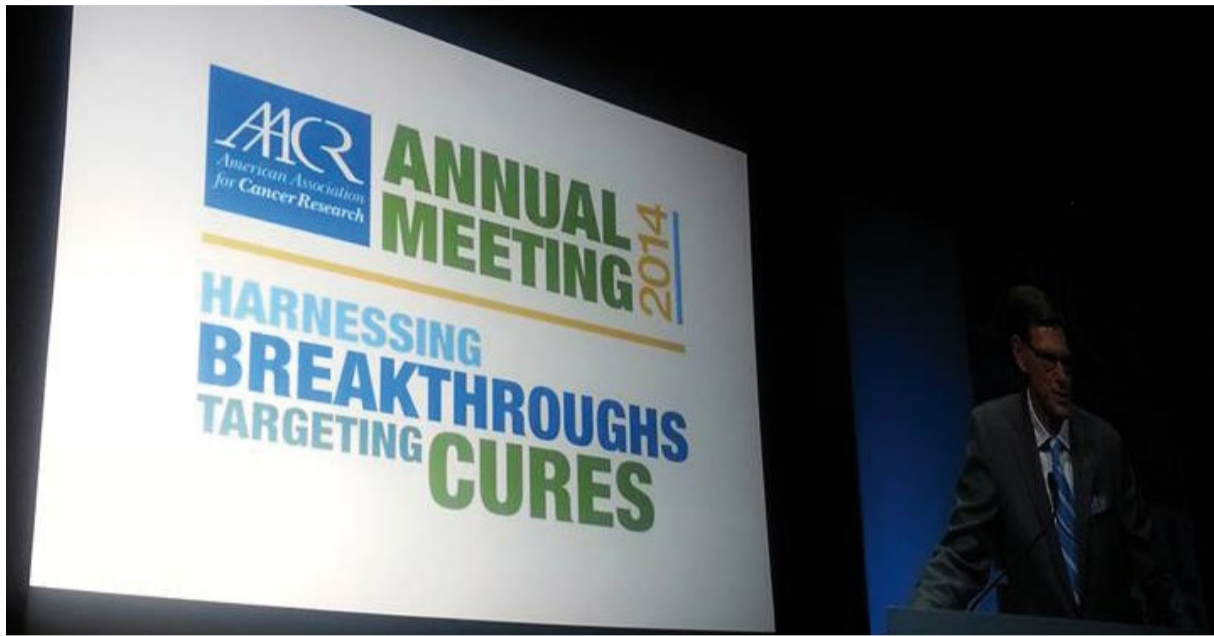
Медиана общей выживаемости (с момента прогрессирования на исходном лечении кризотинибом) составила 16,4 мес. в группе продолжения лечения препаратом и 3,9 мес. в группе больных, которым дальнейшее лечение не проводилось. Отличия были значимыми (HR=0,27, P < 0,0001). Медиана суммарной общей выживаемости от начала исходного лечения кризотинибом также была достоверно лучше в группе продолжения терапии кризотинибом (29,6 мес. по сравнению с 10,8 мес.; HR=0,30, P < 0,0001). В многофакторном анализе продолжение лечения кризотинибом после прогрессирования на кризотинибе оказалось независимым прогностическим фактором, влияющим на общую выживаемость (P < 0,0001).

Авторы делают вывод, что продолжение ингибирования ALK кризотинибом даже после прогрессирования на препарате может улучшить показатели продолжительности жизни больных метастатическим ALK-позитивным НМРЛ.

Источник: S.I. Ou et al. *Ann Oncol* (2014) 25 (2): 415-422.



ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ ОНКОЛОГИИ НА AACR-2014



Конгресс Американской Ассоциации по Изучению Рака (AACR) состоялся 5-9 апреля 2014 года в Сан-Диего (США).

AACR - Американская ассоциация, объединяющая специалистов, занимающихся фундаментальной онкологией и трансляционными исследованиями во всем мире. Ассоциация была создана в 1907 году 11 врачами, которых заинтересовал вопрос изучения рака. Сегодня AACR - это крупнейшее ведущее профессиональное сообщество. Например, 20% всех цитируемых в онкологии публикаций приходятся на журналы AACR, а в комитеты входят Нобелевские лауреаты.

Ежегодный Конгресс AACR - «аналог» конгресса ASCO в фундаментальной онкологии, и на нем можно определить, какие препараты в скором времени, возможно, появятся в клинической онкологии.

Новые направления таргетной терапии

Продолжается поиск новых мишеней таргетной терапии, заблокировав которые можно повлиять на развитие новообразования. Наибольшее количество сообщений на различных сессиях было посвящено двум направлениям:

1- ингибирование сигнальной трансдукции: от рецептора до внутриклеточных белков

2- таргетирование метаболизма опухолевой клетки.

Первое направление в свою очередь включает:

- поиск более селективных ингибиторов уже известных мишеней (первый из класса аллостерических ингибиторов RPT835, специфически блокирующий рецептор фактора роста фибробластов (ФРФР) 2 типа; моноклональное антитело BAY 1179470, блокирующее ФРФР 2 типа; моноклональное антитело BLU9931, блокирующее ФРФР 4 типа; FP-

1039/GSK3052230 - ловушки лигандов ФРФР; JNJ-42756493 - пан-ингибитор ФРФР 1-4 типов; волитиниб - высокоселективный ингибитор c-Met; HM61713 - высокоселективный ингибитор EGFR; моноклональное полностью человеческое анти-CTLA-4 антитело тремелимуаб; блокирование различных супрессорных звеньев иммунной системы и др.)

- создание новых таргетных препаратов, воздействующих на механизмы резистентности (например, конъюгат моноклонального антитела AMG595, направленного против мутантного рецептора EGFRvIII; ингибитор LY3009120, направленный против всех изоформ Raf в клетках с мутацией; JNJ-61186372 - биспецифическое моноклональное антитело, блокирующее EGFR и c-Met, при мутации в клетках HMPЛ; ингибитор ASP8273 при мутациях EGFR; ингибитор KL-ON113 при мутациях EGFR; биспецифическое антитело, блокирующее VEGF и Dll4; и др.)

- поиск принципиально новых мишеней и воздействие на них (например, селективный ингибитор GDC-0994, блокирующий ERK 1/2; ингибитор CGM097 против Mdm2 (супрессора P53); AZD9150 - ингибитор мРНК, кодирующей транскрипционный фактор STAT3; несколько ингибиторов PI3Ka; ин-

гибитор TAK1 (активирующая киназа трансформирующего фактора роста); ингибитор CGP57380, блокирующий MNK (ответственная за активацию транскрипции киназа); ингибиторы фосфодиэстеразы различных типов, в т.ч. ингибитор MCI-020 против PDE10 (фосфодиэстераза циклических нуклеотидов); блокирование цитохромов (например, CYP2W1); ингибитор тирозинкиназы Met; ингибиторы SEL24-B489, AZD1208, LGH447 против PIM киназы и др.)

