



RUSSCO

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Официальная газета общества | Выпуск 1 • 2015

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



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

КОНФЕРЕНЦИЯ «РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ» В САН-АНТОНИО: САМЫЕ ИНТЕРЕСНЫЕ СОБЫТИЯ

На прошедшем в Сан-Антонио очередном конгрессе, посвященном диагностике и лечению рака молочной железы, были сообщены результаты нескольких важных исследований, которые могут повлиять на нашу клиническую практику.

Исследование FACT: фульвестрант в первой линии гормонотерапии больных метастатическим раком молочной железы

Фульвестрант – препарат, деградирующий рецепторы эстрогенов в клетке опухоли молочной железы, в течение долгого времени использовался в клинической практике в дозе 250 мг в/м каждые 4 недели для проведения гормонотерапии больных метастатическим раком молочной железы в постменопаузе. В этой дозе фульвестрант по данным рандомизированных исследований показал равную эффективность с тамоксифеном в первой линии гормонотерапии и с ингибиторами ароматазы во второй линии. С уче-

том большей стоимости препарата фульвестрант, как правило, использовался в третьей линии. Проведенные фармакокинетические исследования показали, что возможной причиной недостаточной эффективности препарата является использование его в дозе 250 мг. Было предложено увеличить дозу лекарства до 500 мг каждые 28 дней с первоначальным введением препарата каждые 2 недели для создания стабильной максимальной концентрации в крови. В этой дозе фульвестрант был использован при проведении рандомизированного исследования CONFIRM, в котором сравнивали его эффективность с дозировкой 250 мг каждые 4 недели при проведении второй линии гормонотерапии у больных метастатическим раком молочной железы в постменопаузе [1]. В этом исследовании было показано преимущество дозы в 500 мг по

вождалось увеличением медианы времени до прогрессирования с 13,1 мес. до 23,4 мес. (HR=0,66) и медианы общей продолжительности жизни с 48,1 мес. до 54,1 мес. (HR=0,70 p=0,041). Подгрупповой анализ выявил преимущество фульвестранта во всех анализируемых группах. Токсичность терапии была сопоставима в обеих группах. В этом исследовании удивляет существенное увеличение времени до прогрессирования и общей продолжительности жизни на фоне лечения фульвестрантом, что послужило основанием для проведения в настоящее время рандомизированного исследования III фазы по сравнению фульвестранта и анастрозола при проведении первой линии гормонотерапии рака молочной железы. Позитивный результат этого исследования откроет двери для использования фульвестранта в качестве первой линии гормонотерапии у метастатических больных.

Новый биомаркер у больных HER2+ позитивным раком молочной железы

Интригующие данные были получены при анализе результатов адьювантной терапии с включением трастузумаба у больных операбельным HER2 раком молочной железы в зависимости от содержания инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (tumor infiltrating lymphocytes - TILs). Известно, что наличие в опухоли TILs является косвенным свидетельством активного противоопухолевого иммунитета и сочетается с улучшением прогноза у больных операбельным раком молочной железы. Авторы проанализировали 925 больных, получавших лечение в рамках протокола N9831, который предусматривал назначение больным HER2 операбельным раком молочной железы химиотерапии (АС х 4, паклитаксел х 4) только или химиотерапии в сочетании с трастузумабом в течение года. Ранее было показано, что назначение трастузумаба уменьшает относительный риск смерти от рака молочной железы на 37% [3]. Анализируемые больные, половина из которых

продолжение на стр. 3

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ И КОМБИНАЦИИ ВХОДЯТ В ПРАКТИКУ ОНКОЛОГА

В 2014 году Агентство по контролю над качеством лекарственных препаратов и пищевых продуктов США (FDA) одобрило ряд лекарственных препаратов по различным показаниям в онкологии и гематологии, кото-

рые уже стали доступными для назначения в практической онкологии. В скором будущем, возможно, эти препараты будут одобрены для использования на территории России.

Дата одобрения	Препарат	Показание
22 декабря	Ниволумаб	Метастатическая меланома, после предшествующей терапии ипилимумабом и/или ингибиторами BRAF (ускоренное одобрение).
19 декабря	Олапариб	Распространенный рак яичников с мутацией BRCA, рефрактерный к трем и более линиям химиотерапии.
16 декабря	Ланреотид	Нерезектабельные или распространенные гастроэнтеропанкреатические нейроэндокринные опухоли.
12 декабря	Рамуцирумаб	В комбинации с доцетакселом для лечения больных метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), прогрессирующих на платиносодержащей химиотерапии.
14 ноября	Бевацизумаб	В комбинации с паклитакселом, пегилированным липосомальным доксорубицином или топотеканом для лечения пациентов с платинорезистентным эпителиальным раком яичников, фаллопиевых труб или первичным перитонеальным раком.
5 ноября	Рамуцирумаб	В комбинации с паклитакселом для лечения больных распространенным раком желудка или гастроэзофагеального соединения.
20 октября	Нетупитант	В комбинации палонсетроном для лечения тошноты и рвоты у онкологических пациентов, получающих зметогенную химиотерапию.
11 сентября	Энзалутамид	Кастрационно-резистентный рак предстательной железы, отсутствие предшествующей химиотерапии.
4 сентября	Пембролизумаб	Метастатическая меланома, после предшествующей терапии ипилимумабом и/или ингибиторами BRAF (ускоренное одобрение).
14 августа	Бевацизумаб	В комбинации с паклитакселом, цисплатином или паклитакселом и топотеканом для лечения пациентов с распространенным и метастатическим раком шейки матки.
30 мая	Панитумумаб	В комбинации с режимом FOLFOX (фторурацил, лейковорин, оксалиплатин) в качестве первой линии терапии метастатического колоректального рака у пациентов с диким типом KRAS.
29 апреля	Серитиниб	Распространенный НМРЛ с транслокацией ALK, рефрактерный к терапии кризотинибом.
21 апреля	Рамуцирумаб	Распространенный рак желудка или гастроэзофагеального соединения, после прогрессирования на фторпиримидинах или препаратах платины.
10 января	Дабрафениб	В комбинации с траметинибом для лечения пациентов с метастатической меланомой с мутациями BRAF V600E/K.

начало на стр. 1

получала трастузумаб, а другая нет, были разделены в зависимости от содержания в опухоли TILs на высокий уровень (>60% клеток в опухоли представлено TILs) и низкий (<60% TILs). Высокий уровень TILs зарегистрирован у 10% больных, низкий у 90% [4].

У больных с высоким содержанием TILs проведение одной только химиотерапии ассоциировалось с 5-летней безрецидивной выживаемостью 91%. Добавление трастузумаба в этой группе не улучшало результатов лечения. Наоборот, было отмечено недостоверное снижение 5-летней безрецидивной выживаемости до 80%. У больных со средним и низким содержанием TILs добавление трастузумаба к химиотерапии улучшало отдаленные результаты: 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 64,3% в группе химиотерапии только и 79,6% в группе химиотерапии и трастузумаба.

Это исследование указывает на возможную предикторное значение TILs как биомаркера, способного определить группу больных, которые высокочувствительны к химиотерапии и не нуждаются в добавлении трастузумаба. Однако эта гипотеза требует подтверждения в рандомизированных исследованиях.

Как теоретически можно объяснить выявленный феномен? Точный механизм противоопухолевого эффекта трастузумаба неизвестен. Считается, что частично он может быть объяснен способностью трастузумаба активировать Т-клеточный иммунитет. Вы-

сокое содержание TILs в опухоли свидетельствует о наличии аутоиммунной реакции, направленной против опухолевых клеток, и добавление трастузумаба не приводит к дальнейшей стимуляции противоопухолевого иммунитета. Более того, гиперстимуляция Т-клеток может приводить к истощению и иметь негативные последствия, в том числе и ухудшение отдаленных результатов лечения. Напротив, добавление трастузумаба к химиотерапии у больных с низким содержанием TILs, повышает противоопухолевый иммунитет и способствует улучшению результатов лечения.

Бевацизумаб эффективен у больных базальноклеточным раком молочной железы

Также были доложены свежие результаты исследования GALGB 40603. В этом исследовании изучалась целесообразность добавления карбоплатина и/или бевацизумаба к стандартной предоперационной химиотерапии (паклитаксел еженедельно 12 недель и АС каждые 2 недели 4 курса) у 443 больных раком молочной железы II-III стадий с тройным негативным фенотипом [5]. Было показано, что добавление карбоплатина достоверно увеличивает частоту полных морфологических регрессий (отсутствие инвазивного рака в молочной железе и регионарных лимфоузлах) с 41% до 54% ($p=0,029$), в то время как добавление бевацизумаба демонстрирует недостоверную разницу (увеличение с 44% до 52%,

$p=0,057$). Авторы сделали вывод, что добавление к стандартной химиотерапии как карбоплатина, так и бевацизумаба повышает шанс достижения полной морфологической регрессии у больных тройным негативным фенотипом. С учетом полученных данных следует продолжить изучение эффективности карбоплатина при этом фенотипе опухоли. С учетом негативных данных об эффективности бевацизумаба при проведении адъювантной терапии больных операбельным раком молочной железы и отсутствием достоверно значимых различий при использовании его предоперационно в этом исследовании дальнейшее изучение препарата у больных тройным негативным фенотипом представляется маловероятным.

Известно, что при определении тройного негативного фенотипа иммуногистохимически мы получаем генетически гетерогенную группу больных. Большая часть из них при генетическом анализе будет принадлежать к базальноклеточному раку, остальные больные будут относиться к другим генетическим подтипам. Авторы определили генетический подтип больных, участвующих в исследовании GALGB 40630 и пересмотрели результаты применения бевацизумаба и карбоплатина только у больных базальноклеточным вариантом рака молочной железы. Вычленив из группы тройного негативного фенотипа больных с другими генетическими подтипами [6]. Для этого они использовали тест PAM50 у 360 больных, включенных в исследование, из них 87% пациентов принадлежали к

базальноклеточному подтипу. Оказалось, что у больных базальноклеточным раком молочной железы добавление бевацизумаба достоверно увеличивает частоту полных морфологических регрессий с 43% до 57% ($p=0,014$), при этом у больных с другими фенотипами добавление бевацизумаба снижает эффективность предоперационной терапии (с 60% до 43%). Карбоплатин достоверно увеличивал частоту морфологически полных регрессий независимо от генетического подтипа опухоли. Эти результаты еще раз подчеркивают необходимость четкого знания генетического подтипа опухоли при проведении рандомизированных исследований. В этой связи следует напомнить негативные результаты исследования BEATRICE, показавшего, что добавление бевацизумаба к стандартной химиотерапии в качестве адъювантной терапии больных тройным негативным раком молочной железы не улучшает отдаленные результаты. Отбор в это исследование проводился по иммуногистохимическим критериям и вызывает интерес повторный анализ этих результатов после определения генетических подтипов.

Литература

1. Di Leo A., Jerusalem G., Petruzelka L. et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010, 28: 4594-4600.
2. Robertson J.F.R. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole as first-line

treatment for advanced breast cancer: overall survival from the phase II "FIRST" study. *SABCS 2014, abstract S6-04.*

3. Perez E.A., Romond E., Suman V.J. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J. Clin. Oncol.* 2014, 32:3744-3752.

4. Perez E.A. et al. Stromal Tumor-infiltrating lymphocytes (Str-TILs): in the Alliance N9381 trial Str-TILs are associated with chemotherapy benefit but not associated with trastuzumab benefit. *SABCS 2014, abstract S1-06.*

5. Sikov W.M., Berry D.A., Perou C.M. et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once per week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603. *J. Clin. Oncol.* 2015, 33:13-21.

6. Sikov W.M. et al. Impact of intrinsic subtype by PAM50 and other gene signatures on pathologic complete response rate in triple-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy +/- carboplatin or bevacizumab: GALGB40603 study. *SABCS 2014, abstract S4-05.*

7. Cameron D. Brown J., Dent R. et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013, 14:933-942.

ПАЛБОЦИКЛИБ ПОВЫШАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ PALOMA-1

Потеря контроля за клеточным циклом является важнейшим атрибутом любой опухолевой клетки. Циклинзависимые киназы и регуляторные протеины циклина играют ключевую роль в регуляции клеточного цикла. Молекулярно-генетические нарушения, обнаруживаемые в опухолевых клетках, включая клетки рака молочной железы, свидетельствуют о потере ингибирующего эффекта над взаимодействием циклинзависимых киназ и циклинов, что ведет к активации циклиновых комплексов и усиленной пролиферации. Таким образом, циклинзависимые киназы являются перспективной мишенью для противоопухолевой терапии, а разработка препаратов, их ингибирующих, является актуальной. Палбоциклиб является обратимым пероральным ингибитором циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6). CDK4/6 совместно с циклином D1 являются регуляторами перехода клетки из фазы G1 в S фазу клеточного цикла за счет фосфорилирования белка-контролера Rb. Белок ретинобластомы Rb в фосфорилированном состоянии освобождает ранее блокированный фактор транскрипции E2F, который запускает транскрипцию генов и последую-

щий синтез белков, необходимых для клеточного деления. На этапе предклинических исследований палбоциклиб продемонстрировал противоопухолевую активность на клеточных линиях рака молочной железы, с экспрессией рецепторов эстрогенов и амплификацией HER2. Это сопровождалось значительным снижением фосфорилирования белка Rb и арестом опухолевых клеток в фазе G1. Показан синергизм палбоциклиба с тамоксифеном и трастузумабом. В рамках первой фазы была изучена токсичность и определены дозы комбинации палбоциклиба и летрозолола. Палбоциклиб рекомендуется в пероральной дозе 125 мг внутрь ежедневно в течение 3 недель с последующей неделей перерыва и возобновлением приема препарата в том же режиме. Летрозол назначался в обычной дозировке 2,5 мг внутрь ежедневно. Не отмечено фармакокинетических взаимодействий двух препаратов. Основными побочными эффектами были нейтропения и слабость.

На основании этих данных было решено провести рандомизированное исследование II фазы (исследование PALOMA-1) для оценки эффективности и токсичности палбоциклиба в комбинации с

летрозолом у больных ранее не леченным местнораспространенным неоперабельным или метастатическим раком молочной железы с наличием экспрессии рецепторов эстрогенов и отсутствием амплификации HER2. Больные включались в исследование в двух когортах. В первой было необходимо иммуногистохимическое подтверждение позитивного содержания рецепторов эстрогенов и отсутствие экспрессии HER2. Во второй когорте кроме вышеперечисленных признаков больные должны были иметь амплификацию циклина D1 и/или потерю белка p16. Основным критерием эффективности было время до прогрессирования. Вторичными критериями были частота объективного ответа и его продолжительность, общая выживаемость и токсичность.

В исследование было включено 165 больных: 84 получали летрозол и палбоциклиб и 81 – только летрозол. По своим демографическим и клиническим характеристикам больные в обеих группах существенно не различались. При медиане наблюдения 29,6 мес. 19 (23%) и 8 (10%) продолжали получать лечение комбинацией или только летрозолом соответственно. Медиана времени до прогрес-

сирования в группе палбоциклиба и летрозолола составила 20,2 мес. и в группе летрозолола – 10,2 мес. ($HR=0,48$ $p=0,0004$). Для больных первой когорты медиана времени до прогрессирования составила 26,1 мес. и 5,7 мес. соответственно ($HR=0,30$, $p<0,0001$), для второй когорты 18,1 мес. и 11,1 мес. соответственно ($HR=0,51$ $p=0,0046$). Преимущество комбинации отмечалось во всех анализируемых подгруппах больных. Частота объективного эффекта составила 36% для комбинации и 27% для летрозолола ($p=0,13$). Медиана продолжительности эффекта была значительно длиннее у больных, получавших комбинацию (20,3 мес.), по сравнению с группой летрозолола (11,1 мес.). Медиана продолжительности жизни составила 37,5 мес. и 33,3 мес. соответственно ($HR=0,81$ $p=0,42$).