- изучение комбинаций нескольких таргетных препаратов

(различные комбинации уже известных таргетных препаратов, главным образом, для преодоления перекрестной резистентности (например, при нескольких мутациях) или с целью синергизма (например, блокирование двух параллельных патогенетических путей или блокирование двух киназ в рамках одного патогенетического пути)

Второе направление, таргетирование метаболизма опухолевой клетки, включает воздействие на различные биосинтетические и биоэнергетические процессы обмена в опухолевых клетках (например, ингибитор CB-839 против глутаминазы; ингибитор RRx-001 против глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы; ингибитор ND-654 против ацетил-CoA карбоксилазы; и проч.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИНСПЕКЦИИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ FDA ЗА ПЕРИОД 1977-2009 Г.

Агентство по контролю над качеством лекарственных препаратов и пищевых продуктов (FDA) является основным контролирующим органом в США. К функциям FDA относится инспекция клинических исследований не только на территории Соединенных Штатов, но и в любых странах, где проходит международное клиническое исследование, по результатам которого планируется регистрация препарата на территории США.

В журнале Clinical Cancer Research были опубликованы результаты инспекций клинических исследователей FDA в период 1977-2009 годы. Всего Агентством было проведено 9.481 инспекция. 88% всех проверок касались "аудита по результатам исследования", т.е. были направлены на подтверж-

дение данных, полученных в исследовании. 12% инспекций проводились по конкретной причине. Число проверок ежегодно достоверно растет (P < 0,0001) и составляет в последние 10 лет в среднем 350 инспекций в год.

Только в 11,2% случаев при аудите и в 5% - при "проверке по причине" FDA не выявило никаких нарушений. В остальных исследованиях Агентство отметило нарушения различной степени тяжести. Более того, только в 31% исследованиях FDA сделало заключение "не требуется никаких действий". В 2/3 исследований Агентство предписало исследователям исправить нарушения (61,3%) или предприняло официальные действия (запрет и др.) (3,9%).

Самыми частыми нарушениями были:

- несоблюдение в точности про-

токола исследования (34%)

- проблемы с информированным согласием (28%)

- неточное ведение записей по исследованию (27%)

Таким образом, преобладающее число исследований имеет различные нарушения, которые могут повлиять на окончательные результаты. Задача регулирующих органов выявлять их и указывать исследователям на ошибки, подлежащие исправлению. К сожалению, оценить качество исследований, проходящих вне зоны контроля регуляторов (например, нерегистрационные и постмаркетинговые исследования), представляется трудным и, скорее, невозможным.

Источник: Sonia K Morgan-Linnell et al. Clinical Cancer Research, Published Online First April 15, 2014; doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3206

RUSSCO НАЧИНАЕТ СОТРУДНИЧЕСТВО С MASCC

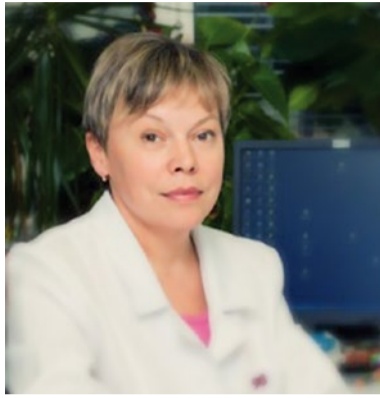
MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) - международная мультидисциплинарная ассоциация специалистов по поддерживающей терапии в онкологии, созданная в 1990 году и представленная в > 60 странах. Задачей ассоциации является развитие поддерживающей и сопроводительной терапии онкологических пациентов, проведение клинических исследований, создание рекомендаций.

Ассоциация разделена на несколько рабочих групп, таких как группа по антиэметикам, мукозитам, усталости, гемостазу и т.п. В группы входят известные ученые. Например, в группу по гериатрии входит известный в России проф. Matti Aapro. Координатором русскоязычной версии рекомендаций по антиэметической терапии MASCC является член Правления RUSSCO, д-р Снеговой Антон Владимирович (РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН). Он осуществляет взаимодействие между RUSSCO и MASCC.

Первым шагом в сотрудничестве будет проведение совместной сессии MASCC-RUSSCO по поддерживающей терапии на Российском онкологическом конгрессе 2014, на которую придет Президент MASCC, проф. Dorothy Keefe. Проф. Keefe - ведущий специалист в поддерживающей терапии, главный исследователь во многих клинических протоколах, Директор Онкологического центра Королевской клиники Аделаиды (Австралия).

Ежегодно MASCC проводит Международный симпозиум по сопроводительной терапии в онкологии, признанный самым лучшим в данной области. В 2014 году симпозиум состоится в Майами 26-28 июня. Регистрация открыта.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К АДЪЮВАНТНОЙ И НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА



М.В. Копп, И.А. Королева

Самарский областной клинический онкологический диспансер, Самара

Опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – это чрезвычайно разнородная группа опухолей, характеризующаяся различными морфологическими, генетическими характеристиками и различными подходами к лечению. Большая часть опухолей может быть удалена хирургически, но, как показывают результаты последующего наблюдения, даже в этом случае не менее половины, радикально прооперированных больных погибают через некоторое время от отдаленных метастазов. Это говорит о том, что в момент проведения радикальной операции у большого числа больных имеются не определяемые микрометастазы, а, следовательно, болезнь носит системный характер. Адьювантная терапия – это лекарственная терапия после проведения радикальной операции, направленная на уничтожение отдаленных микрометастазов с целью увеличения безрецидивной и общей выживаемости больных. Приспальное внимание онкологов к адьювантной терапии опухолей ЖКТ несомненно, и продиктовано оно желанием добиться увеличения безрецидивной выживаемости больных после проведения радикальной хирургической операции. Именно это период жизни онкологического больного можно приравнять к периоду временного «выздоровления», когда больной в течение значительного отрезка времени не нуждается ни в каком специальном лечении, ведет активный образ жизни и даже может вернуться к работе. С точки зрения общественной пользы именно адьювантная химиотерапия (ХТ) является наиболее значимой. В настоящее время продолжают исследования и поиск оптимальных режимов адьювантной ХТ опухолей ЖКТ. Основной принцип выбора режима для адьювантной терапии – его доказанная высокая эффективность при терапии метастазов.

Одновременно изучаются неоадьювантные режимы терапии, т.е. проводящиеся до хирургического этапа лечения. Задачи неоадьювантной ХТ – уменьшить размер опухоли, привести к частичной гибели опухолевых клеток (в идеале – к полной морфологической регрессии), выполнить операцию меньшего объема, чем была бы выполнена без неоадьювантной терапии.

В настоящее время на основе

рандомизированных клинических исследований с высоким уровнем доказательности сформулированы принципы выбора адьювантной и неоадьювантной ХТ опухолей ЖКТ.

Рак желудка и рак пищевода-желудочного перехода

При раке желудка (РЖ) и раке пищевода успех лечения зависит, прежде всего, от хирургического этапа. Роль адьювантной терапии, выбор оптимального режима остается темой дискуссии. В 2010 году были опубликованы данные мета-анализа, целью которого было ответить на вопрос, какова польза от адьювантной ХТ при резектабельном РЖ [1]. В данный мета-анализ были включены 17 исследований (3838 пациентов), медиана времени наблюдения составила 7 лет. Средний возраст больных составил 57,8 лет, мужчин было 66,3%, женщин 33,7%. Общее состояние больных было удовлетворительным, у 55% больных Performance status (PS) = 0. Распределение по стадиям было следующее: T1= 8%, T2= 39%, T3= 36%, T4= 15%, но авторы отмечают различия в системе стадирования в различных исследованиях и странах. У 64% больных была II стадия, у 21% - IIIa стадия и у 8% - IIIb стадия. Лимфодиссекция в объеме D2 была выполнена 74% больных. На момент проведения анализа умерли 1000 больных из 1924 в группе получавших адьювантную химиотерапию и 1067 больных из 1857 в группе получивших только хирургическое лечение. Продолжительность общей и безрецидивной выживаемости рассчитывалась от момента рандомизации. Были выделены 4 подгруппы в зависимости от вида химиотерапии: 1 подгруппа – монокимиотерапия, 2 подгруппа – полихимиотерапия, включающая 5-фторурацил (ФУ), митомидин и другие препараты, за исключением антрациклинов, 3 подгруппа – полихимиотерапия, включающая ФУ, митомидин и антрациклины, 4 подгруппа – другие режимы полихимиотерапии. Также был проведен анализ выживаемости в зависимости от возраста, стадии, PS, расы (азиаты и неазиаты). Было показано статистически значимое преимущество общей выживаемости (HR 0,82; 95% CI 0,76 - 0,90; P<0,001) при проведении любой адьювантной ХТ. Выигрыш пятилет-

ней общей выживаемости составил 5,8% (49,6% в группе только хирургического лечения и 55,3% в группе ХТ) при проведении любой адьювантной ХТ. Выигрыш десятилетней общей выживаемости составил 7,4% (37,5% и 44,9% соответственно). При этом не было выявлено различия в подгруппах в зависимости от вида адьювантной ХТ. Мета-анализ продемонстрировал также статистически значимое увеличение безрецидивной выживаемости (HR 0,82; 95% CI 0,75 - 0,90; P<0,001) при проведении любой адьювантной ХТ. Выигрыш пятилетней безрецидивной выживаемости составил 5,3% (с 48,7% до 54%). Анализ в подгруппах по возрасту, стадии, PS также показал преимущество адьювантной ХТ. Выживаемость пациентов азиатской расы была выше [1].

Большинство исследований, посвященных (РЖ), проводится в настоящее время в Восточной Азии, что логично, так как именно в странах Восточной Азии заболеваемость РЖ крайне высока. В настоящее время ведется поиск оптимальной адьювантной ХТ операбельного РЖ, которая позволит значительно повлиять на продолжительность безрецидивной выживаемости. В настоящее время в Японии при различных опухолях ЖКТ широко применяется пероральный фторпиримидин S1, включающий в себя тегафур, 5-хлоро-2,4-дигидропиримидин и основную кислоту. Следует отметить, что переносимость S1 у больных европеоидной расы значительно хуже, чем у монголоидов.

Рандомизированное исследование S. Sakuramoto было посвящено адьювантной терапии S-1 при операбельном РЖ. В 2001 – 2004 годах в данное исследование были включены 529 больных, которым после хирургического лечения РЖ с лимфодиссекцией D2 проводилась адьювантная терапия S-1, и 530 больных, получивших только хирургическое лечение. Общая выживаемость был достоверно выше в группе адьювантной ХТ (P=0,002). Трехлетняя выживаемость ставила 80,1% в группе S-1 и только 70,1% в группе хирургического лечения. Было показано значимое увеличение общей выживаемости в группе S-1 (HR 0,68; 95% CI 0,52 – 0,87; P=0,003). Нежелательные явления 3 - 4 степени в группе S1 были достаточно редки: анорексия -6%, тошнота 3,7%, диарея – 3,1% [2].

Другое большое исследование CLASSIC выполнялось в Китае, Корее и Тайване у больных раком желудка после гастрэктомии и лимфодиссекции D2 [3]. В этом исследовании, в которое было включено 1035 больных, в качестве адьювантной терапии использовали комбинацию CAPOX (оксалиплатин в дозе 130 мг/м² 1 день и капецитабин в дозе 1000 мг/м² внутрь 2 раза в день 1-14 дни, каждые 3 недели 8 курсов лечения). При среднем сроке наблюдения 34 месяца 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 59% в группе только хирургического лечения и 74% в группе адьювантной терапии (снижение относительного риска прогрессирования на 44%; HR=0,56; p<0,0001). Из нежелательных явлений 3-4 степени

наиболее часто наблюдалась нейтропения (22%), тромбоцитопения (8%), тошнота (8%) и рвота (8%). Частота развития сенсорной нейропатии 1-2 степени составила 10%, и лишь у 3 больных это осложнение достигло 3 степени выраженности. Все 8 курсов терапии получили 67% больных, однако почти все они потребовали снижения дозы. Токсичность была причиной прекращения терапии у 10% больных. Авторы данного исследования также сделали вывод о том, что проведение адьювантной терапии после гастрэктомии с лимфодиссекцией D2 уменьшает риск прогрессирования заболевания у больных РЖ [3].

Поскольку результаты терапии опухолей ЖКТ в азиатской и европейской популяциях заметно различаются, крайне интересным представляются результаты европейского исследования. В 2012 году были доложены результаты проведенного в Италии многоцентрового исследования ITACA-S (n=1106), в котором изучался интенсивный режим адьювантной терапии после радикального хирургического лечения РЖ [4]. Больные рандомизировались на два рукава. Больные рукава А получали исследуемый режим адьювантной терапии, который состоял из 4 последовательных циклов FOLFIRI, затем 3 цикла: доцетаксел 75 мг/м² в день 1 и цисплатин 75 мг/м² в день 1, продолжительность цикла 21 день. Больные рукава В получали лейковорин (ЛВ) 100 мг/м² в день 1 и 2, ФУ 400-600 мг/м² в день 1 и 2, продолжительность цикла 14 дней всего 9 циклов. В исследовании были проанализированы результаты лечения 1100 больных (562 в рукаве А и 538 в рукаве В), медиана наблюдения составила 49 месяцев, на момент проведения анализа прогрессирование или смерть наступили у 538 больных. При этом не было выявлено различия в безрецидивной выживаемости (HR = 0,98; 95% CI 0,83 – 1,16; P = 0,83). Был сделан вывод, что применение более интенсивного режима не улучшает безрецидивную и общую выживаемость по сравнению с режимом ФУ/ЛВ [4].