У больных, получавших палбоциклиб, основными проявлениями токсичности были нейтропения и слабость, при этом не зарегистрировано ни одного случая фебрильной нейтропении. Чаще, чем в группе летрозолола, наблюдались анемия, тошнота, артралгия и алопеция. Временное прекращение терапии потребовалось 27 больным, получавшим комбинацию, и только 3 больным из группы

летрозолола, прекращение лечения вследствие токсичности – 11 (13%) и 2 (2%) больным соответственно. Результаты исследования свидетельствуют, что добавление палбоциклиба к проводимой гормонотерапии летрозолом достоверно и существенно увеличивает время до прогрессирования у больных местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы с наличием рецепторов эстрогенов в опухоли и отсутствием амплификации HER2. Исследование не имело достаточной силы для сравнения общей выживаемости, однако проведенный анализ свидетельствует о тенденции к увеличению продолжительности жизни при добавлении палбоциклиба. Результаты, продемонстрированные комбинацией палбоциклиба и летрозолола, приобретают особую важность на фоне многочисленных неудачных попыток улучшения эффективности стандартной гормонотерапии первой линии тамоксифеном или ингибиторами ароматазы у этой группы больных. Клинические результаты подтверждают данные предклинических исследований о биологической целесообразности назначения палбоциклиба.

продолжение на стр. 5

начало на стр. 1

В исследовании была сделана попытка провести селекцию больных на основании наличия амплификации циклина D1 и отсутствия его ингибитора p16. Однако полученные результаты не подтверждают целесообразность их использования для селекции больных для терапии ингибитором CDK4/6 палбоциклибом. Пока что наличие рецепторов эстрогенов в опухоли является наилучшим селективным фактором для назначения палбоциклиба в комбинации с гормональными препаратами.

Улучшение результатов лечения при добавлении палбоциклиба достигнуто за счет большей токсичности, однако последняя была управляемой и не носила угрожающего характера. Проведенное исследование PALOMA-1 послужило основанием для проведения рандомизированного исследования III фазы. Одновременно изучаются комбинации палбоциклиба с другими гормональными препаратами.

Литература

Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozol versus letrozol alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomized phase 2 study. *Lancet Oncology* 2015, 16:25-35.

ПОВТОРНАЯ АДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ДОЦЕТАКСЕЛОМ У БОЛЬНЫХ ОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С НАЛИЧИЕМ ДИССЕМИНИРОВАННЫХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Обнаружение диссеминированных опухолевых клеток (ДОК) в костном мозге у больных раком молочной железы после выполнения радикальной операции сопровождается повышением частоты развития отдаленных метастазов и уменьшение продолжительности жизни. Что делать с больными у которых определяются ДОК в костном мозге после окончания адьювантной терапии, осознавая высокий риск прогрессирования. Изучению этой проблемы посвящено исследование норвежских онкологов, опубликованное в декабрьском номере *Journal of Clinical Oncology* [1].

В это исследование включались больные операбельным раком молочной железы, которым после выполнения оперативного этапа провели 6 курсов адьювантной химиотерапии комбинацией FEC (5-фторурацил, эпидоксорубин, циклофосфан). В случае гормонопозитивности опухоли назначали тамоксифен в течение 5 лет или тамоксифен в течение 2 лет с последующим приемом ингибиторов ароматазы в течение 3 лет. При наличии экспрессии HER2 назначали трастузумаб в течение года. Всем больным через 3 и 9 месяцев после окончания химиотерапии выполняли биопсии костного мозга. Те больные, у которых находили ДОК во второй биопсии получали доцетаксел в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели (6 курсов).

Через месяц и год после окончания лечения доцетакселом им выполняли биопсии костного мозга для определения ДОК с помощью иммуногистохимии с моноклональными антителами к цитокератинам.

В исследовании было включено 1121 больная, из них при выполнении первой биопсии и второй биопсии ДОК были обнаружены у 91 (7,9%) и 77 (7,2% от числа сделанных биопсий) пациенток. Лечение доцетакселом получили 75 больных, из них исчезновение ДОК после лечения доцетакселом наблюдалось у 57 (79%) и их присутствии у 15 (21%) больных (у 3 больных повторные биопсии после окончания доцетаксела не были выполнены). Частота ДОК была достоверно чаще у больных лобулярной карциномой по сравнению и протоковой. Не удалось выявить других клинико-морфологических признаков, которые бы статистически достоверно ассоциировались с наличием опухолевых клеток в костном мозге. Медиана наблюдения составила 72 месяца. Частота рецидивов у больных с отсутствием ДОК после окончания адьювантной химиотерапии составила 8,8%. У больных с сохранением ДОК в костном мозге после окончания химиотерапии с включением доцетаксела частота рецидивов была достоверно выше и составила 46,7%. Исчезновение ДОК после химиотерапии доцетакселом

сочеталось с низкой частотой рецидивов – 12,7%.

Данное исследование позволило определить группу больных операбельным раком молочной железы с высоким риском прогрессирования. Это больные, у которых сохранялись ДОК после проведения дополнительного курса адьювантной химиотерапии доцетакселом. Эти больные нуждаются в продолжении лечения новыми препаратами с учетом их молекулярно-генетических характеристик или, возможно, могут быть кандидатами для высокодозной химиотерапии с трансплантацией костного мозга. Хотя последнее предположение представляется маловероятным с учетом лекарственной резистентности этих клеток. Важным выводом данной работы является факт, что проведение дополнительной адьювантной химиотерапии доцетакселом способно элиминировать опухолевые клетки из костного мозга у 80% больных и, тем самым, изменить их прогноз.

Данное исследование заставляет задуматься о рациональном использовании таксанов у больных операбельным раком молочной железы. В последние годы отмечается тенденция использования таксанов на этапе проведения нео- или адьювантной терапии. Мы говорим, что от добавления таксанов на этом этапе выплывает лишь небольшая группа больных.

Для большинства достаточным является назначение антрациклин-содержащих комбинаций. Возможно, что от добавления таксанов в первую очередь сохраняются больные, у которых сохраняются ДОК в костном мозге или циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) в периферической крови. Все это делает необходимым внедрения в клиническую практику рутинного определения ДОК или ЦОК при проведении системной терапии больным операбельным раком молочной железы.

Но уже сегодня у больных с наличием ДОК в костном мозге через год после окончания адьювантной терапии антрациклин-содержащими комбинациями мы можем предложить дополнительную терапию доцетакселом, который способен у 80% из них очистить костный мозг от опухолевых клеток и улучшить отдаленные результаты.

Литература

1. Naume B., Synnestvedt M., Sorum R. et al. Clinical outcome with correlation to disseminated tumor cell (DTC) status after DTC-guided secondary adjuvant treatment with docetaxel in early breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2014,32:3848-57

ВЫПОЛНЕНИЕ ДВУХСТОРОННЕЙ МАСТЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ I-II СТАДИЙ С ОТСУТСТВИЕМ МУТАЦИИ ГЕНОВ BRCA ОКАЗЫВАЕТ МИНИМАЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ НА УВЕЛИЧЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

В последние годы в США наблюдается выраженная тенденция увеличения числа профилактических контрлатеральных мастэктомий (т.е. двухсторонних мастэктомий) у больных раком молочной железы I-II стадий с отсутствием мутации генов BRCA. Профилактическая двухсторонняя мастэктомия показана носительницам мутации генов BRCA, так как она уменьшает в 20 раз риск возникновения рака молочных желез. Однако значение этих операций у больных раком молочной железы с отсутствием мутации генов BRCA неизвестно.

Основной причиной выполнения подобных операция является страх перед возможностью возникновения злокачественной опухоли в оставшейся молочной железе. Это страх имеет веские основания. Выполняя мастэктомию, мы удаляем опухоль, но не причину ее возникновения, которая может вызвать рост опухоли в оставшейся молочной железе. Больные раком молочной железы завывают риск развития опухоли в контрлатеральной молочной железе. Известно, что риск развития рака в контрлатеральной молочной железе у больных раком молочной железы, ассоциированной с мутацией генов BRCA1/2 составляет 30-40%. Опросы больных раком молочной железы с отсутствием мутации показывают, что они проецируют данные цифры

на свой прогноз, оценивая риск развития опухоли в молочной железе в 20-30%. Отсюда естественный страх и желание выполнения двухсторонней мастэктомии.

Что же в реальности может дать выполнение двухсторонней мастэктомии у больных раком молочной железы с отсутствием наследственной предрасположенности. Этот вопрос стал предметом исследования, опубликованного в августовском номере *Journal of the National Cancer Institute* [1]. Поэтическим образом проведение рандомизированного исследования сравнения двухсторонней мастэктомии и стандартной операции невозможно. Авторы использовали данные национального ракового регистра SEER для оценки риска развития контрлатерального рака молочной железы у больных с I-II стадиями с отсутствием мутации BRCA и риска смерти в течение 20 лет. Одновременно была оценена продолжительность жизни больных с двухсторонней мастэктомией с подобными характеристиками опухоли. На основании этих данных были сформированы гипотетические группы больных, различающиеся по возрасту (40, 50 и 60 лет), стадии (I или II), рецепторному статусу (позитивные, негативные), которым могла быть выполнена стандартная операция (односторонняя радикальная мастэктомия или

резекция с подмышечной лимфодиссекцией) или двухсторонняя мастэктомия. Математическое моделирование проводилось с помощью модели Маркова.

Показано, что смертность от рака молочной железы у больных I стадией составляет 1,8% и 10% в течение первых 10 и 20 лет соответственно. Для II стадии эти цифры составляют 23,1% и 42,2% соответственно. Данные SEER и результаты Оксфордской группы по изучению рака молочной железы показывают, что ежегодный риск развития контрлатерального рака молочной железы составляет 0,4% для больных с наличием рецепторов в опухоли и 0,5% при их отсутствии. У 2/3 больных контрлатеральный рак диагностируется на этапе carcinoma in situ или I стадии. На основании этих данных было проведено моделирование и показано, что выполнение двухсторонней мастэктомии увеличивает продолжительность жизни больных по сравнению с выполнением стандартной операции на величину, которая не превышала 0,6 года. От выполнения профилактической мастэктомии в большей степени выигрывали больные с I стадией, для которых увеличение составило от 0,13 до 0,59 лет в зависимости от возраста и рецепторного статуса. Для больных II стадией этот выигрыш составил от 0,08 до 0,29 лет. В абсолютных цифрах раз-

ница в 20-летней выживаемости составляет от 0,56% до 0,94% для больных I стадией и от 0,36% до 0,61% для больных II стадией. Согласно модели женщина в возрасте 60 лет выигрывает 2 месяца увеличения продолжительности жизни в случае выполнения двухсторонней мастэктомии вместо стандартной операции. Для женщины 40 лет этот выигрыш составит 7 месяцев.

На основании этих данных авторы приходят к выводу о минимальном влиянии выполнения двухсторонней мастэктомии на увеличение продолжительности жизни больных раком молочной железы I-II стадий с отсутствием мутации генов BRCA. Это исследование служит фактической основой для совместного обсуждения с больной целесообразности выполнения двухсторонней мастэктомии.

Основной причиной выполнения контрлатеральных мастэктомий (т.е. двухсторонних мастэктомий) у больных раком молочной железы I-II стадий с отсутствием мутации генов BRCA. Профилактическая двухсторонняя мастэктомия показана носительницам мутации генов BRCA, так как она уменьшает в 20 раз риск возникновения рака молочных желез. Однако значение этих операций у больных раком молочной железы с отсутствием мутации генов BRCA неизвестно.

Основной причиной выполнения

подобных операция является страх перед возможностью возникновения злокачественной опухоли в оставшейся молочной железе. Это страх имеет веские основания. Выполняя мастэктомию, мы удаляем опухоль, но не причину ее возникновения, которая может вызвать рост опухоли в оставшейся молочной железе. Больные раком молочной железы завывают риск развития опухоли в контрлатеральной молочной железе. Известно, что риск развития рака в контрлатеральной молочной железе у больных раком молочной железы, ассоциированной с мутацией генов BRCA1/2 составляет 30-40%. Опросы больных раком молочной железы с отсутствием мутации показывают, что они проецируют данные цифры на свой прогноз, оценивая риск развития опухоли в молочной железе в 20-30%. Отсюда естественный страх и желание выполнения двухсторонней мастэктомии.

Что же в реальности может дать выполнение двухсторонней мастэктомии у больных раком молочной железы с отсутствием наследственной предрасположенности. Этот вопрос стал предметом исследования, опубликованного в августовском номере *Journal of the National Cancer Institute* [1]. По этическим соображениям проведение рандомизированного исследования сравнения двухсторонней мастэктомии и



Москва, 2015
23–24 Апреля

гостиница Рэдиссон Ройал Украина

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ОПУХОЛИ ЖКТ»



Российское общество клинической онкологии при содействии Ассоциации онкологов России, Европейского общества медицинской онкологии (ESMO)



АССОЦИАЦИЯ
ОНКОЛОГОВ
РОССИИ



GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE

rosoncweb.ru

начало на стр. 1

стандартной операции невозможно. Авторы использовали данные национального ракового регистра SEER для оценки риска развития контрлатерального рака молочной железы у больных с I-II стадиями с отсутствием мутации BRCA и риска смерти в течение 20 лет. Одновременно была оценена продолжительность жизни больных с двухсторонней мастэктомией с подобными характеристиками опухоли. На основании этих данных были сформированы гипотетические группы больных, различающиеся по возрасту (40, 50 и 60 лет), стадии (I или II), рецепторному статусу (позитивные, негативные), которым могла быть выполнена стандартная операция (односторонняя радикальная мастэктомия или резекция с подмышечной лимфодиссекцией) или двухсторонней мастэктомии. Математическое моделирование проводилось с помощью модели Маркова.

Показано, что смертность от рака молочной железы у больных I стадией составляет 1,8% и 10% в течение первых 10 и 20 лет соответственно. Для II стадии эти цифры составляют 23,1% и 42,2% соответственно. Данные SEER и результаты Оксфордской группы по изучению рака молочной железы показывают, что ежегодный риск развития контрлатерального рака молочной железы составляет 0,4% для больных с наличием рецепторов в опухоли и 0,5% при их отсутствии. У 2/3 больных контрлатеральный рак диагностируется на этапе carcinoma in situ или I стадии. На основании этих данных было проведено моделирование и показано, что выполнение двухсторонней мастэктомии увеличивает продолжительность жизни больных по сравнению с выполнением стандартной операции на величину, которая не превышала 0,6 года. От выполнения профилактической мастэктомии в большей степени выигрывали больные с I стадией, для которых увеличение составило от 0,13 до 0,59 лет в зависимости от возраста и рецепторного статуса. Для больных II стадией этот выигрыш составил от 0,08 до 0,29 лет. В абсолютных цифрах разница в 20-летней выживаемости составляет от 0,56% до 0,94% для больных I стадией и от 0,36% до 0,61% для больных II стадией. Согласно модели женщина в возрасте 60 лет выиграет 2 месяца увеличения продолжительности жизни в случае выполнения двухсторонней мастэктомии вместо стандартной операции. Для женщины 40 лет этот выигрыш составит 7 месяцев.