Проведение адьювантной ХТ при раке желудка увеличивает выживаемость, но выигрыш в пятилетней выживаемости не превышает 5-10%, риск смерти снижается на 20%. Эффективность адьювантной ХТ выше при более ранних стадиях рака желудка. В Европе ни один режим полихимиотерапии не показал преимущества перед монокимиотерапией. Добавление препаратов платины, антрациклинов или таксанов к ФУ не привело к улучшению результатов в европейских исследованиях.

В реальной жизни большое число больных оказываются слишком слабыми для назначения им адьювантной ХТ, медленно восстанавливаются после хирургического лечения, отмечается целый ряд проблем с дефицитом веса пациентов и нормализацией их питания. По различным данным число таких больных, которым адьювантная ХТ не будет назначена, может достигать 30 - 50%. Эти же медицинские проблемы приводят к тому, что при проведении адьюван-

ной терапии у больных РЖ высокая частота редукции доз препаратов, откладывания введения, досрочного завершения терапии. Все это приводит к повышенному интересу к периперационной или неоадьювантной терапии при РЖ, особенно при инфилтративных формах.

В настоящее время доступны результаты трех европейских исследований, посвященных периперационной ХТ. В исследовании MAGIC было включено 503 больных резектабельным РЖ и пищевода-желудочного перехода. Больные рандомизировали в две группы: периперационная ХТ или только хирургическое лечение. Больные получали 3 предоперационных и 3 послеоперационных цикла ХТ (эпирубин, цисплатин и инфузия ФУ). Резекция R0 была выполнена у 69% больных группы ХТ и 66% больных группы только хирургии. Существенно то, что 86% больных получили предоперационную ХТ, только 55% больных начали получать послеоперационную ХТ и лишь 42% полностью получили все 6 циклов ХТ. Общая 5-летняя выживаемость была значительно выше в группе ХТ: 36% против 23%. Различия в группах в послеоперационной летальности не было [5].

В Французское проспективное рандомизированное исследование были включены 224 больных раком желудка или пищевода-желудочного перехода. Пациенты получали либо периперационную химиотерапию (n=113) или только хирургическое лечение (n=113). До операции больные получали 2 цикла ФУ+цисплатин, а после операции при подтверждении ответа на терапию им проводили еще 4 таких же цикла. 87% больных получили полностью предоперационный этап ХТ и лишь 48% полностью получили все циклы ХТ. Общая пятилетняя выживаемость и безрецидивная выживаемость были статистически значимо выше в группе периперационной ХТ (38% против 24% и 34% против 21% соответственно) [6].

В исследовании EORTC было рандомизировано 144 больных РЖ или пищевода-желудочного перехода. Группа неоадьювантной химиотерапии получила 3 предоперационных цикла (цисплатин, ФУ, ЛВ). Была выявлена большая частота резекции R0 (82% против 67%) в группе неоадьювантной ХТ, но различия в общей выживаемости не было [7].

Неоадьювантная химиотерапия лучше переносится пациентами, чем послеоперационная. В 2 исследованиях было показано, что 90% больных смогли пройти предоперационный этап ХТ по сравнению с 50-70% пациентов, которые получили послеоперационную ХТ. Неоадьювантная терапия увеличила частоту R0 резекции, не повлияла на послеоперационную летальность, значимо увеличила 5-летнюю выживаемость. Несмотря на эти данные реальная стратегия при РЖ и раке пищевода-желудочного перехода в различных странах в настоящее время различна. В США используется послеоперационная химиотерапия при III стадии, во Франции и Великобритании используется периперационная хими-

отерапия при II и III стадиях, в Азии адъювантное назначение S1 является стандартом.

Рак ободочной кишки

Адъювантная ХТ при раке толстой кишки начала применяться с 1990 года, когда были опубликованы результаты исследования С. Moertel et al., позволившие рекомендовать в США комбинацию ФУ+левамизол в качестве стандартной адъювантной терапии больных раком ободочной кишки с регионарными метастазами [8]. В это рандомизированное исследование было включено 929 радикально прооперированных больных с III стадией рака ободочной кишки. Больные рандомизировались в три группы. При этом больные в 1-й группе после операции получали левамизол, во 2-й группе – ФУ + левамизол и в 3-й контрольной группе больные не получали адъювантного лечения. Частота рецидивов составила соответственно 48%, 34% и 49%, 3-летняя выживаемость – 57%, 71% и 58%. Частота рецидивов при применении ФУ была статистически значимо ниже ($P=0,0001$), а 3-летняя выживаемость статистически значимо выше ($P=0,0064$) [8]. Позднее было показано, что добавление к ФУ фоллиевой кислоты (лейковорина) увеличивает его эффективность, воздействуя на метаболизм пириимидинов, потенцируя способность ФУ ингибировать активность фермента тимидилат синтетазы. В клиническом исследовании было показано, что у больных раком ободочной кишки адъювантная ХТ в режиме Мейо (ФУ 370-400 мг/м² 1-5 дни, интервал 4 недели) в комбинации с высокой дозой ЛВ (200 мг/м² 1-5 дни) 6 циклов с интервалом 4 недели достоверно увеличивает безрецидивную выживаемость по сравнению с только операцией при стадии Dukes B и C [9]. С 1995 года комбинация ФУ/ЛВ стала стандартной для адъювантной терапии рака ободочной кишки III стадии. В последующем было продемонстрирована лучшая переносимость инфузий ФУ/ЛВ 1 раз в 2 недели, чем ежемесячный режим Мейо, различие было статистически достоверным ($P<0,002$), при этом различия в общей выживаемости не было выявлено [10]. Таким образом, до 2003 года стандартным режимом для адъювантной ХТ рака ободочной кишки III стадии являлись различные комбинации ФУ и ЛВ.

В 2003 году были доложены результаты исследования MOSAIC, которые показали, что добавление оксалиплатина к ФУ улучшает результаты адъювантной ХТ [11]. В исследование было включено 2246 больных с II или III стадией рака ободочной кишки. Больные получали адъювантно в течение 6 месяцев режим FOLFOX4 или такой же режим без оксалиплатина. Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила в группе оксалиплатина 78,2% (95% CI 75,6 – 80,7), а в группе ФУ – 72,9% (95% CI 70,2 – 75,7). Преимущество режима FOLFOX4 было статистически достоверным ($P=0,002$) [11].