На основании этих данных авторы приходят к выводу о минимальном влиянии выполнения двухсторонней мастэктомии на увеличение продолжительности жизни больных раком молочной железы I-II стадий с отсутствием мутации генов BRCA. Это исследование служит фактической основой для совместного обсуждения с большой целесообразности выполнения двухсторонней мастэктомии.

Литература.

1. Portschy P.R., Kuntz K.M., Tuttle T.M.J. Natl. Cancer Inst. 2014, 16;106(8). pii: dju160. doi: 10.1093/jnci/dju160. Print 2014 Aug.

ТОКСИЧНОСТЬ ЭНДОКРИННОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Применение эндокринной терапии, включая тамоксифен и ингибиторы ароматазы, для лечения ранних стадий гормонально-позитивного рака молочной железы (РМЖ) привело к заметным улучшениям показателей безрецидивной и общей выживаемости. Последние данные подтверждают необходимость терапии тамоксифеном продолжительностью до 10 лет у женщин с гормонально-позитивным РМЖ при отсутствии противопоказаний к гормональной терапии.¹ Кроме того, практические руководства Американского общества клинической онкологии (ASCO) рекомендуют назначение ингибиторов ароматазы по меньшей мере как часть адъювантной эндокринной терапии у женщин в постменопаузе с диагнозом гормонально-позитивного РМЖ.² Поэтому в настоящее время адъювантная эндокринная терапия является лечебным стандартом для большинства пациентов с диагнозом гормонально-позитивного РМЖ I-III стадии. Однако, несмотря на очевидные преимущества данного вида терапии, отмечается недостаточная приверженность лечению и его продолжительность.³

Побочные эффекты адъювантной эндокринной терапии

Крупные основополагающие рандомизированные клинические исследования эффективности тамоксифена и ингибиторов ароматазы не выявили высокую частоту отмены терапии среди участников ис-

следования. Однако, исследования применения эндокринной терапии в реальной клинической практике, включая отчеты страховых компаний и наблюдательные исследования в научных и муниципальных учреждениях здравоохранения, выявили значительно более высокую частоту прекращения лечения.^{4,5} Факторы, связанные с несоблюдением длительного перорального приема лекарственных средств, включали токсичность, стоимость, возраст пациента, недостаточные коммуникации между пациентом и врачом, множественную сопутствующую патологию, и уровень информированности о лекарственном средстве и рецидиве заболевания.⁴ Было выявлено, что развитие непереносимых побочных эффектов на фоне адъювантной эндокринной терапии РМЖ является основной причиной низкой продолжительности терапии.^{6,7} Повышение знаний врачей и пациентов о профилях побочного действия этих препаратов и способах их лечения может привести к улучшению приверженности и продолжительности этих важных методов противоопухолевой терапии.

Тамоксифен

Тамоксифен конкурентно связывается с эстрогенными рецепторами в органах-мишенях. Терапия этим препаратом в течение 5 лет приводит к снижению риска рецидива РМЖ на 41% и снижению смертности от РМЖ на 34%.⁸ Однако, терапия тамоксифеном связана с разви-

тием многочисленных неприятных побочных эффектов и редкой, но серьезной токсичности.⁹ Наиболее часто пациенты сообщают о развитии симптомов менопаузы, включая приливы и гинекологические осложнения, которые могут оказывать существенное негативное влияние на качество жизни. Редкие, но серьезные проявления токсичности включают повышенный риск развития рака эндометрия и венозных тромбозов (ВТЭ). Ожирение и предшествующая заместительная терапия эстрогенами связаны с повышенным риском развития рака эндометрия на фоне терапии тамоксифеном и этот риск возрастает с увеличением продолжительности терапии.¹⁰ В исследовании ATLAS кумулятивный риск развития рака эндометрия на 5-14 годах лечения составил 3,1% среди женщин, получавших терапию тамоксифеном, по сравнению с 1,6% в группе плацебо.¹ Риск развития ВТЭ повышен у курящих пациентов, а также у пациентов с ВТЭ в персональном и семейном анамнезе, также он может быть повышен у пациентов с наличием мутации Лейдена в гене V фактора свертывания крови, хотя не выявлено никакой связи с мутациями гена протромбина.¹¹ В исследовании ATLAS относительный риск развития легочной эмболии составил 1,87.¹ Несмотря на то, что рак эндометрия и ВТЭ являются серьезными осложнениями, частота их возникновения очень мала даже на фоне продолжительной терапии тамоксифеном.

Ингибиторы ароматазы (ИА)

В рутинной клинической практике широко применяются три лекарственных препарата из группы ИА третьего поколения (анастрозол, эксеместан и летрозол). ИА блокируют ароматазу, которая представляет собой фермент, отвечающий за превращение андрогенов в эстрогены у женщин в постменопаузе; ингибирование ароматазы приводит к значительному снижению концентраций циркулирующих эстрогенов. Истощение эстрогенов считается основной причиной развития токсичности на фоне терапии ИА.¹² Редкие, но серьезные осложнения терапии ИА включают: снижение минеральной плотности костной ткани и сопутствующий повышенный риск возникновения переломов.¹³ Тягостные побочные эффекты терапии ИА включают развитие костно-мышечных симптомов, таких как артралгии, миалгии, тендонит и запястный туннельный синдром; вагинальную сухость и снижение либидо; приливы.⁶ Интересно отметить, что несмотря на то, что все препараты из группы ИА имеют одинаковый механизм действия и профиль побочных эффектов, у некоторых пациентов, получающих терапию более чем одним препаратом из группы ИА, отмечаются различные комбинации побочных эффектов на фоне различных препаратов.⁶ Как в случае с тамоксифеном, эти побочные эффекты могут оказывать негативное влияние на качество жизни и, как было показано, приводить к прекращению лечения.⁶

Таблица 1. Связь между токсичностью на фоне эндокринной терапии и исходами рака молочной железы

Исследование	Анализируемые терапевтические группы	Периодический анализ	Конечная точка	Относительные риски		
				Вазомоторных симптомов	Костно-мышечных симптомов	Вульво-вагинальных симптомов
ATAC ²⁵	тамоксифен + анастрозол	3 мес.	Рецидив	0,84 (0,71–1,00), p = 0,04	0,60 (0,50–0,72), p < 0,0001	N/A
	тамоксифен	3 мес.	Рецидив	0,81 (0,65–1,01), p = 0,06	0,58 (0,45–0,74), p < 0,0001	N/A
	анастрозол	3 мес.	Рецидив	0,85 (0,65–1,11), p = 0,3	0,65 (0,50–0,85), p = 0,001	N/A
BIG 1-98 ²⁶	тамоксифен + летрозол	3 мес.	ВБПЗ	0,86 (0,73–1,02), p = 0,084	0,52 (0,32–0,86), p = 0,011	N/A
		12 мес.	ВБПЗ	0,82 (0,70–0,96), 0,014	0,65 (0,49–0,87), p = 0,0031	N/A
MA.27 ²⁷	анастрозол + эксеместан	3 мес.	БРВ	N/A	0,85 (0,51–1,44), p = 0,55 Степень 3/4: 0,62 (0,33–1,18), p = 0,15	N/A
TEAM ²⁸	тамоксифен + эксеместан	12 мес.	ВБПЗ	0,73 (0,62–0,87), p = 0,001	0,83 (0,69–0,98), p = 0,030	0,77 (0,59–1,01), p = 0,58
		12 мес.	ОВ	0,58 (0,42–0,80), p = 0,001	0,81 (0,65–1,01), p = 0,055	0,57 (0,39–0,83), p = 0,003
TEAM ²⁹	эксеместан	6 мес.	БРВ	0,39 (0,19–0,81), p = 0,012	0,68 (0,39–1,17), p = 0,16	N/A
			ОВ	0,65 (0,40–1,03), p = 0,068	0,65 (0,37–1,13), p = 0,12	N/A

Аббревиатуры: БРВ – безрецидивная выживаемость; ВБПЗ – выживаемость без признаков заболевания; ОВ – общая выживаемость; N/A – не применимо.

Приносит ли пользу развитие побочных эффектов?

Как уже отмечалось, в рандомизированных клинических исследованиях роль адъювантной эндокринной терапии была доказана. По-прежнему затруднительно определить пользу от специфического лечения у каждого отдельного пациента.¹⁴ Поскольку побочные эффекты могут быть связаны с подавлением продукции эстрогенов или степенью блокады эстрогеновых рецепторов, возникает вопрос может ли развитие побочных эффектов указывать на пользу эндокринной терапии? Для изучения данного вопроса был выполнен ряд незапланированных ретроспективных анализов (Таблица 1).

В большинстве анализов оценивалась взаимосвязь между развитием симптомов и эндокринной терапией в целом, а не тамоксифеном или ИА в частности. Многие, но не все анализы выявили взаимосвязь между развитием костно-мышечной токсичности и улучшением выживаемости без признаков заболевания и общей выживаемости (Таблица 1). Подгрупповой анализ также выявил связь между развитием вазомоторных симптомов и улучшением исходов РМЖ.

Тем не менее, существуют некоторые ограничения, которые затрудняют внедрение полученных данных в рутинную клиническую практику. Важно отметить, что в крупных рандомизированных клинических исследованиях выраженность нежелательных явлений устанавливалась врачом, в отличие от регистрации исходов по сообщениям пациентов, как было показано, это приводит к недоучету осложнений.¹⁵ Кроме того, в различных исследованиях отсутствовало единое определение костно-мышечных симптомов. Наконец, в большинстве исследований не использовались стандартизованные формы сбора данных.

Эти ограничения регистрации нежелательных явлений напрямую влияют на анализ данных. В большинстве исследований симптоматические пациенты или исходно исключались из анализа или не учитывались исходные симптомы, что затрудняет интерпретацию этих результатов в отношении пациентов с уже существующими симптомами. Кроме того, в анализах учитывалось наличие или отсутствие симптомов, без учета их тяжести, поэтому неизвестно, получают ли пациенты с наиболее тяжелыми осложнениями максимальную пользу от лечения.

В настоящее время медицинские специалисты не могут использовать эти результаты для выбора тактики лечения конкретного пациента. Если у пациента отсутствуют симптоматические осложнения, означает ли это отсутствие эффекта проводимой терапии; следует ли переводить пациента на терапию другим препаратом? Что следует предпринять в отношении пациентки, у которой отмечается только ухудшение уже существующих симптомов, а не появление новых? Наконец, если токсичность спонтанно проходит, означает ли это, что проводимая терапия больше не эффективна у данной пациентки? Для лучшего понимания того, как новые методы лечения влияют на исход заболевания и качество жизни важное значение имеет анализ исходов по сообщениям па-

циентов.

Предикторы развития токсичности

Помимо возможности предсказать эффективность лекарственного средства для конкретного пациента, также полезно предвидеть риск развития побочных эффектов. Эта информация может оказаться полезной при выборе между несколькими равнозначными терапевтическими опциями и позволит пациентам и врачам действовать более активно в лечении токсичности, что может повлиять на продолжительность терапии.

Были проведены многочисленные ретроспективные анализы с целью определить предикторы развития токсичности, особенно для ИА.^{6,12} В исследовании АТАС предшествующая химиотерапия и предшествующая заместительная терапия эстрогенами были связаны с повышенным риском развития костно-мышечных симптомов, обусловленных ИА. Аналогично, в исследовании, проводимом в Колумбийском университете, развитие боли в суставах и ригидности было связано с наличием предшествующей химиотерапии таксанами и обратно пропорционально предшествующей терапии тамоксифеном. Остается неясной связь между развитием осложнений и индексом массы тела.

В дополнение к клиническим и демографическим факторам, в двух ретроспективных анализах была показана взаимосвязь между наличием симптомов на момент начала терапии ИА и ранним прекращением лечения. Эксплораторный анализ в рамках исследования МА.27, в котором сравнивали адъювантные режимы эксеместана и анастрозола, выявил связь между наличием побочных эффектов предшествующей терапии и ранним прекращением лечения ИА.¹⁶ Совсем недавно подобный анализ в рамках исследования фармакогеномики эксеместана и летроззола выявил связь между плохим качеством сна, чувством усталости, забывчивости и низкой продолжительностью терапии ИА.¹⁷ Кроме того, чем больше симптомов пациентка отмечает до начала терапии ИА, тем больше вероятность раннего прекращения лечения по причине токсичности.

Несмотря на появление клинических, демографических признаков и факторов по сообщениям пациентов, связанных с непродолжительной терапией ИА в виду токсичности, по-прежнему затруднительно проспективно выявить отдельных пациентов, у которых разовьются осложнения терапии. Будущие исследования должны быть сфокусированы на популяции высокого риска и разработке методов профилактики или уменьшения развития побочных эффектов, что увеличит продолжительность терапии ИА. Кроме того, это может привести к улучшению исходов РМЖ и качества жизни выздоровевших.

Лечение побочных эффектов

Как было отмечено выше, эндокринная терапия РМЖ связана с развитием ряда побочных эффектов, для большинства из которых разработаны способы лечения. Стратегии ле-

чения наиболее частых нежелательных явлений, таких как приливы и артралгии, представлены ниже.

Приливы

Таблица 2. Методы лечения общих побочных эффектов эндокринной терапии

Побочный эффект	Лечебный метод	Лечебная опция с доказанной эффективностью
Приливы	Антидепрессант (СИОЗС/СИОЗСН)	Циталопрам 10–20 мг ежедневно
		Десвенлафаксин 100–150 мг ежедневно
		Пароксетин 10 мг ежедневно
		Венлафаксин 37,5–75 мг ежедневно
	Антиконвульсант	Габапентин 900 мг ежедневно
		Прегабалин 75–150 мг ежедневно
Антигипертензивное средство	Клонидин (возможная эффективность)	
Дополнительная и альтернативная терапия	Обучение релаксации (возможная эффективность)	
	Гипноз (возможная эффективность)	
Артралгии	Антидепрессант (СИОЗС/СИОЗСН)	Дулоксетин 60 мг (ожидаются результаты III фазы)
	Гормональный препарат	Тестостерон (ожидаются результаты III фазы)
	Дополнительная и альтернативная терапия	Акупунктура
		Физические упражнения (исследование HOPE)
		Глюкозамин/хондроитин (фаза II)
		Омега 3 жирные кислоты (ожидаются результаты III фазы)
Витамин D 30000 МЕ (профилактика)		

Аббревиатуры: МЕ – международные единицы; СИОЗС– селективный ингибитор обратного захвата серотонина; СИОЗСН– селективный ингибитор обратного захвата серотонина норэпинеффрина.

Вазомоторные симптомы являются частыми побочными эффектами тамоксифена и ИА. Они могут оказывать негативное влияние на качество жизни. Нейроэндокринные механизмы, лежащие в основе развития приливов, по-прежнему мало изучены, хотя подавление эстрогенов в период менопаузы, по-видимому, играет важную роль. North American Menopause Society в качестве первой линии терапии приливов легкой степени тяжести рекомендует изменение образа жизни: избегать раздражителей и повышения температуры тела. Однако, для лечения более тяжелых вазомоторных симптомов, как правило, требуются дополнительные мероприятия. Эффективной является гормональная терапия, но ее назначение женщинам с диагнозом РМЖ в анамнезе является спорным в виду соображений безопасности. Дополнительная терапия препаратами эстрогенов противопоказана женщинам, получающим ИА. По этой причине было выполнено расширенное исследование для выявления негормональных лекарственных препаратов или нелекарственных методов для симптоматического лечения приливов

(Таблица 2). Наиболее часто исследуемыми и назначаемыми препаратами являются антидепрессанты: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

вых продуктов и лекарственных средств (US FDA) в качестве негормонального лечения приливов среднетяжелой и тяжелой степени выраженности. Некоторые ис-

или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина норэпинеффрина (СИОЗСН).¹⁸ Также были изучены антиконвульсанты, антигипертензивные препараты, природные средства и нелекарственные методы терапии.¹⁸

Антидепрессанты

Множественные исследования выздоровевших с диагнозом РМЖ в анамнезе показывают снижение приливов на фоне многих, но не всех антидепрессантов по сравнению с плацебо.¹⁸ Например, венлафаксин в диапазоне доз 37,5 – 150,0 мг снижает медиану степени приливов на 37-61% за 4 недели, по сравнению с 27% снижения на фоне плацебо. Аналогичная превосходящая эффективность была зарегистрирована в плацебо-контролируемых исследованиях других лекарственных препаратов из группы СИОЗС и СИОЗСН, включая пароксетин, циталопрам и десвенлафаксин. Для сравнения, флуоксетин и сертралин оказались менее эффективны. Следует отметить, что в 2013 году препарат пароксетин в дозе 7,5 мг ежедневно был одобрен Управлением США по контролю за качеством пище-

следования вызвали обеспокоенность тем, что сочетанное применение тамоксифена и ингибиторов CYP2D6, в т.ч. пароксетина, приведет к снижению эффективности тамоксифена. Этот вопрос остается открытым.

Антиконвульсанты

Препараты из группы антиконвульсантов также были исследованы для лечения приливов у женщин с диагнозом РМЖ.¹⁸ Габапентин в дозе 900 мг ежедневно оказался эффективнее плацебо в отношении уменьшения степени тяжести приливов через 12 недель лечения (снижение на 45% по сравнению с 29% соответственно). Аналогичные находки были отмечены для прегабалина. Габапентин и венлафаксин сравнивались в рандомизированном исследовании, дизайн которого предусматривал crossover.¹⁹ Хотя оба препарата снижали степень приливов на 66%, большинство пациентов выразили предпочтение терапии венлафаксином.

Антигипертензивные средства

Клонидин – агонист альфа-адренергических рецепторов центрального

действия, механизм действия которого связан с уменьшением высвобождения норэпинефрина. Мета-анализ 10 исследований выявил, что в половине из них было зарегистрировано уменьшение приливов на фоне терапии клонидином, тогда как другие исследования не показали никаких преимуществ.¹⁸ Кроме того, побочные эффекты клонидина ограничивают его переносимость. По этой причине клонидин не используется в рутинной практике, однако возможно рассмотреть его назначение отдельным пациентам.

Другие методы

Для лечения приливов также был исследован ряд методов дополнительной и альтернативной терапии.¹⁸ До сих пор применение фитоэстрогенов, включая соевые фитоэстрогены, красный клевер и льняное семя, для лечения приливов не подтверждается рандомизированными, плацебо-контролируемыми исследованиями. Точно также нет никаких доказательств в поддержку использования цимицифуги, витамина Е, масла первоцвета вечернего, дягиля лекарственного или женьшеня для лечения приливов. Некоторые методы поведенческой психотерапии, такие как обучение релаксации и гипноз, в небольших исследованиях показали обнадеживающие результаты, хотя необходимы более крупные рандомизированные исследования.

В целом, за последнее десятилетие был достигнут значительный прогресс в определении эффективных методов лечения приливов. Тем не менее, у некоторых пациентов эти методы не приводят к улучшению, а у других развиваются значительные побочные эффекты непосредственно от лечения осложнений. Поэтому продолжают исследования, направленные на выявление методов лечения приливов с более оптимальным соотношением польза/риск.

Артралгии

Симптомы поражения опорно-двигательного аппарата являются побочным эффектом терапии ИА, лимитирующим продолжение лечения. В ряде исследований было выявлено, что поражение опорно-двигательного аппарата является наиболее частой причиной прекращения лечения.^{6,7} Поскольку назначение стандартных анальгетиков зачастую бывает неэффективно, ведутся значительные исследования для определения эффективных лечебных подходов (Таблица 2).

Переключение препаратов

Для некоторых пациентов применима стратегия переключения с одной эндокринной терапии на другую. Например, потенциально пациенты могут быть переключены с терапии ИА на тамоксифен или с одного ИА на другой.^{6,20} Хотя все ИА имеют одинаковый механизм действия и аналогичные профили нежелательных явлений, некоторые пациенты способны удовлетворительно перенести терапию вторым препаратом из группы ИА, несмотря на прекращение терапии первым ИА по причине непереносимых побочных эффектов. В двух исследованиях, данная опция оценивалась после короткого периода вымывания на протяжении при-

мерно 1 месяца, который следовал за прекращением приема первого препарата ИА, до начала терапии вторым препаратом. В исследовании ATOLL пациенты, которые прекратили лечение анастрозолом по причине костно-мышечной токсичности, далее получали терапию летрозолом.²⁰ Через 6 месяцев 71,5% пациентов продолжали принимать летрозол, хотя у большинства из них по-прежнему отмечалась некоторая степень костно-мышечных симптомов. Таким образом, для некоторых пациентов представляется целесообразным переход с одной эндокринной терапии на другую.

Лекарственная терапия

Появление новых методов симптоматической терапии имеет существенное значение в улучшении продолжительности адъювантной терапии ИА. До сих пор не представлены результаты ни одного рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования лекарственных препаратов для лечения костно-мышечных симптомов, опосредованных ИА. В рамках исследования SWOG S0927 изучается эффективность омега 3 жирных кислот по сравнению с плацебо для лечения костно-мышечных симптомов, опосредованных ИА; завершен набор больных в исследование и мы ожидаем результаты. В пилотном исследовании препарата из группы СИОЗСН – дулоксетина – у 72,0% пациентов отмечено снижение болевого синдрома как минимум на 30,0%, средний показатель выраженности болевого синдрома сократился в среднем на 60,9%.²¹ Данный лечебный метод в настоящее время оценивается в плацебо-контролируемом, рандомизированном клиническом исследовании SWOG S1202 (NCT01598298). Alliance также проводит рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование подкожных инъекций тестостерона по сравнению с плацебо для лечения костно-мышечных симптомов, опосредованных ИА (NCT01573442).

Нелекарственная терапия

Также были исследованы нефармакологические методы терапии, включая акупунктуру и физические упражнения. Как было показано в локальном рандомизированном контролируемом исследовании, акупунктура (по сравнению с имитацией процедуры) уменьшает артралгии, опосредованные ИА.²² Акупунктура привела к ~50% снижению тяжести и выраженности болевого синдрома в течение 6 недель, тогда как имитация процедуры не приводила к улучшению этих показателей. Для подтверждения данных результатов проводится многоцентровое наблюдательное исследование SWOG S1200 (NCT01535066). Недавно были представлены результаты сравнения эффективности физических упражнений на протяжении 1 года и обычного ухода.²³ Гормональная терапия и физические упражнения (исследование HOPE) приводили к уменьшению тяжести болевого синдрома на ~30%, по сравнению с небольшим улучшением, наблюдаемым на фоне обычного ухода.

Профилактика

В отличие от исследований, изучающих лечение костно-мышечных

симптомов, обусловленных ИА, ряд других исследований направлен на изучение методов профилактики развития этих симптомов. В исследовании VITAL женщины с низкими концентрациями витамина D в плазме крови, которые начали принимать летрозол, были рандомизированы в группы терапии высокими (30,000 международных единиц [МЕ]) и низкими (600 МЕ) дозами витамина D ежедневно на протяжении 6 месяцев.²⁴ Через 6 месяцев было отмечено статистически значимое снижение заболеваемости костно-мышечными осложнениями у пациентов, получающих высокие дозы (38% по сравнению с 61%). Таким образом, гарантируя отсутствие дефицита витамина D у пациентов, получающих терапию ИА, можно добиться снижения частоты костно-мышечных осложнений, обусловленных ИА, однако у некоторых пациентов по-прежнему будут развиваться данные симптомы.

Выводы

Адъювантная эндокринная терапия, безусловно, должна проводиться пациентам с ранними стадиями гормонально-позитивного РМЖ.^{30,31} Однако лечение сопряжено с развитием побочных эффектов, включая серьезные, но редкие осложнения, а также неприятные побочные эффекты, которые негативно влияют на продолжительность терапии.³² Персонализация эндокринной терапии с учетом эффективности и переносимости препаратов может привести к улучшению исходов РМЖ и улучшению качества жизни выздоровевших.³⁴ Некоторые успехи были достигнуты в выявлении предикторов ответа на терапию, а также эффективных методов лечения нежелательных явлений, но многое еще предстоит сделать. Оценка побочных эффектов при выключении функции яичников в адъювантной терапии больных РМЖ представляется важной.³⁵

Литература

- Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013;381:805-816.
- Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: Update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:3784-3796.
- Hershman DL, Shao T, Kushi LH, et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;126:529-537.
- Gotay C, Dunn J. Adherence to long-term adjuvant hormonal therapy for breast cancer. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2011;11:709-715.
- Partridge AH, LaFountain A, Mayer E, et al. Adherence to initial adjuvant anastrozole therapy among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:556-562.
- Henry NL, Azzouz F, Desta Z, et al. Predictors of aromatase inhibitor discontinuation due to treatment-emergent symptoms in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:936-942.

- Hadji P, Jackisch C, Bolten W, et al. Compliance and Arthralgia in Clinical Therapy: The COMPACT trial, assessing the incidence of arthralgia, and compliance within the first year of adjuvant anastrozole therapy. *Ann Oncol*. 2014;25:372-377.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365:1687-1717.
- Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1998;339:1609-1618.
- Bernstein L, Deapen D, Cerhan JR, et al. Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:1654-1662.
- Garber JE, Halabi S, Tolane SM, et al. Factor V Leiden mutation and thromboembolism risk in women receiving adjuvant tamoxifen for breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:942-949.
- Henry NL, Giles JT, Stearns V. Aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms: Etiology and strategies for management. *Oncology (Williston Park)*. 2008;22:1401-1408.
- Amir E, Seruga B, Niraula S, et al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1299-1309.
- Henry NL, Stearns V. Treatment-emergent effects may predict benefit from endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2013;31:2233-2235.
- Oberguggenberger A, Hubalek M, Sztankay M, et al. Is the toxicity of adjuvant aromatase inhibitor therapy underestimated? Complementary information from patient-reported outcomes (PROs). *Breast Cancer Res Treat*. 2011;128:553-561.
- Wagner LI, Zhao F, Chapman JA, et al. Patient-reported predictors of early treatment discontinuation: NCIC JMA. 27/E1Z03 quality of life study of postmenopausal women with primary breast cancer randomized to exemestane or anastrozole. *Cancer Res*. 2011;71(24 Suppl):Abstract nr S6-2.
- Kidwell KM, Harte SE, Hayes DF, et al. Patient-reported symptoms and discontinuation of aromatase inhibitor therapy. *Cancer*. 2014. In press.
- Pachman DR, Jones JM, Loprinzi CL. Management of menopause-associated vasomotor symptoms: Current treatment options, challenges and future directions. *Int J Womens Health*. 2010;2:123-135.
- Bordeleau L, Pritchard KI, Loprinzi CL, et al. Multicenter, randomized, crossover clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2010;28:5147-5152.
- Briot K, Tubiana-Hulin M, Bastit L, et al. Effect of a switch of aromatase inhibitors on musculoskeletal symptoms in postmenopausal women with hormone-receptor-positive breast cancer: The ATOLL (articular tolerance of letrozole) study. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;120:127-134.
- Henry NL, Banerjee M, Wicha M, et al. Pilot study of duloxetine for treatment of aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms. *Cancer*. 2011;117:5469-5475.
- Crew KD, Capodice JL, Greenlee H, et al. Randomized, blinded, sham-controlled trial of acupuncture for the management of aromatase inhibitor-associated joint symptoms in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:1154-

- 1160.
- Irwin ML, Cartmel B, Gross C, et al. Randomized trial of exercise versus usual care on aromatase inhibitor-associated arthralgias in women with breast cancer: The hormones and physical exercise (HOPE) study. *San Antonio Breast Cancer Symposium*; December 2013; San Antonio, Texas.
- Khan QJ, Kimler BF, Reddy PS, et al. Randomized trial of vitamin D3 to prevent worsening of musculoskeletal symptoms and fatigue in women with breast cancer starting adjuvant letrozole: The VITAL trial. *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl; abstr 9000).
- Cuzick J, Sestak I, Cella D, et al. Treatment-emergent endocrine symptoms and the risk of breast cancer recurrence: A retrospective analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2008;9:1143-1148.
- Huober J, Cole BF, Rabaglio M, et al. Symptoms of endocrine treatment and outcome in the BIG 1-98 study. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;143:159-169.
- Stearns V, Chapman JW, Ma CX, et al. Relationship of treatment-emergent symptoms and recurrence-free survival in the NCIC CTG MA. 27 adjuvant aromatase inhibitor trial. *J Clin Oncol*. 2011;29 (suppl; abstr 525).
- Fontein DB, Seynaeve C, Hadji P, et al. Specific adverse events predict survival benefit in patients treated with tamoxifen or aromatase inhibitors: An international tamoxifen exemestane adjuvant multinational trial analysis. *J Clin Oncol*. 2013;31:2257-2264.
- Fontein DB, Houtsmas D, Hille ET, et al. Relationship between specific adverse events and efficacy of exemestane therapy in early postmenopausal breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2012;23:3091-3097.
- Сакаева Д.Д. Ранний рак молочной железы. Различные аспекты комбинированного лечения. Новые подходы к неоадъювантной терапии раннего her2 позитивного рака молочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2013. № 1 (5). С. 35-40.
- Иванов В.Г., Жильцова Е.К., Иванова О.А., Бараиш Н.Ю. Критерии оценки эффективности неоадъювантных и адъювантных методов лечения рака молочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2013. № 3 (7). С. 35-41.
- Берштейн Л.М. Эндокринные и сопряженные с ними последствия консервативного/ химиогормонотерапевтического/лечения онкологических больных: возможности и степень целесообразности коррекции. *Злокачественные опухоли*. 2013. № 2 (6). С. 12-17.
- Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Манихас А.Г., Даиян Г.А., Иванов В.Л., Семиглазова Т.Ю., Палтуев Р.М. Неоадъювантная терапия гормонозависимого рака молочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2012. Т. 2. № 2. С. 6-11.
- Петрова В.Д., Синкина Т.В., Селезнёва И.А., Михеева Н.А., Соколова Е.А., Боярских У.А., Кострыкина Н.А., Филиппенко М.Л., Лазарев А.Ф. Формирование групп риска рака молочной железы с учётом отличительных медико-генетических факторов у женщин алтайского края. *Злокачественные опухоли*. 2014. № 3 (10). С. 121-124.
- Жуков Н.В. Роль выключения функции яичников в адъювантной терапии больных раком молочной железы, позитивным по рецепторам эстрогенов. Есть ли она? *Злокачественные опухоли*. 2012. Т. 1. № 2. С. 29-37.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Насхлеташвили Д.Р., Горбунова В.А., Москвина Е.А., Бекашев А.Х., Карахан В.Б., Михина З.П., Медведев С.В.