С появлением перорального фторпириимидина капецитабина было проведено исследование XELOXA, в которое было включено 1886 больных, которые получали либо 8 циклов XELOX либо стандартный режим ФУ/ЛВ [12,13,14]. В исследовании XELOXA было продемонстрировано увеличение трехлетней безреци-

дивной выживаемости до 70,9% при использовании режима XELOX по сравнению с ФУ/ЛВ (66,5%) при раке ободочной кишки III стадии (HR 0,80; 95% CI 0,69 – 0,93; $P=0,0045$). Значимого различия в общей 3-х и 5-летней выживаемости выявлено не было [13,14].

К сожалению, иринотекан, показавший высокую эффективность при метастатическом колоректальном раке (KPP), не оправдал надежд исследователей при адъювантной терапии. В исследовании CALGB 89803 было включено 1264 больных с III стадией рака ободочной кишки. Больные получали либо инфузию ФУ/ЛВ/иринотекан, либо болус ФУ/ЛВ. Добавление иринотекана не привело к выигрышу ни в безрецидивной выживаемости ($P=0,85$), ни в общей выживаемости ($P=0,74$) [15]. В клинических исследованиях ACCORD-2 ($n=400$), PETACC-3/V307 ($n=2094$) пациенты с III стадией рака ободочной кишки получали адъювантно либо инфузию ФУ, либо инфузию ФУ и иринотекан. Не было выявлено различия в 3-летней безрецидивной выживаемости, она составила 51% против 60% (HR 1,19; $P < 0,22$) в исследовании ACCORD2 [16] и 63% против 61% (HR 0,90; $P = 0,106$) в исследовании PETACC-3/V307 [17].

Идея усиления адъювантной химиотерапии таргетным препаратом бевацизумабом была также продиктована его высокой эффективностью при метастатическом KPP. Несомненно, в 2012 все онкологи с нетерпением ждали итогов результатов клинического исследования AVANT [18]. Задачей исследования AVANT было оценить эффективность комбинации бевацизумаба и оксалиплатин-содержащей химиотерапии в адъювантном режиме у пациентов с операбельным раком ободочной кишки III стадии или II стадии при высоком риске рецидива. Ожидалось, что бевацизумаб даст преимущество в адъювантном режиме больным группы высокого риска. 3451 пациент из 330 центров 34 стран был включен в рандомизированное открытое исследование 3 фазы. Хирургическое вмешательство выполнялось не позднее 4-8 недель до дня рандомизации. В соотношении 1:1:1 больные были распределены в 3 группы: FOLFOX4 (оксалиплатин 85 мг/м², лейковорин 200 мг/м², 5-фторурацил 400 мг/м² болусно плюс 600 мг/м² 22-часовая продолжительная инфузия в 1-й день; лейковорин 200 мг/м², 5-фторурацил 400 мг/м² болусно плюс 600 мг/м² 22-часовая продолжительная инфузия во 2-й день) каждые 2 недели, 12 циклов; бевацизумаб 5 мг/кг плюс FOLFOX4 (каждые 2 недели, 12 циклов) с последующим назначением монотерапии бевацизумабом 7,5 мг/кг каждые 3 недели (8 циклов за 24 недели); бевацизумаб 7,5 мг/кг плюс XELOX (оксалиплатин 130 мг/м² день 1-й каждые 2 недели плюс капецитабин 1000 мг/м² дважды в день, дни 1-15 – 8 циклов) с последующим назначением монотерапии бевацизумабом 7,5 мг/кг каждые 3 недели (8 циклов за 24 недели). Первичной конечной точкой была безрецидивная выживаемость, у пациентов с III стадией. В исследование было включено 2867 больных с III стадией KPP, из которых 955 получили режим FOLFOX4, 960 – бевацизумаб и FOLFOX4, 952 – бевацизумаб и XELOX. При медиане наблюдения 48 месяцев 237 (25%) больных из 1 группы, 280 (29%) – из 2 группы и

253 (27%) – из 3 группы имели прогрессирование болезни, развитие новой опухоли или умерли. Различия в безрецидивной выживаемости не было выявлено ни в одной группе: FOLFOX4 против бевацизумаб-FOLFOX4 (HR 1,17; 95% CI 0,98 – 1,39; $p=0,07$), бевацизумаб-XELOX против FOLFOX4 (HR 1,07; 95% CI 0,90 – 1,28; $p=0,44$). При минимальной медиане наблюдения 60 месяцев различия были недостоверны и для общей выживаемости: FOLFOX4 против бевацизумаб-FOLFOX4 – (HR 1,27; 95%CI 1,03 – 1,57; $p=0,02$), бевацизумаб-XELOX против FOLFOX4 (HR 1,15; 95% CI 0,93 – 1,42; $p=0,21$). Таким образом, можно сделать вывод, что добавление бевацизумаба в адъювантном режиме не увеличивает безрецидивную выживаемость больных раком ободочной кишки III стадии [18]. Данные по общей выживаемости свидетельствуют о некотором положительном влиянии бевацизумаба. Применение бевацизумаба в адъювантной терапии KPP было признано нецелесообразным.

Другой высоко эффективной при метастатическом KPP таргетный препарат цетуксимаб был изучен в адъювантной терапии KPP в сочетании с FOLFOX при диком типе KRAS в клиническом исследовании NO147. Добавление цетуксимаба к 12 циклам FOLFOX6 не привело к выигрышу в общей и безрецидивной выживаемости [19, 20]. Трехлетняя безрецидивная выживаемость была равной при FOLFOX и FOLFOX+цетуксимаб составила 75,8% против 72,3%. Применение цетуксимаба в адъювантной терапии KPP также было признано нецелесообразным.

В 2012 году было опубликовано руководство ESMO (Consensus Guideline) по лечению колоректального рака (KPP) [21]. Эта большая работа группы европейских экспертов крайне важна, так как в ней подробно отражены различные аспекты диагностики и лечения KPP, в том числе адъювантная и неоадъювантная химиотерапия. В руководстве сформулированы алгоритмы лечения при различных клинических ситуациях. После выполнения радикальной операции по поводу рака толстой кишки проведение адъювантной химиотерапии снижает риск смерти на 3-5% при II стадии при применении ФУ и на 15-20% при III стадии при применении комбинации ФУ и оксалиплатина.

Адъювантная химиотерапия при III стадии KPP должна быть назначена всем больным, не имеющим противопоказаний.

Адъювантная химиотерапия при II стадии рака ободочной кишки должна назначаться только больным группы высокого риска при наличии следующих факторов риска: проведено гистологическое исследование менее 12 лимфатических узлов, низкодифференцированная опухоль, инвазия опухоли в сосуды или брюшину, pT4, непроходимость или перфорация опухоли. Больные с II стадией рака ободочной кишки группы высокого риска должны получать как минимум режим ФУ/ЛВ.