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва

Метастазы в головном мозге выявляются у 10-20% больных раком молочной железы. В общей группе больных с метастатическим поражением головного мозга рак молочной железы занимает второе место, уступая только раку легкого. При аутопсии метастазы в головной мозг диагностируются в 30% случаев. У больных раком молочной железы (РМЖ) метастазы в мозге редко (в 1% случаев) выявляются синхронно с первичной опухолью молочной железы. Интервал от установления диагноза рака молочной железы до манифестации метастазов в головном мозге составляет в среднем 34 месяца. (7). Отмечаются различия в отдельных группах больных раком молочной железы. Так, при Her-2/neu-положительном раке молочной железы интервал от выявления первичной опухоли до прогрессирования в центральной нервной системе (ЦНС) составляет в среднем 21 месяц, при Her-2/neu-отрицательном – 48 месяцев. Метастазы РМЖ в головном мозге ассоциируются с агрессивным течением заболевания. Риск поражения ЦНС выше у больных с отрицательным гормоно-рецепторным статусом, у молодых женщин в пременопаузе и часто сочетается с метастатическим поражением легких и печени. У больных диссеминированным раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu риск метастазирования в головной мозг достигает 28-43%. В большинстве исследований не установлено взаимосвязи между размером первичной опухоли молочной железы, числом пораженных регионарных лимфатических узлов и частотой метастазов в головном мозге (4, 6, 10, 14, 17, 24, 28, 29).

Лучевая терапия на область головного мозга является стандартным методом лечения больных с метастатическим поражением головного мозга. Режим лечения включает 14 фракций по 2,5 Гр до суммарной очаговой дозы 35 Гр (или 10 фракций по 3,0 Гр до суммарной очаговой дозы 30 Гр). Лучевая терапия снижает неврологический дефицит, зависимость от стероидов. У большинства больных (60%) удается достичь объективного эффекта в головном мозге (полная или частичная регрессия опухоли). Использование лучевой терапии позволяет увеличить среднюю продолжительность жизни больных РМЖ с 2-3 месяцев (больные, получающие симптоматическую терапию стероидами) до 4,2-6,0 месяцев. Прогностически значимыми факторами являются состояние больного (по шкале Карновского или шкале ECOG) и наличие экстракраниальных метастазов (5, 16, 26).

Учитывая низкие результаты выживаемости, проводятся исследования по изучению различных химиопрепаратов и схем комбинированной химиотерапии у больных с метастазами РМЖ в головном мозге.

Так, исследования комбинированных режимов химиотерапии у больных РМЖ с метастазами в головном мозге показали высокую эффективность в группе ранее нелеченых пациентов, не получавших ранее лучевой терапии на область головного мозга. Объектив-

ный эффект 43%-59% достигается при использовании различных режимов полихимиотерапии: 5-фторурацил + преднизолон; 5-фторурацил + преднизолон + метотрексат + винкристин; доксорубин + циклофосфан. Одногодичная выживаемость составила 31% (22, 23).

Комбинация цисплатина и эпозиды изучалась в двух исследованиях по II фазе у 78 больных с метастазами РМЖ в головном мозге. Зарегистрировано 12 полных регрессий, 21 частичная регрессия. Средняя продолжительность жизни больных составила 31-58 недель (9, 12).

Oberhoff С. с соавт. изучали эффективность топотекана при метастатическом поражении головного мозга у больных раком молочной железы. Режим лечения топотеканом был следующим: 1,5 мг/м²/сутки внутривенно 1-5 дни, каждые 3 недели. В исследование было включено 24 больных. Все больные ранее получали химиотерапевтическое лечение. У 1 больной (4,2%) была зарегистрирована полная регрессия в головном мозге, у 5 (20,8%) – частичная регрессия, у 5 (20,8%) – стабилизация. Таким образом, объективный эффект в головном мозге был отмечен у 25% больных, а контроль роста опухоли (КРО) – у 45,8%. Медиана выживаемости больных составила 6,25 мес. Основным видом токсичности была гематологическая (21).

При изучении в монорежиме и в комбинации с винорельбином темозоломид не показал эффективность в лечении больных РМЖ с метастазами в головном мозге. Лучше были результаты исследований, в которых темозоломид изучался в комбинации с цисплатином и капецитабином. При изучении комбинированной химиотерапии с включением темозоломида и цисплатина было достигнуто 6 частичных регрессий в головном мозге (40%) у 15 больных РМЖ (8). Комбинация темозоломида и капецитабина, изучавшаяся у 24 ранее леченых больных РМЖ с метастазами в головном мозге, позволила достичь 1 полной регрессии (4%) и 3 частичных регрессий (12%) в головном мозге (Riviera с соавт., 2006 г.).

Препарат капецитабин показал эффективность в монорежиме в ряде исследований у больных диссеминированным раком молочной железы. Частота объективных ответов (частичные и полные регрессии) в этой группе больных варьирует, по различным данным, от 15% до 47%. В 4 исследовательских центрах описаны клинические случаи эффективности химиотерапии капецитабином в лечении больных РМЖ с метастазами в головном мозге. У 4 больных были зарегистрированы частичные регрессии в головном мозге (11, 15, 25, 27).

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН изучалась эффективность различных схем химиотерапии у больных с метастазами рака молочной железы в головном мозге. При химиотерапии метастазов рака молочной железы в головном мозге у 34 пациенток объективный эффект (полная + частичная ремиссия) достигнут у 18 больных

(52,9%). В зависимости от различных схем химиотерапии эффект составил 30-62%, в том числе, при применении схем с антрациклинами (CAF, AC) у 26 больных объективный эффект в мозге зарегистрирован у 16 (62%) пациенток (у 2 – полная регрессия, у 14 – частичная регрессия). Медиана выживаемости больных составила 12 месяцев. Большинство больных в группе с антрациклинами ранее не получали химиотерапию (1).

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН также изучалась эффективность химиолучевой терапии по схеме: темозоломид в сочетании с лучевой терапией при лечении метастатических опухолей головного мозга. Схема лечения: темозоломид – 75 мг/м² внутрь 1-14 дни + лучевая терапия на область головного мозга (РОД=3 Гр, СОД=30 Гр). В исследование было включено 17 больных РМЖ с метастазами в головном мозге. Объективный эффект в головном мозге достигнут у 13 больных (76,5%), включая 2 полные регрессии (11,8%). При этом следует отметить низкий контроль экстракраниальных проявлений опухолевого процесса (метастазов в других органах). Так, из 11 больных с метастазами в других органах, в 5 случаях отмечено прогрессирование болезни, а в 6 случаях кратковременные стабилизации (продолжительностью менее 6 месяцев). Поэтому при назначении химиотерапии, включающей темозоломид, необходимо учитывать чувствительность первичной опухоли к лечению (13, 20). В отделении нейрохирургическом (онкологическом) РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в 2007 году начато исследование эффективности монохимиотерапии пероральным препаратом капецитабин, а также его комбинации с лучевой терапией в группе больных диссеминированным раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга. В группе пациентов, получавших монохимиотерапию (30 человек) капецитабин назначался в дозе 2000 мг/м²/сутки внутрь с 1 по 14 дни, каждые 3 недели. Лечение проводилось до признаков прогрессирования заболевания. У 13 больных определялся единичный метастаз в головном мозге, у 9 больных – 2-4 метастаза, у 8 больных – более 4-х метастазов. У 9 больных отмечалось изолированное поражение головного мозга, у 21 пациентки имелись также экстракраниальные метастазы. Частичный эффект в головном мозге (по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением) зарегистрирован у 9 пациенток (30%), стабилизация – у 20 пациенток (66,6%), прогрессирование – у 1 пациентки (3,3%). Медиана времени до прогрессирования в головном мозге составила 15,3 месяца, а медиана времени до прогрессирования экстракраниально – 8,2 мес. Медиана выживаемости составила 15,1 месяца. Следует отметить, что большинство пациенток получали лучевую терапию на область головного мозга, после оценки эффективности капецитабина. Переносимость лечения удовлетворительная – гематологическая и негематологическая токсичность не

превышала 1-2 ст.

В группе комбинированной терапии из 30 пациентов лечение проводилось по следующей схеме: облучение всего головного мозга +/- локальное облучение очагов. Суммарная очаговая доза на весь головной мозг составляла в среднем 37,5 Гр, на метастатические очаги – 15 Гр. Одновременно проводилась химиотерапия капецитабином по схеме 2000 мг/м²/сут внутрь с 1 по 14 дни каждые 3 недели. У 13 (43,3%) больных отмечались изолированное поражение головного мозга, у 17 (56,6%) больных – метастазы в головном мозге сочетались с экстракраниальными проявлениями. У 8 (26,7%) пациенток определялся 1 метастаз в головном мозге, у 4 (13,3%) пациенток церебральные метастазы сочетались также с поражением оболочек головного мозга. При оценке эффективности полный эффект в головном мозге зарегистрирован у 4 пациенток (13%), частичный эффект – у 18 (60%), стабилизация – 7 (23%), прогрессирование – 1 (3%). Медиана времени до прогрессирования в головном мозге составила 15,3 месяца, а медиана времени до прогрессирования экстракраниально – 8,2 мес. Медиана выживаемости составила 22 месяца. У 4 больных с поражением оболочек полный эффект зарегистрирован у 1 пациентки, частичный эффект – у 2, стабилизация – у 1. Переносимость в большинстве случаев была удовлетворительной. Гематологическая токсичность 3-4 ст. наблюдалась у 6 (20%) пациенток (чаще тромбоцитопении). Негематологическая токсичность 3-4 ст. – у 2 пациенток (общая слабость, астенизация).

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН проводилось исследование по изучению эффективности химиотерапии по схеме гемцитабин + цисплатин у больных раком молочной железы с метастазами в головном мозге. Схема лечения следующая: гемцитабин – 1000 мг/м² внутривенно в 1 и 8 дни + цисплатин – 50 мг/м² внутривенно в 1 и 8 дни. Курсы химиотерапии проводились каждые 3-4 недели. В исследование включено 30 больных раком молочной железы. Средний возраст пациентов составил 51 год (от 40 до 58 лет). Соматический статус больных по шкале ECOG был следующим: 1 балл – у 22 пациентов, 2 балла – у 8. Все больные ранее получали I-III линии химиотерапии. 24 пациентам из 30 ранее проводилась лучевая терапия на область головного мозга в связи с метастатическим поражением головного мозга. 14 пациентам ранее проводилось нейрохирургическое лечение (по клиническим показаниям) по поводу метастазов в головном мозге. У 4 больных, включенных в исследование, было изолированное поражение головного мозга, в 26 случаях метастазы в головном мозге сочетались с метастазами в других органах. В 4 случаях (13,3%) по данным КТ/МРТ головного мозга с контрастным усилением достигнута полная регрессия метастазов в головном мозге. В 2 случаях (7,7%) из 28 отмечена полная регрессия экстракраниальных проявлений заболевания. У 12 больных (40,0%) достигнута

частичная регрессия метастазов в головном мозге и в 8 случаях (30,8%) – частичная регрессия экстракраниальных метастазов. В 12 случаях (40,0%) отмечена стабилизация опухолевого процесса в головном мозге и в 12 (46,1%) – стабилизация экстракраниальных метастазов. Медиана времени до прогрессирования в общей группе больных составила 8 месяцев. Медиана общей выживаемости составила 10 мес. Одногодичная выживаемость больных составила 46,7% (19).

Отдельную группу пациентов составляют больных РМЖ с гиперэкспрессией Her-2/neu в опухоли. Многие исследования указывают на высокую вероятность метастатического поражения головного мозга у этой группы больных, несмотря на проводимую адьювантную терапию трастузумабом (герцептин). Это связано, в том числе, с низкой способностью трастузумаба проникать через гематоэнцефалический барьер и агрессивным течением заболевания при гиперэкспрессии Her-2/neu (4, 6, 10, 23, 24). В последние годы проводятся исследования по изучению ингибитора EGFR и Her-2 тирозин киназы, препарата лапатиниб (тайверб), у больных с резистентностью к трастузумабу. Двойной ингибитор EGFR и HER-2 тирозинкиназы лапатиниб показал умеренную активность в исследовании по фазе II у больных с рецидивами метастазов в головном мозге и гиперэкспрессией Her-2/neu. Lin с соавторами описали 2 частичные регрессии, 6 минимальных эффектов и 5 стабилизаций в головном мозге длительностью более 16 недель у 34 больных раком молочной железы (17).

У больных с гиперэкспрессией Her-2/neu в случае прогрессирования болезни в виде метастатического поражения ЦНС возможно применение комбинированного режима капецитабин + лапатиниб. В исследовании LANDSCAPE (Bachelot TD, J Clin Oncol. 2011, abstr 509) было включено 43 больных. Объективный эффект (ПР+ЧР) в головном мозге был достигнут у 66% (у 21 – >80% уменьшение размеров метастазов в мозге). Объективный эффект в экстракраниальных метастазах составил 44%. Медиана времени до прогрессирования – 5,5 мес. Медиана времени до проведения лучевой терапии составила 7,8 мес. Медиана общей выживаемости составила 17 мес.

В другом исследовании (R. Bartsch с соавт., J Clin Oncol 29: 2011, abstr 597) было представлены данные по сравнению эффективности различных режимов лечения больных с метастазами в головном мозге при гиперэкспрессии Her-2/neu. В исследование было включено 80 больных. Медиана выживаемости была следующей: в группе больных, получавших только лучевую терапию – 3 месяца, в группе больных, получавших лучевую терапию и химиотерапию – 9 месяцев, в группе больных, получавших лучевую терапию, химиотерапию и трастузумаб – 13 месяцев. Наилучшие результаты достигнуты в группе больных получавших лучевую терапию, химиотерапию и комбинированную таргетную терапию (трастузумаб + лапатиниб). В этой группе пациентов медиана выживаемости не достигнута, а

медиана времени наблюдения превысила 2 года.

В отделении нейрохирургическом (онкологическом) РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 23 больным раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu и с метастатическим поражением головного мозга проводилась терапия по схеме капецитабин + лапатиниб. Все больные ранее, до выявления метастазов в головном мозге, получали таргетную терапию трастузумабом. 7 больным из 23 одновременно с лекарственной терапией (капецитабин + лапатиниб) проводилась лучевая терапия на область головного мозга. У 11 больных из 23 выявлялись метастазы в других органах, экстракраниально. В 2 случаях (8,7%) достигнута полная регрессия в головном мозге, в 9 случаях (39,1%) - частичная регрессия, в 10 случаях (43,5%) - стабилизация болезни. При оценке эффективности лечения метастазов в других органах (у 11 больных из 23) зарегистрировано 4 частичные регрессии (36,4%) и 6 стабилизаций (54,5%). Медиана времени до прогрессирования болезни составила 10 месяцев. Медиана общей выживаемости составила 16 месяцев. Отдельно проведен анализ эффективности в группе из 16 больных, которым проводилась только лекарственная терапия (капецитабин + лапатиниб), без лучевой терапии на область головного мозга. Достигнуто 2 полных регрессии (12,5%), 6 частичных регрессий (37,5%) и 6 стабилизаций (37,5%) в головном мозге (2, 3, 18).

В ряде исследований было показано увеличение продолжительности жизни больных, которым в случае прогрессирования болезни на фоне таргетной терапии трастузумабом проводилась смена режима химиотерапии, но трастузумаб при этом продолжал применяться в комбинированной терапии.

Так, в одном из исследований (Kirsch D.G. с соавт., 2005 г.) было показано, что общая выживаемость больных раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2 с метастазами в головном мозге на фоне терапии трастузумабом составила 22,4 мес., в то время как для больных с HER2 отрицательным статусом - 9,4 мес. (p=0,0002).

По данным ретроспективных исследований отмечено, что метастазы в ЦНС развиваются позже у больных, которые ранее получали терапию трастузумабом по поводу экстракран-

иальных метастазов, по сравнению с пациентками, не получавшими трастузумаб - 19 мес. против 7 мес. (p<0,001). Продолжение лечения трастузумабом и после выявления метастазов в головной мозг позволяет значительно увеличить медиану времени до прогрессирования интракраниальных метастазов с 3,9 мес. до 7,8 мес. (p<0,006).

Медиана общей выживаемости больных, получавших трастузумаб и после выявления метастазов в головном мозге, составляет 13,6 мес., по сравнению с 4 мес. - для больных, которые завершили получать трастузумаб после выявления метастазов в головной мозг (p<0,001) (Park I. с соавт., 2008 г.). Результаты представленных данных свидетельствуют о том, что терапия трастузумабом увеличивает время до развития метастазов в головном мозге, кроме того, увеличивает общую выживаемость больных с уже развившимися метастазами в головном мозге.

В отделении нейрохирургическом (онкологическом) РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 9 больным раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu и с метастатическим поражением головного мозга проводилась терапия по схеме капецитабин + трастузумаб. Все больные ранее уже получали трастузумаб, до прогрессирования болезни в виде метастазов в головном мозге. Четверем больным из девяти одновременно с лекарственной терапией (капецитабин + трастузумаб) проводилась лучевая терапия на область головного мозга. У 8 больных из 9 выявлялись метастазы в других органах, экстракраниально. В 2 случаях (22,2%) зарегистрирована полная регрессия метастазов в головном мозге, в 4 случаях (44,4%) - частичная регрессия, в 2 случаях (22,2%) - стабилизация. При оценке эффективности лечения метастазов в других органах (у 8 больных из 9) зарегистрировано 2 частичные регрессии (25%) и 6 стабилизаций (75%). Медиана времени до прогрессирования болезни составила 11 месяцев. Медиана общей выживаемости составила 15,5 месяцев. Отдельно проведен анализ эффективности в группе из 5 больных, которым проводилась только лекарственная терапия (капецитабин + трастузумаб), без лучевой терапии на область головного мозга. Достигнуты 2 частичные регрессии и 2 стабилизации в головном

мозге (2, 3, 18).

В последние годы в клиническую практику внедряются новые ингибиторы Her-2: пертузумаб и комбинированный препарат T-DM1. Рандомизированное исследование CLEOPATRA показало достоверное преимущество в общей выживаемости у больных диссеминированным раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2 при применении в первой линии лечения комбинированной терапии доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб, в сравнении с комбинацией доцетаксел + трастузумаб (56,5 мес. vs 40,8 мес., p=0,0002). Однако, в группе больных с метастатическим поражением головного мозга достоверных различий в общей выживаемости не было получено (34,4 мес. vs 26,3 мес., p=0,1139). В исследовании EMLIA было показано преимущество в 5,8 мес. в общей выживаемости больных диссеминированным раком молочной железы (больные с гиперэкспрессией Her-2, после терапии таксанами и трастузумабом), получавших препарат T-DM1, в сравнении с комбинацией лапатиниб + капецитабин. При этом, общая выживаемость была статистически значимо выше и в группе больных с метастатическим поражением головного мозга, получавших T-DM1, в сравнении с комбинированной терапией лапатиниб + капецитабин (24,6 мес. vs 12,5 мес., p<0,05). Проводятся дальнейшие исследования по изучению эффективности T-DM1 у больных раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2 и с метастазами в головном мозге.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали высокую эффективность лекарственной терапии в лечении больных раком молочной железы с метастазами в головном мозге. В настоящее время продолжают исследования по изучению новых противоопухолевых препаратов, а также их комбинированного применения в сочетании с лучевой терапией в лечении больных раком молочной железы с метастатическим поражением мозга. Необходимо проведение исследований эффективности различных схем лекарственной терапии в зависимости от биологических свойств первичной опухоли. Остается также актуальным вопрос о последовательности применения лекарственной терапии и лучевой терапии при метастатическом поражении головного мозга.

Литература

1. Насхлеташвили Д.Р. Автореферат по теме кандидатской диссертации: «Современные возможности консервативного лечения больных раком молочной железы и мелкоклеточным раком легкого с метастазами в головной мозг». 2002 год, 36 страниц.
2. Насхлеташвили Д.Р., Горбунова В.А., Бекяшев А.Х., Москвина Е.А. Таргетная терапия в комплексном лечении больных раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu и с метастатическим поражением головного мозга. Материалы мультидисциплинарного форума по лечению рака молочной железы, Санкт-Петербург, 24-25 октября 2013 года, абстракт, стр. 33.
3. Насхлеташвили Д.Р., Горбунова В.А., Москвина Е.А. Современные возможности таргетной терапии в лечении больных раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu и с метастатическим поражением головного мозга. Вопросы онкологии, №3, 2013 год, том 59, стр. 347-351.
4. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, et al: Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. Cancer 97: 2972-2977, 2003 (иностранный источник).
5. Bezjak A, Adam J, Barton R et al. Symptom response after palliative radiotherapy for patients with brain metastases. Eur J Cancer 2002; 38: 487-496 (иностранный источник).
6. Burstein HJ, Lieberman G, Slamon DJ et al. Isolated central nervous system metastases in patients with HER2-overexpressing advanced breast cancer treated with first-line trastuzumab-based therapy. Ann Oncol 2005; 16:1772-1777(иностранный источник).
7. Chang E., Lob S. Diagnosis and Management of Central Nervous System Metastases from Breast Cancer. The Oncologist 2003, Vol. 8, No. 5, 398-410 (иностранный источник).
8. Christodoulou C, Bafaloukos D, Linardou H et al. Temozolomide (TMZ) combined with cisplatin (CDDP) in patients with brain metastases from solid tumors: A Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) phase II study. J Neurooncol 2005; 71: 61-65 (иностранный источник).
9. Cocconi G, Lottici R, Bisagni G et al. Combination therapy with platinum and etoposide of brain metastases from breast carcinoma. Cancer Invest 1990;8:327-334 (иностранный источник).
10. De la Monte SM, Hutchins GM, Moore GW: Estrogen and progesterone receptors in prediction of metastatic behavior of breast carcinoma. Am J Med 76:11-17, 1984 (иностранный источник).
11. Fabi A, Vidiri A, Ferretti G et al. Dramatic regression of multiple brain metastases from breast cancer with capecitabine: Another arrow at the bow? Cancer Invest 2006; 24: 466-468 (иностранный источник).
12. Franciosi V, Cocconi G, Michiara M et al. Front-line chemotherapy with cisplatin and etoposide for patients with brain metastases from breast carcinoma, nonsmall cell lung carcinoma, or malignant melanoma: a prospective study. Cancer 1999; 85: 1599-1605 (иностранный источник).
13. Gorbounova V.A., Bychkov M.B., Michina Z.P., Naskhletashvili D.R. Temozolomide in patients with brain metastases. 16th International Congress of Anti-Cancer Treatment (01-04/02/2005 г., Париж, Франция). Abstract book, стр. 306 (иностранный источник).
14. Heinrich B, Brudler O, Siekiera W, et al: Development of brain metastasis in metastatic breast cancer responding to treatment with trastuzumab. Proc Am Soc

15. Hikino H, Yamada T, Johbara K et al. Potential role of chemo-radiation with oral capecitabine in a breast cancer patient with central nervous system relapse. Breast 2006; 15: 97-99 (иностранный источник).
16. Khuntia D, Brown P, Li J et al. Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. J Clin Oncol 2006; 24: 1295-1304 (иностранный источник).
17. Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. J Clin Oncol 2004; 22: 3608-3617 (иностранный источник).
18. Naskhletashvili D., Gorbounova V., Bychkov M., Bekyashev A., Karakhan V., Aleshin V., Moskvina E., Markovich A., Michina Z., Medvedev S. Targeted therapy (lapatinib and/or trastuzumab) and capecitabine in breast cancer (BC) patients with Her-2/neu overexpression and brain metastases (BM). EORTC-EANO-ESMO conference 2013 on trends in Central Nervous System Malignancies, Prague, 22-23 March 2013, abstract 164 (+ poster P.164) (иностранный источник).
19. Naskhletashvili D.R. Gorbounova V.A., Bychkov M.B., Chmutin G.E., Karahan V.B., Alosin V.A., Moskvina E.A. Gemcitabine plus cisplatin in patients with heavily pretreated breast cancer with brain metastases. Journal of Clinical Oncology 28:7s, 2010 (suppl; abstr 1125) (иностранный источник).
20. Naskhletashvili D.R. Gorbounova V., Bychkov M., Rzaev D., Chmutin G., Karahan V., Alosin V., Michina Z., Alieva S., Moskvina E. The role of temozolomide for patients with metastatic brain disease. Abstracts from the 9th meeting of the European Association of Neuro-Oncology, Maastricht, the Netherlands, September 16-19, 2010, p. 57-58 (иностранный источник).
21. Oberhoff C, Kieback DG, Wurstein R et al. Topotecan chemotherapy in patients with breast cancer and brain metastases: Results of a pilot study. Onkologie 2001; 24: 256-260 (иностранный источник).
22. Rosner D, Flower A, Lane W. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma patients: update study. Proc Am Soc Clin Oncol 1993; 12: 508a (иностранный источник).
23. Rosner D, Nemoto T, Lane WW. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. Cancer 1986; 58: 832-839 (иностранный источник).
24. Samaan NA, Buzdar AU, Aldinger KA, et al: Estrogen receptor: A prognostic factor in breast cancer. Cancer 47:554-560, 1981 (иностранный источник).
25. Siegelmann-Danieli N, Stein M, Bar-Ziv J. Complete response of brain metastases originating in breast cancer to capecitabine therapy. Isr Med Assoc J 2003; 5: 833-834 (иностранный источник).
26. Tsao MN, Lloyd N, Wong R et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. Cochrane Database Syst Rev 2006;3: CD003869 (иностранный источник).
27. Wang ML, Yung WK, Royce ME et al. Capecitabine for 5-fluorouracil-resistant brain metastases from breast cancer. Am J Clin Oncol 2001;24:421-424 (иностранный источник).
28. Wardley AM, Danson S, Clayton AJ, et al: High incidence of brain metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer at a large cancer center. Proc Am Soc Clin Oncol 21:61a, 2002 (abstr 241) (иностранный источник).
29. Weitzen R, Zach L, Kaufman B, et al: High incidence of brain metastasis in patients on trastuzumab for advanced breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 21:316, 2002 (abstr 1936) (иностранный источник).

Ингибиторы тирозинкиназы EGFR по сравнению с лучевой терапией у пациентов с метастазами НМРЛ в головной мозг: результаты мета-анализа

Ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) являются эффективными у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с мутацией EGFR. Задачей настоящего анализа было изучить эффективность лучевой терапии в этой группе пациентов.

Мета-анализ включил 12 исследований, проводившихся с 2008 по 2014 годы, с участием 363 пациентов. В анализе сравнивалась эффективность лучевой терапии на метастазы в головной мозг, использующейся на первом этапе, по сравнению с эффективностью только ингибиторов EGFR. Основными критериями эффективности были: общий ответ метастазов в головной мозг на терапию, 4-месячная выживаемость без прогрессирования со стороны метастазов в головной мозг, 2-летняя общая выживаемость и частота неврологических осложнений.

Частота объективных ответов со стороны метастазов в головной мозг между группами не отличалась (относительный риск 0,93; P=0,53). Относительный риск прогрессирования (1,06, P=0,03) и смерти (1,33, P=0,05) был несколько ниже в группе лучевой терапии. Частота неврологических осложнений была ниже в группе только ингибиторов EGFR.

Результаты настоящего мета-анализа, считают авторы, позволяют предположить, что добавление лучевой терапии может улучшить результаты лечения больных НМРЛ с метастазами в головной мозг, получающих ингибиторы EGFR, однако, для окончательного вывода требуются крупные проспективные исследования.

Источник: Yu Yang Soon с соавт. Radiotherapy & Oncology, Online First, January 09, 2015 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2014.12.011

Узнать больше о новых подходах диагностики и лечения рака легкого можно на Международной междисциплинарной конференции "Немелкоклеточный рак легкого", 26-27 февраля 2015, Москва

ПРАВИТЕЛЬСТВО УТВЕРДИЛО ПЕРЕЧЕНЬ ЖНВЛП В 2015 ГОДУ

Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) - перечень лекарственных препаратов, утверждаемый правительством РФ в целях государственного регулирования цен на лекарственные средства. Задачей государственного регулирования цен на лекарственные средства является повышение доступности лекарств для населения и лечебно-профилактических учреждений.

На практике, кроме регулирования цены, перечень ЖНВЛП

помогает врачам назначать дорогостоящие препараты своим пациентам.

Состав онкологических препаратов в утвержденном в 2015 году перечне ЖНВЛП не отличается от предыдущих лет. Только некоторые таргетные препараты входят в этот список.