Наиболее активными комбинациями при III стадии признаны FOLFOX и XELOX. В случае развития нейротоксичности после нескольких циклов целесообразно отменить оксалиплатин и продолжить ФУ/ЛВ или капецитабин. Инфузия ФУ предпочтительнее, чем болусное введе-

ние. Капецитабин равноэффективен инфузии ФУ. Пациентам старше 70 лет целесообразна терапия ФУ/ЛВ. Продолжительность адъювантной химиотерапии 6 месяцев [10].

Рассматривая возможности неоадъювантной химиотерапии наиболее интересным представляется подход к лечению больных, у которых синхронно выявлены первичная опухоль толстой кишки и отдаленные метастазы в легкие и/или печень [21]. В данной ситуации оптимальным является проведение хирургического лечения R0 в сочетании с лекарственной терапией. Для определения тактики больных относят к одной из 4 групп. Группа 0 – это больные, для которых возможна резекция R0 метастатических очагов в легких или печени. Для этих пациентов рекомендуется периоперационная химиотерапия (3 месяца предоперационной и 3 месяца послеоперационной химиотерапии FOLFOX). Альтернативно может хирургическое удаление первичной опухоли и метастазов, затем 6 месяцев адъювантной химиотерапии FOLFOX. Группа 1 – больные с потенциально резектабельными метастазами после проведения химиотерапии. Для этих больных должно быть выбрано максимально активное индукционное лекарственное лечение. Если метастазы станут резектабельными, следует выполнить хирургическое удаление первичной опухоли и метастазов, после операции следует продолжить химиотерапию в том же режиме, в общей сложности 6 месяцев (включая предоперационную терапию). Если метастазы не стали резектабельными, то продолжение или прекращение химиотерапии зависит от выраженности ответа на терапию. Для больных группы 2 и 3 (нерезектабельные метастазы) рекомендуется паллиативные хирургические вмешательства, абляция, химиотерапия. В случае выраженных симптомов первичной опухоли вначале может быть проведено какое либо вмешательство (стенг, стома) или резекция опухоли, а затем химиотерапия [21].

Представляется, что в обозримом будущем нас ждет изменение подходов к назначению адъювантной химиотерапии на основе генетических свойств опухоли. Крайне интересной и актуальной представляется работа I.Simon et al. [22]. Авторами разработана новая генетическая классификация колоректального рака (KPP), позволяющая прогнозировать течение заболевания и ответ на адъювантную терапию. Выделение молекулярных подтипов стало уже обычной практикой для рака молочной железы. Для KPP выделение молекулярных подтипов является новой вехой в понимании процессов регуляции опухоли и возможностей лекарственного воздействия на нее. В данном исследовании был проведен генетический анализ образцов опухоли 188 больных KPP (стадии I-IV), при этом были выделены 3 генетических подтипа. Авторы считают, что тремя основными биологическими критериями подтипов являются: эпителиально-мезенхимальный переход (признак более агрессивной опухоли), дефект коррекции неспаренных оснований ДНК (mismatch repair) и, как результат этого дефекта, высокая частота мутаций, ассоциированная с микросателлитной нестабильностью (молекулярно-генетический феномен, открытый в 1993 г. M.Perucci и отражающий дефект mismatch repair

и скорость пролиферации клеток). Вторым был проведен так называемый этап валидации данных, в котором результаты генетического анализа образцов опухоли 543 больных KPP II и III стадии коррелировались с клиническими данными, мутационным статусом (BRAF, KRAS, PIK3CA) и ответом на терапию. На основании данного исследования были выделены 3 молекулярных подтипа KPP: А-тип, В-тип и С-тип. При этом 21,5% проанализированных образцов принадлежали к подтипу А, 62% образцов – к подтипу В и 16,5% – к подтипу С.

А-тип (эпителиальный фенотип, deficient epithelial) KPP имеет изначально благоприятный прогноз, больные могут получить некоторую пользу от адъювантной химиотерапии. В-тип (пролиферирующий эпителиальный фенотип) KPP имеет несколько худший прогноз, опухоль потенциально чувствительна к химиотерапии, больные получают пользу от адъювантной химиотерапии. С-тип (мезенхимальный фенотип) KPP – опухоль с изначально неблагоприятным прогнозом, резистентна к химиотерапии, польза от проведения адъювантной терапии минимальна, для этого подтипа таргетная терапия, видимо, будет более предпочтительна. Для А-типа и С-типа характерна высокая частота мутаций.

Дальнейшие научные изыскания в этой области могут дать в руки онкологов механизм индивидуализации терапии больных KPP.

Рак прямой кишки (РПК)

Говоря об неоадъювантной и адъювантной химиотерапии РПК необходимо остановиться на химиолучевой терапии, которая в настоящее время является общепринятой при лечении прямой кишки T3-4b и/или N+ [21].

Предоперационная лучевая терапия при РПК обычно в одном из двух режимов: 5 x 5 Гр и затем операция не позднее через 2-3 дня после окончания лучевой терапии или длительный курс терапии до суммарной очаговой дозы 50,4 Гр за 25-28 фракций и последующей операцией через 4-8 недель после окончания лучевой терапии. Предоперационная лучевая терапия должна всегда комбинироваться с химиотерапией фторпириимидинами [21]. Предпочтительны режимы введения ФУ в виде длительных инфузий (ФУ 225 мг/м² в/в длительная инфузия в 1-5 дни каждой недели лучевой терапии или ФУ 1000 мг/м² в/в длительная инфузия в дни 1-5, в 1-ю и 5-ю недели лучевой терапии) или пероральное введение фторпириимидинов (капецитабин 800-825 мг/м² внутрь 2 раза в день 1-5 день каждой недели лучевой терапии).