Противоопухолевые и иммуностимулирующие препараты (МНН), вошедшие в Перечень ЖНВЛП, в 2015 году (в порядке упоминания в документе)

ифосфамид	паклитаксел	иринотекан
мелфалан	даунорубицин	третиноин
хлорамбуцил	доксорубицин	медроксипрогестерон
циклофосфамид	идарубицин	гозерелин
бусульфан	митоксантрон	лейпрорелин
кармустин	эпирубицин	трипторелин
ломустин	блеомицин	тамоксифен
дакарбазин	митомицин	фулвестрант
темозоломид	карбоплатин	бикалутамид
метотрексат	цисплатин	флутамид
пеметрексед	прокарбазин	оксалиплатин
ралтитрексид	бевацизумаб	анастрозол
меркаптопурин	ритуксимаб	филграстим
неларабин	трастузумаб	интерферон альфа
флударабин	цетуксимаб	интерферон бета
азациитидин	гефитиниб	интерферон гамма
гемцитабин	дазатиниб	пэгинтерферон
капецитабин	иматиниб	цепэгинтерферон
фторурацил	нилотиниб	азоксимера
цитарабин	сорафениб	бромид
винбластин	сунитиниб	вакцина БЦЖ
винкристин	эрлотиниб	глатирамера ацетат
винорелбин	аспарагиназа	глутамил-цистеинил-глицин динатрия
этопозид	гидроксикарбамид	меглюмина акридонат
доцетаксел	бортезомиб	тилорон
		зверолимус

ВЫСОКИЙ ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА ЯВЛЯЕТСЯ ПОПУЛЯЦИОННЫМ ФАКТОРОМ РИСКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ

Высокий индекс массы тела (ИМТ ≥ 25 мг/м²) связан с повышенным риском развития злокачественных новообразований (ЗНО). В целях формирования стратегии общественного здравоохранения и последующих исследований в 2012 году была проведена оценка онкологической заболеваемости, обусловленной с высоким ИМТ. В рамках данного популяционного исследования, с помощью расчета показателей относительного риска и ИМТ, были определены доли популяционного риска (ДПР) среди взрослого населения согласно возрасту, полу и стране проживания. Предполагая, что существует 10-летний латентный период между повышением ИМТ и развитием онкологической патологии, исследователи подсчитали ДПР, сопоставив показатель ИМТ за 2002 год с данными GLOBOCAN за 2012 год для расчета количества новых случаев ЗНО, обусловлен-

ных высоким ИМТ. Также была подсчитана доля ЗНО, которых потенциально можно было бы избежать при сохранении в популяции средних показателей ИМТ, зарегистрированных в 1982 году. Исследователи провели вторичный анализ для проверки данной концепции и оценки влияния заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и курения на показатели заболеваемости.

Согласно всемирным данным, в 2012 году с высоким ИМТ были связаны 481.000 или 3,6% всех новых случаев ЗНО среди взрослого населения (возраст ≥ 30 лет с учетом 10-летнего латентного периода). ДПР оказалась выше у женщин, чем у мужчин (5,4% против 1,9%). Бремя ассоциированных случаев ЗНО было выше в странах с очень высоким и высоким индексом человеческого развития (ИЧР; ДПР 5,3% и 4,8% соответственно), чем в странах с умеренным (1,6%)

и низким ИЧР (1,0%). Опухоли тела матки, молочной железы у женщин в постменопаузе, толстой кишки составили 63,6% всех ЗНО, обусловленных с высоким ИМТ. В 2012 году четверть (около 118.000) новых случаев ЗНО, обусловленных высоким ИМТ, можно соотнести с повышением ИМТ с 1982 года.

Полученные результаты подчеркивают необходимость создания и реализации всемирных программ по снижению числа людей с высоким ИМТ. Если предположить существование причинно-следственной связи между высоким ИМТ и развитием онкологической патологии, то сохранение в популяции текущих темпов прироста массы тела приведет к дальнейшему увеличению бремени онкологической заболеваемости.

Источник: Melina Arnold et al. The Lancet Oncology, 26 November 2014

ЭФФЕКТИВНЕЕ ЛИ КОМБИНАЦИЯ СОРАФЕНИБА И ЭРЛОТИНИБА ПО СРАВНЕНИЮ С МОНОТЕРАПИЕЙ СОРАФЕНИБОМ У ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННОЙ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМОЙ?

Ингибирование нескольких патогенетических путей в клетках гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) представляется целесообразным. Пациенты с распространенной ГЦК, не получавшие ранее лекарственное лечение, были включены в рандомизированное исследование 3 фазы SEARCH и распределены в группы:

- эрлотиниб + сорафениб (n=362),
- плацебо + сорафениб (n=358).

Главным критерием эффективности была общая выживаемость (ОВ).

Медиана ОВ оказалась одинаковой в обеих группах (HR 0,929, P=0,408) и составила 9,5 мес. для комбинации эрлотиниба с сорафенибом и 8,5 мес. в группе сорафениба с плацебо. Также не было выявлено отличий в медиане выживаемости без прогрессирования, которая была 3,2 и 4,0 мес. соответственно (HR 1,135; P=0,18). Частота объективных ответов была несколько выше в группе эрлотиниба/сорафениба – 6,6% против 3,9%, однако различия были недостоверными (P=0,102). Тем не менее, частота контроля над болезнью оказалась

достоверно выше для сорафениба с плацебо и составила 52,5% по сравнению с 43,8% в группе комбинированной терапии (P=0,021). Частота серьезных нежелательных явлений между группами не отличалась (43,9% и 52,5%).

Авторы делают вывод, что добавление эрлотиниба к сорафенибу не улучшает результаты продолжительности жизни пациентов с распространенной ГЦК.

Источник: Andrew X. Zhu et al. JCO published online on December 29, 2014; DOI:10.1200/JCO.2013.53.7746.

НИВОЛУМАБ В ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 2 ФАЗЫ

Ниволумаб является полностью человеческим моноклональным антителом, блокирующим рецептор программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) и, тем самым, стимулирующим Т-клеточный иммунный ответ. Эффективность ниволумаба у больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР) была оценена в рандомизированном исследовании 2 фазы.

168 больных мПКР, ранее получавших ингибиторы VEGFR, были рандомизированы в соотношении 1:1, в группы ниволумаба 0,3 мг/кг (N=60), 2 мг/кг (N=54), 10 мг/кг

(N=54). Препарат вводился внутривенно 1 раз в неделю, каждые 3 недели. Главным критерием эффективности была выживаемость без прогрессирования (ВБП), дополнительными - частота объективных ответов, общая выживаемость (ОВ) и безопасность.

Медиана ВБП составила 2,7 мес, 4,0 мес, 4,2 мес для трех дозовых уровней соответственно (P=0,9). Частота объективных ответов была 20%, 22% и 20% в группах, медиана ОВ составила 18,2 мес, 25,5 мес, 24,7 мес. Наиболее частым побочным эффектом терапии были усталость

(24%, 22%, 35%). Токсичность 3-4 степени наблюдалась только у 18 (11%) пациентов.

Авторы делают вывод, что ниволумаб хорошо переносится и обладает противоопухолевой эффективностью вне зависимости от дозы у пациентов с мПКР. В исследовании 3 фазы будет проведена оценка сравнительной эффективности препарата.

Источник: Robert J. Motzer с соавт. JCO Published online before print doi: 10.1200/JCO.2014.59.0703

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО ПРИ ТУБЕРКУЛЁЗЕ

Разнообразие клинико-морфологических особенностей течения рака легкого и туберкулеза, а также сходство клинических признаков и некоторых данных инструментальных методов диагностики создает трудности для выявления особенностей течения этих заболеваний. В ретроспективном исследовании были проанализированы данные пациентов, проходивших лечение в СПб ГУЗ ГКОД и НИИ Фтизиопульмонологии в 2013 году. Всего было отобрано 65 пациентов. В первую группу были выделены 40 (61,5%) пациентов, у которых клинически и гистологически был установлен диагноз немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) и на момент постановки диагноза или в процессе наблюдения не было выявлено туберкулезного поражения легких. Во вторую группу были выделены 25 пациентов (38,5%), у которых клинически и гистологически был

диагностирован НМРЛ и синхронный туберкулез.

Наличие экспрессии мутированного EGFR определялось у пациентов с аденокарциномой легкого и аденосквамозным раком при наличии туберкулеза. Значимых различий в клинико-рентгенологических особенностях (возраст, пол, сторона поражения, централизация поражения и т.д.) в группах НМРЛ без туберкулезного поражения и с туберкулезом выявлено не было.

В обеих группах встречаемость основных клинических симптомов, как и показателей функции внешнего дыхания, не имела значимой разницы (кашель (7,5%/8%), боль (5%/8%), лихорадка (2%/8%), усталость (24%/30%), потеря веса (4%/5%); ОФВ1 (85,3%/79,8%), ЖЁЛ (83,6%/84,8%). При использовании лучевых методов диагностики (КТ, МРТ, Rg) заподозрить наличие сопутствующего туберкулеза на фоне

рака легкого удавалось лишь в тех случаях, когда локализации очагов не совпадали, что наблюдалось лишь у 7 пациентов (28%).

Во второй группе при проведении анализа на наличие микобактерии туберкулеза отмечалась вариабельность в достоверности полученных результатов: при бактериоскопии мокроты с использованием световой микроскопии с окраской по Цилю-Нильсену положительный результат наблюдался у 4 пациентов (16%), при применении диаскинтеста положительные результаты обнаруживались лишь в 44% случаев, то есть у 11 пациентов, при проведении гистологического исследования микобактерия туберкулеза определялась в 100% при условии совпадения локализации поражения, то есть в 18 случаях.

При оценке морфологических вариантов опухоли 40 пациентов первой группы опухоль была представлена

в 16 случаях (40%) плоскоклеточным раком легкого, в 14 (35%) аденокарциномой легкого, в 7 (17,5%) крупноклеточным раком легкого, в 3 (7,5%) аденосквамозным раком легкого и в одном случае. Во второй группе в 12ти случаях (52%) был верифицирован плоскоклеточный рак легкого, в 6ти (24%) аденокарциномой легкого, в 2х (8%) аденосквамозный рак легкого, в 3х (12%) крупноклеточный рак легкого, в 1 (4%) эпидермоидный рак легкого. Анализ на наличие мутации EGFR в 18-21-м экзонах выявил мутации у 5ти больных с НМРЛ и туберкулезом (5/7; 71,4%). В 4х случаях гистологическим типом рака легкого с мутацией EGFR являлась аденокарцинома. В одном случае - аденосквамозный рак легкого. В одном случае мутация определялась в 21 экзоне и в 4х случаях в 19 экзоне гена EGFR. Мутация в 21 экзоне EGFR была представлена точечной ами-

нокислотной заменой Leu858Arg. Мутация в 19ом экзоне была представлена в 3х случаях делецией типа del 746E – A750 и в одном случае делецией типа del 747L–T751.

Авторы делают вывод, что значимых различий по встречаемости и выраженности симптомов рака легкого и рака легкого при сочетанном туберкулезе нет. При сочетанном туберкулезе наиболее частым гистологическим типом рака легкого является плоскоклеточный рак (52%). В группе пациентов с аденокарциномой и аденосквамозным раком легкого при сопутствующем туберкулезе наблюдалось увеличение встречаемости мутации EGFR по сравнению с данными литературы.

Источник: Орлова Р.В., Александров Б.О., Аветисян А.О. Журнал "Злокачественные опухоли", №4 - 2014.

И.В. ТИМОФЕЕВ, ДИРЕКТОР РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ: «Я ГОТОВ ПУБЛИКОВАТЬ СТАТЬИ В ЖУРНАЛЕ «ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ»



Журнал Межрегиональной общественной организации «Общество онкологов-химиотерапевтов» (в настоящее время Российского общества клинической онкологии, RUSSCO) "Злокачественные опухоли" начал издаваться в 2010 году. В первом номере вместе с профессором Аксель Евгенией Мильневой мы опубликовали статью "Почечно-клеточный рак (ПКР) в Российской Федерации в 2008 году". В статье обсуждались результаты нашего исследования "случай-контроль", а также статистика ПКР. За прошедшее время публикация, на тот момент в малоизвестном российском журнале, была процитирована 9 раз, из них 6 раз - в иностранных журналах. Эта статья помогла увеличить мой индекс Хирша (h-index), который рассматривается сейчас как основной инструмент научной активности и основан на цитировании статьи автора другими учеными. Рассчитывается

h-index просто. Например, если 2 статьи цитировались дважды, то h-index равен двум. Этот индекс, как идентификация ученого, влияет, и уже в нашей стране, на получение грантов, карьерный рост, участие в конференциях с докладами и т.п.

Готов ли я публиковать статьи в журнале "Злокачественные опухоли" только потому, что они могут гипотетически цитироваться? Пожалуй, нет. Для меня важно, чтобы статья была кем-то прочитана. К сожалению, вынужден признать, что читательская активность в отношении российских статей невысока. Статьи пишутся для таинственной ВАК и для резюме - "более ста публикаций...". Нет, я не хочу иметь более ста непрочитанных никем публикаций. И не хочу тратить драгоценное время на написание ста статей, не нашедших читателей. Журнал "Злокачественные опухоли" сегодня предоставляет возможность авторам найти своего читателя благодаря широкому распространению. Журнал рассылается по всей базе RUSSCO, включающей более 1000 членов. Журнал имеет официальный сайт www.malignanttumors.org, который также является официальным электронным изданием с уникальным издательским номером ISSN и размещает полнотекстовые статьи с их возможным переводом на английский и китайский языки. Журнал представлен в крупнейшей российской электронной библиотеке eLIBRARY. Журнал распростра-

няется на онкологических мероприятиях, включая Российский онкологический конгресс. Совсем скоро журнал попадет в SCOPUS.

Некоторые российские медицинские журналы публикуют "статьи по заказу". Скучные, "изъеденные молью" обзоры. Лично у меня нет интереса публиковаться в таких журналах. Журнал RUSSCO принципиально не публикует подобные статьи на коммерческой основе.

Вчера я снова подал статью в журнал "Злокачественные опухоли". Теперь система подачи полностью соответствует иностранной: надо зарегистрироваться на сайте и через электронный кабинет подать статью. После подачи статья автоматически попадает к главному редактору и рецензентам, которые ее рассматривают. Редакция обеспечивает ускоренный процесс рассмотрения статей и публикацию онлайн еще до выхода печатного издания. Впечатляет. И, наконец, мне нравится быть читателем журнала "Злокачественные опухоли". В последнем номере (декабрь 2014) я прочитал интересную статью профессора Орловой Р.В. с соавторами, в которой описываются клинико-морфологические особенности немелкоклеточного рака легкого при туберкулезе.

Очень важен выбор журнала для публикации. Считаю журнал RUSSCO одним из перспективных журналов и предлагаю российским ученым, исследователям, практикующим специалистам публиковать в нем свои статьи.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ЯВЛЯЕТСЯ НЕЗАВИСИМЫМ ПРОГНОСТИЧЕСКИМ ФАКТОРОМ УВЕЛИЧЕНИЯ РИСКА СМЕРТИ У БОЛЬНЫХ СВЕТЛОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ПОЧКИ

Рак почки является значимой медико-социальной проблемой [1,2]. Существуют противоречивые данные о взаимосвязи сахарного диабета и клинических исходов у больных почечно-клеточным раком (ПКР). В ретроспективном исследовании ученые оценили взаимосвязь между наличием сахарного диабета и выживаемостью у больных светлоклеточным раком почки, которым была выполнена нефрэктомия [3].

1964 истории болезни пациентов, получивших оперативное лечение по поводу спорадического, одностороннего светлоклеточного рака почки без метастазов (M0) за период с 1990 по 2008 года, были проанализированы. Все гистологические образцы были пересмотрены одним врачом патологом для подтверждения диагноза светлоклеточного рака почки. Для оценки опухоли-специфической и общей выживаемости были использованы кривые Каплана-Мейера. Оценка взаимосвязи сахарного диабета с исходами у онкологических больных была выполнена с помощью моделей Кокса.

В общей сложности у 257 пациентов (13%) присутствовал диагноз сахарного диабета. Они были значительно старше и чаще страдали от ожирения по сравнению с больными без диабета. Также в этой подгруппе больных отмечался высокий индекс коморбидности по шкале Charlson, нарушение функции почек, курение в анамнезе и неблагоприятный общий статус на момент хирургического вмешательства ($p < 0,001$).