Предоперационная химиолучевая терапия при РПК была изучена в клиническом исследовании III фазы NSABP R-04, при этом сравнивалась непосредственная эффективность четырех различных режимов ХТ, которые использовались одновременно с предоперационной лучевой терапией. В исследование было включено 1608 больных II или III клинической стадией РПК с потенциальной возможностью выполнения сфинктеросохраняющей операции, которым проводилась предоперационная ЛТ (СОД 45 Гр за 25 фракций в течение 5 недель + буст до 54-108 Гр фракционно за 3-6 дней) и 4 варианта ле-

карственной терапии: - длительная инфузия ФУ (225 мг/м² 5 дней в неделю); длительная инфузия ФУ (225 мг/м² 5 дней в неделю) + оксалиплатин (50 мг/м² 1 раз в неделю в течение 5 недель); капецитабин (по 825 мг/м² два раза в день 5 дней в неделю); капецитабин (по 825 мг/м² два раза в день 5 дней в неделю) + оксалиплатин (50 мг/м² еженедельно в течение 5 недель). Целями исследования была частота полных патоморфологически регрессий (pCR), выполнение сфинктеросохраняющих операций и уменьшение стадии по результатам изучения операционного материала. Проведено сравнение групп с ФУ против капецитабина и групп с оксалиплатином против режимов без оксалиплатина. Было показано, что эффективность капецитабина была эквивалентна длительной инфузии ФУ: частота pCR составила 22,2% и 18,8% соответственно (p=0.12), сфинктеросохраняющие операции выполнены 62,7% и 61,2% больных (p=0.59), стадия уменьшилась в 23,0% и 20,7% случаев (p=0.62) при сравнимой токсичности: диарея 3/4 степени регистрировалась в 10,8% и 11,2% наблюдений [23]. Преимуществом капецитабина при этом является его пероральная форма и возможность избежать использования центрального венозного катетера. Применение во время предоперационной терапии режимов, содержащих оксалиплатин, не показали преимуществ по сравнению с монотерапией ФУ.

В Германии в исследование III фазы CAO/ARO/AIO-04 было рандомизировано 1 236 пациентов с раком прямой кишки T3 -4 или N+ 12 см от ануса. В данном исследовании больные получали стандартную предоперационную химиолучевую терапию: 50,4 Гр + инфузия ФУ (1000 мг/м² в дни 1-5 в 1-ю и 5-ю недели лучевой терапии) или экспериментальную химиолучевую терапию: 50,4 Гр + инфузия ФУ (250 мг/м² в дни 1-14 и 22-35) и оксалиплатин (50 мг/м² в дни 1, 8, 22, 29). В послеоперационном периоде больные получали в группе фторурацила 4 цикла ФУ болус (500 мг/м² в дни 1-5), а в экспериментальной группе 8 циклов FOLFOX. В данном исследовании полный морфологический ответ был статистически значимо выше в группе получавшей оксалиплатин (17% против 13%, 95% CI 1,02-1,92; P = 0.038)[24].

Опубликованы результаты исследования интенсивной неоадьювантной химиотерапии рака прямой кишки без лучевой терапии. Режим FOLFOX-бевацизумаб позволил добиться полного морфологического ответа у 27% больных (8 из 29 больных). Несмотря на многообещающие данные данный вид терапии остается в настоящее время применимым только в клинических исследованиях [25].

Послеоперационная адьювантная химиолучевая терапия при раке прямой кишки проводится пациентам, которым была показана, но не была проведена предоперационная химиолучевая терапия. Адьювантная ХТ проводится в случае: выявления опухолевых клеток по линии резекции, при перфорации опухоли, p>T3b и/или N+). Химиотерапия проводится в течение 6 месяцев капецитабином или ФУ (струйно или в виде длительной инфузии). Оптимально время начала послеоперационной лучевой терапии – после 2 или 3 циклов химиотерапии, причем при хи-

миолучевой терапии рекомендуется применять только капецитабин или длительные инфузии ФУ. Проведение послеоперационной лучевой терапии без одновременного введения фторпиримидинов считается устаревшим. В том случае, если больной получил предоперационную химиолучевую терапию, число циклов адьювантной химиотерапии уменьшается на 2 [21].

Был проведен анализ результатов клинических исследований, в которые были включены суммарно 2795 больных раком прямой кишки, из которых 1572 получили адьювантную химиотерапию ФУ. В результате проведенного анализа было показано значительное увеличение общей выживаемости в группе больных получивших адьювантную химиотерапию ФУ. (P<0,001) [26]. Применение оксалиплатина в адьювантной терапии рака прямой кишки в настоящее время не является стандартом в Европе.

Выводы:

1. При раке желудка и пищеводно-желудочного перехода адьювантная ХТ увеличивает безрецидивную и общую выживаемость, независимо от режима терапии.

2. Периоперационная ХТ (неоадьювантная и адьювантная ХТ) при раке желудка позволяет увеличить число резекций R0, увеличить общую выживаемость. Большее число больных может перенести неоадьювантную ХТ по сравнению с адьювантной ХТ.

3. При раке ободочной кишки III стадии и II стадии высокого риска адьювантная ХТ должна назначаться всем пациентам, не имеющим противопоказаний. Наиболее эффективный режим FOLFOX. Может также быть использован режим ФУ/ЛВ. Продолжительность адьювантной ХТ – 6 месяцев.

4. Нецелесообразно назначение бевацизумаба и цетуксимаба с адьювантной целью при КРР.

5. Выделены молекулярно-генетические подтипы КРР, которые в будущем могут быть использованы как прогностические и предиктивные факторы.

6. При раке прямой кишки III стадии необходимо проведение предоперационной химиолучевой терапии (с ФУ или капецитабином), а после операции проведение адьювантной терапии (ФУ или капецитабин).

Литература:

1. GASTRIC “Global Advanced/Adjuvant stomach Tumor Research through International Collaboration” Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. JAMA. 2010 May 5;303(17):1729-1737.
 2. Sakuramoto S., Sasako M., Yamaguchi T., et al. Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer with S-1, an Oral Fluoropyrimidine. N Engl J Med 2007; 357:1810-1820.
 3. Bang Y.J., Kim Y.W., Yang H.K., et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomized controlled trial. Lancet 2012; 379: 315-321.
 4. Bajetta E., Floriani I., Bartolomeo M.D., et al. Intergroup Trial of Adjuvant Chemotherapy in Adenocarcinoma of the Stomach (ITACA-S) trial: Comparison of a sequential treatment with irinotecan

(CPT-11) plus 5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (LV) followed by docetaxel and cisplatin versus a 5-FU/LV regimen as postoperative treatment for radically resected gastric cancer. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr LBA4001).
 5. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P., Thompson J.N., Van de Velde C.J., Nicolson M. et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006; 355: 11–20.
 6. Boige, V. and Pignon, J.P. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE):FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. Proceedings of the ASCO 2007 Annual Meeting.
 7. Schuhmacher, C., Schlag, P., Lordick, F., Hohenberger, W., Heise, J. and Haag, C. Neoadjuvant chemotherapy versus surgery alone for locally advanced adenocarcinoma of the stomach and cardia: Randomized EORTC phase III trial #40954. In: Proceedings of the ASCO 2009 Annual Meeting.
 8. Moertel C. et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon cancer. New Engl J Medicine, 1990, 322:352-358
 9. O’Connell M.J. et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. J Clin Oncol 1997; 15:246.
 10. Andre T., Colin P., Louvet C., et al. Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. J Clin Oncol 2003; 21 (15): 2896-903.
 11. Andre T., Boni C., Mounedji-Boudiaf L. et al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer N Engl J Med 2004; 350:2343-2351.
 12. Haller D.G., Tabernero J., Maroun J., de Braud J., Price T., Van Cutsem E., et al. First efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine + oxaliplatin vs. bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (NO16968/XELOXA study). Eur J Cancer Supplements 2009; 7:4.
 13. Schmoll H. et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. J Clin Oncol 2007; 25:102
 14. Haller D.G., Tabernero J., Maroun J., de Braud F., Price T., Van Cutsem E., Hill M., Gilberg F., Rittweger K., Schmoll H.J. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. J Clin Oncol 2011, 29:1465-1471.
 15. Saltz L.B., Niedzwiecki D., Hollis D., Goldberg R.M., Hantel A., Thomas J.P., Fields A.L., et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. J Clin Oncol. 2007;25(23):3456-3461.
 16. Ychou M., Hohenberger W., Thezenas S., Navarro M., Maurel J., et al. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer. Ann Oncol. 2009;20(12):1964-1970.
 17. Van Cutsem E., Labianca R., Bodoky G., Barone C., Aranda E., Nordlinger B., Topham C., et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of

stage III colon cancer: PETACC-3. J Clin Oncol. 2009;27(19):3117-3125.
 18. de Gramont A. et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. The Lancet Oncology, 2012, Volume 13, Issue 12, Pages 1225-1233.
 19. Alberts S.R., Sargent D.J., Smyrk T.C. et al. Adjuvant mFOLFOX6 with or without cetuximab in KRAS wild-type patients with resected stage III colon cancer: results from NCCTG intergroup phase III trial NO147, Journal of Clinical Oncology, vol. 28, no. 18, supplement, article 959s, 2010, supplement; abstract CRA3507.
 20. Goldberg R.M., Sargent D.J., Thibodeau N., et al., Adjuvant mFOLFOX6 plus or minus cetuximab in patients with KRAS mutant resected stage III colon cancer: NCCTG intergroup phase III trial NO147. Journal of Clinical Oncology, vol. 28, no. 15, supplement, article 262s, 2010.
 21. Schmoll H.J., Van Cutsem E., Stein A., et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol. 2012 Oct; 23(10):2479-516.
 22. Simon I., Roepman P., Schlicker A., et al. Association of colorectal cancer intrinsic subtypes with prognosis, chemotherapy response, deficient mismatch repair, and epithelial to mesenchymal transition

(EMT). J Clin Oncol 30: 2012 (suppl 34; abstr 333).
 23. Roh M.S., Yothers G.A., O’Connell M.J., et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04. J Clin Oncol. 2011;29(suppl 15). Abstract 3503 and oral presentation at: American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; June 3-7, 2011; Chicago, IL.
 24. Rödel C., Liersch T., Becker H., et al.: Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 13 (7): 679-87, 2012.
 25. Schrag D., Weiser M.R., Goodman K.A., Reidy D.L., Cercek A., Gonen M., et al. Neoadjuvant FOLFOX-bev, without radiation, for locally advanced rectal cancer. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2010;28:3511.
 26. Valentini V., van Stiphout R.G., Lammering G., Gambacorta M.A., Barba M.C., et al. Nomograms for predicting local recurrence, distant metastases, and overall survival for patients with locally advanced rectal cancer on the basis of European randomized clinical trials. J Clin Oncol 2011; 29: 3163-3172.

ЗАЩИЩАЮТ ЛИ ПРЕПАРАТЫ КАЛЬЦИЯ И МАГНИЯ ОТ РАЗВИТИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ОКСАЛИПЛАТИНОМ? РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 3 ФАЗЫ N08CB/ALLIANCE.

Нейротоксичность является ограничивающим дозу побочным явлением оксалиплатина. Длительность этих симптомов, которые обычно купируются в промежутке между курсами, увеличивается в зависимости от суммарной дозы оксалиплатина. Функциональные нарушения являются возможными последствиями повреждения центральной и периферической нервной системы.

Внутривенное введение препаратов кальция и магния часто используется с целью профилактики развития периферической нейропатии. Однако данных крупных исследований эффективности кальция и магния было не много. В рандомизированном исследовании N08CB/Alliance, результаты которого были опубликованы в журнале JCO, изучалась эффективность препаратов кальция/магния, у пациентов с колоректальным раком, получавших адьювантную терапию по схеме FOLFOX (5-ФУ, лейковорин, оксалиплатин).

353 больных были рандомизированы в группы внутривенного введения кальция/магния до и после оксалиплатина (группа 1), внутривенного введения кальция/магния

до - и плацебо после оксалиплатина (группа 2) или в группу плацебо до и после оксалиплатина (группа 3).

Первичной конечной точкой было влияние на развитие периферической нейропатии (AUC), измеряемой по шкале EORTC QLQ-CIPN20. Также нейропатия оценивалась по шкале NCI CTCAE.

Достоверных статистических отличий в появлении периферической нейропатии между группами отмечено не было (P = 0.727 и P = 0.292 при сравнении групп 1, 2 с группой 3) при использовании шкалы EORTC QLQ-CIPN20. Также не было достоверных отличий между группами при использовании критериев CTCAE (P = 0.338 при сравнении всех трех групп). Частота развития периферической нейропатии в группах 1, 2, 3 составила 43%, 46%, 45% соответственно.

Авторы делают вывод, что внутривенное введение препаратов кальция и магния не защищает от развития оксалиплатин-индуцированной периферической нейропатии.

Источник: Charles L. Loprinzi et al. JCO April 1, 2014 vol. 32 no. 10 997-1005

Газета Общества онкологов-химиотерапевтов

Адрес редакции: 123317 Москва, Пресненская набережная, дом 12 Москва-Сити, башня «Федерация», 27 этаж, офис 13 email: subscribe@rosoncweb.ru

Издается 1 раз в месяц. Выпуск 4.2014 – тираж 2000 экз. Заказ 3500.

Распространяется бесплатно.

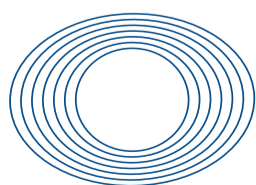
При перепечатке материалов необходимо получить разрешение редакции.

11-13
ноября 2014

Москва,
Конгресс-Центр ЦМТ

РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

- ▶ Прием заявок на лекции/доклады - до 15 мая 2014
- ▶ Прием тезисов устных, постерных докладов - до 1 сентября 2014
- ▶ Прием заявок на Всероссийский конкурс молодых ученых - до 1 сентября 2014
- ▶ Бесплатная регистрация - до 15 сентября 2014



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



RUSSCO
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ



АССОЦИАЦИЯ
ОНКОЛОГОВ РОССИИ

www.rosoncoweb.ru