Характеристики заболевания были сопоставимы между группами. Медиана послеоперационного наблюдения составила 8,7 лет. Пятилетняя опухоль-специфическая выживаемость не отличалась среди пациентов с диагнозом сахарного диабета и без (82% против 86%, $p = 0,1$), тогда как общая 5-летняя выживаемость была значительно хуже в подгруппе больных диабетом (65% против 74%, $p < 0,001$). Многофакторный анализ показал, что сахарный диабет является независимым фактором прогноза опухоль-специфической смертности (ОР 1,55; 95% ДИ 1,08 – 2,21; $p = 0,02$) и смертности от любых причин (ОР 1,32; 95% ДИ 1,06 – 1,64; $p = 0,01$).

Таким образом, результаты данного исследования предполагают, что сахарный диабет является независимым прогностическим фактором и связан со снижением опухоль-специфической и общей выживаемости среди больных, получивших оперативное лечение по поводу светлоклеточного рака почки.

Источники:

1. Тимофеев И.В., Аксель Е.М. Почечно-клеточный рак в России в 2008 году. Злокачественные опухоли. 2011. Т. 1. № 1. С. 6-10.
2. Tsimafeyeu I, Aksel E. Renal Cell Carcinoma in the Russian Federation in 2008. Malign Tumours 2010;1:1-4.
3. Psutka SP, et al. Diabetes Mellitus is Independently Associated with an Increased Risk of Mortality in Patients with Clear Cell Renal Cell Carcinoma J Urol. 2014. S0022-5347(14)03764-1.

4 ФЕВРАЛЯ - ВСЕМИРНЫЙ ДЕНЬ БОРЬБЫ ПРОТИВ РАКА

ВЫЖИТЬ ЛЮБОЙ ЦЕНОЙ? ЭКОНОМИЧЕСКОЕ БРЕМЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ

Материал подготовила Решетник Д.А. (Москва)

«Наука еще никогда не была настолько эффективна, но экономически это невероятно страшно».

Steve Miller

Стремительный научный прогресс, наблюдаемый в последние десятилетия в фундаментальной онкологии, иммунологии и генетике, привел к появлению множества новых противоопухолевых препаратов. Сегодня порядка тысячи молекул для лечения онкологических заболеваний проходят различные стадии доклинических и клинических исследований. Что в значительной степени превышает объемы фармацевтических разработок для лечения сердечно-сосудистых, неврологических и психиатрических заболеваний вместе взятых.

Большинство новых разработок направлено на лечение опухолей с определенными генетическими

аномалиями. Ежегодно пополняется список таргетных препаратов. Все больше исследований показывают высокую эффективность и продолжительность ответов на фоне иммунотерапии. Так, появление новейших препаратов для лечения меланомы в определенной степени изменило представления о потенциальной излечимости данного заболевания, а у пациентов с опухолями кроветворной системы появился шанс продлить жизнь на долгие годы. Как сказал John LaMattina, один из руководителей R&D направления компании Pfizer: «Мы направляемся к миру, где рак будет таким же хроническим заболеванием, как сахарный диабет». Однако, несмотря на множество

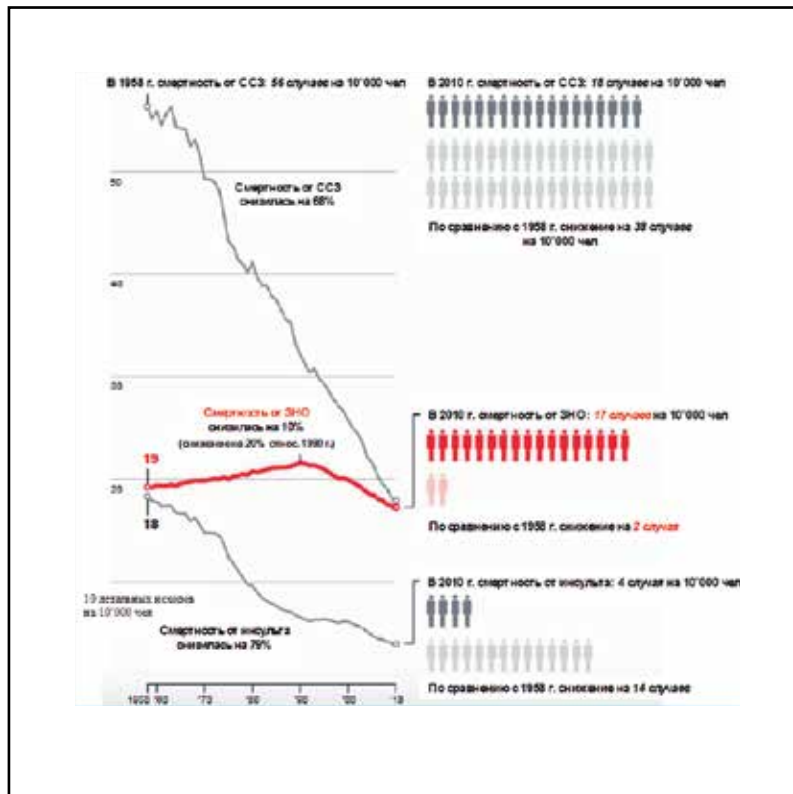


Рисунок 1. Снижение смертности за 1953–2010 гг. The New York Times

следствиях для экономики здравоохранения.

В январе 2015 года Национальная служба здравоохранения Великобритании (NHS UK) с целью оптимизации возрастающих расходов на лекарственное обеспечение объявила о сокращении списка льготных противоопухолевых препаратов на 30%. Эта новость вызвала бурные дискуссии заставила мировую общественность в очередной раз задуматься о неудобных вопросах: сколько стоит месяц или год жизни? Каковы реальные затраты на исследование новых противоопухолевых препаратов и как их можно сократить? Каким образом контролировать ценообразование для новых лекарственных средств?

Лидеры фармацевтической индустрии объясняют, что столь высокая стоимость новых препаратов обусловлена колоссальными затратами на разработку

раза и в 2013 году составили \$91 млрд.

Противоопухолевая лекарственная терапия даже с учетом новейших разработок, как правило, не приводит к выздоровлению, но позволяет поддерживать жизнь пациента на протяжении нескольких месяцев, существенно реже – нескольких лет. Стоимость такой терапии определяется тысячами и десятками тысяч долларов. По данным Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Нью-Йорк) с 2010 года в практике врачей онкологов появились более 30 новых противоопухолевых препаратов, стоимость 1 месяца терапии каждым из которых составляет не менее \$5000 (Рис. 2). Для 16 из этих препаратов ежемесячные затраты на лечение приравниваются к \$10'000 и более. При этом из 44 медикаментов, вошедших в онкологическую практику в 1990-х, только для 4 препаратов ежемесячная стоимость превышала \$5000.

Принимая во внимание высокую стоимость лечения, во многих странах мира существуют системы льготного лекарственного обеспечения, расходы на лечение онкологии частично или полностью компенсируются национальными фондами (в Великобритании за счет средств Cancer Drugs Fund оплачивается более 40 дорогостоящих лекарственных средств). Но катастрофический рост цен на противоопухолевые препараты, который наблюдается в последние 15 лет, привел к тому, что в США и Великобритании, странах с исключительно высоким уровнем финансирования медицинской помощи на душу населения, все чаще стали задумываться о по-



Рисунок 2. Медианная стоимость 1 месяца лечения для новых противоопухолевых препаратов за 1975 – 2014 гг.

С 1970-х годов в США, несмотря на практически полную доступность все большего количества брендов, отмечается стремительный рост цен на новые противоопухолевые препараты.

Примечание: указана ежемесячная стоимость (в рамках программы Medicare) для каждого препарата в год его выхода; цены скорректированы с учетом инфляции.

Peter Bach, Geoffrey Schnorr, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York
Bloomberg Graphics

Препарат (МНН)	Компания производитель	Стоимость лечения в США (\$)
Авастин (бевацизумаб)	Roche	5'000 / месяц
Гливек (иматиниб)	Novartis	92'000 / год
Залтрап (афлиберцепт)	SanoFi	11'000 / месяц
Спрайсел (дазатиниб)	Bristol-Myers Squibb	123'000 / год
Тасigna (нилотиниб)	Novartis	115'000 / год
Халавен (эрибулин)	Eisai	5'000 / курс
Эрбитукс (цетуксимаб)	Merck	8'400 / месяц
Keytruda* (пембролизумаб)	MSD	~150'000 / месяц
Opdivo* (ниволумаб)	Bristol-Myers Squibb	~150'000 / месяц
Proveng* (сипулейсел-Т)	Dendreon	93'000 / курс
Yervoy* (ипилимумаб)	Bristol-Myers Squibb	39'000 / месяц

*Регистрация к медицинскому применению на территории РФ не получена.

ярких научных открытий в области онкологии, бурное развитие медицины и фармацевтической промышленности, за минувшие пол века (1958 – 2010 гг.) снижение показателей смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) по разным данным составило порядка 10-20%, тогда как в отношении других заболеваний с высокой летальностью этот показатель снизился более чем на 60-70% (Рис. 1).

Научные открытия, которые лежат в основе создания инновационных противоопухолевых препаратов, действительно впечатляют, но прогресс в области науки не всегда сопровождается

соразмерными успехами в лечении заболевания и улучшении его исходов.

По данным ВОЗ в 2012 году диагностировано 14 млн новых случаев заболевания раком и 8,2 млн летальных исходов. Ожидается, что в ближайшие 20 лет количество новых случаев возрастет на 70%. Тенденция к прогрессивному росту онкологической заболеваемости ставит под удар системы здравоохранения всех стран без исключения.

Согласно отчету IMS Institute for Healthcare Informatics мировые расходы на противоопухолевые препараты за последние десять лет увеличились более чем в два

новых молекул, проведение доклинических и клинических исследований. По разным данным расходы на полный цикл разработки нового лекарственного агента составляют от \$521 млн до \$2,6 млрд и более. Не секрет, что крупные компании одновременно ведут поиск и разработку нескольких лекарственных продуктов. В случае «неуспеха» какой-либо молекулы, расходы на ее исследование будут компенсированы за счет успешных проектов и, безусловно, это отразится в цене на новый эффективный препарат.

Аналитики Forbes сообщают, что разработка ~95% экспериментальных препаратов прекращается на различных этапах клинических исследований в виду их неэффективности или небезопасности. Таким образом, общие расходы фармацевтических компаний на R&D должны окупаться за счет нескольких успешных продуктов. В таком ракурсе расходы на "рождение" нового лекарственного блокбастера возрастают в миллиарды раз (Таб. 1).

Расходы, связанные с выве-

Таблица 1. Расходы на исследования новых лекарственных препаратов. Matthew Herper. Forbes, 2012

Компания	Количество зарегистрированных препаратов	R&D расходы на каждый препарат (млн \$)	Общие R&D расходы за 1997-2011 гг. (млн \$)
AstraZeneca	5	11'790,93	58'955
GlaxoSmithKline	10	81'70,81	81'708
Sanofi	8	7'909,26	63'274
Roche Holding AG	11	7'803,77	85'841
Pfizer Inc.	14	7'727,03	108'178
Johnson & Johnson	15	5'885,65	88'285
Eli Lilly & Co.	11	4'577,04	50'347
Abbott Laboratories	8	4'496,21	35'970
Merck & Co Inc	16	4'209,99	67'360
Bristol-Myers Squibb Co.	11	4'152,26	45'675
Novartis AG	21	3'983,13	83'646
Amgen Inc.	9	3'692,14	33'229

дением на фармацевтический рынок новых эффективных лекарственных препаратов не ограничиваются только доклиническими и клиническими исследованиями. Следует также учитывать те финансовые потери, с которыми сталкиваются компании при регистрации препаратов и их постмаркетинговом сопровождении, что влечет за собой расходы на поддержку

многочисленных отделов регистрации, фармакологической безопасности и пр. Но даже если добавить ко всему вышеперечисленному ограниченные сроки патентной защиты, учесть инфляцию и резонное желание фармацевтических компаний повысить свои доходы, затруднительно объяснить ежегодный 10% рост цен на противоопухолевые лекарственные препараты.

В январе 2015 года David H. Howar, Peter B. Bach, Ernst R. Berndt и Rena M. Conti в своей статье «Ценообразование на рынке противоопухолевых препаратов», опубликованной Национальным бюро экономических исследований (США), приводят интересные данные. За период с 1995 по 2013 гг. FDA одобрило 58 новых препаратов для лечения онкологических заболеваний. Цены запуска препаратов увеличивались на 10% в год, что в среднем составляло \$8'500 (с учетом инфляции) и формулы затратной эффективности относительно улучшения выживаемости). Взвешивая цены по отношению к улучшению показателей выживаемости, авторы обнаружили, что цены возрастали на 120% за каждый дополнительный год или на 14% за каждый дополнительный месяц жизни, которые приобретают пациенты на фоне терапии противоопухолевыми препаратами. Этот эффект в долларовом выражении составил \$ 75'000 в год. Рыночное увеличение цен с течением времени составило 12% в год.

Авторы также рассчитали стоимость приобретенного года жизни: для этого стоимость за период лечения (в долларах по состоянию на 2013 г.) разделили на показатель улучшения выживаемости. По мнению авторов, стоимость приобретенного года жизни может рассматриваться как стоимость, скорректированная относительно преимуществ выживаемости ("benefit-adjusted" price). Выборочное среднее значение составило \$150'000 за приобретенный год жизни. Другими словами, в 1995 году пациенты и страховые компании платили \$54'100 за год жизни. Десять лет спустя – в 2005 году – такое же улучшение выживаемости стоило \$139'100. К 2013 году плата за один дополнительный год жизни возросла до \$207'000.

увеличивает продолжительность жизни на дополнительные 4 месяца.

2012
Врачи Memorial Sloan Kettering Cancer Center в Нью-Йорке отказались от назначения препарата За-лтрап (афлиберцепт) для лечения колоректального рака по той причине, что его цена была вдвое завышена по сравнению со стоимостью альтернативного препарата Авастин (бевацизумаб), хотя эффективность этих лекарственных средств была сопоставима. В результате коллективных протестов сотрудников центра, компания Sanofi в два раза снизила цену на афлиберцепт.

2013
Два новейших иммунных препарата – Keytruda (компания Merck&Co) и Opdivo (компания Bristol-MyersSquibb) – были одобрены FDA для лечения пациентов с нерезектабельной метастатической меланомой. Стоимость лечения для каждого из этих препаратов составляет \$150'000 на пациента в год.

2014
Компания EliLilly зарегистрировала новый препарат для лечения рака желудка – Сугамза (рамуциру-маб). Стоимость одного месяца лечения составляет \$13'000.

2014
Компания Novartis зарегистрировала новый препарат для лечения рака легкого – Zykadia (серитиниб). Стоимость одного месяца лечения порядка \$14'000.

2014
Компания Amgen зарегистрировала новый препарат для лечения острого лимфобластного лейкоза - Blinicyto (блинатумомаб). Стоимость одного месяца лечения составит \$64'000.

Фармацевтические компании продолжают агрессивно повышать цены на противоопухолевые лекарственные средства. Онкологический диагноз стал не только медицинской, но и мировой экономической проблемой. Даже в странах с высоким уровнем финансирования здравоохранения всерьез задумались над пугающими перспективами. Однако, в развивающихся странах эта проблема выглядит еще драматичнее. По данным ВОЗ, ежегодно 60% новых случаев онкологической заболеваемости приходится на страны Азии, Африки и Латинской Америки. В будущем это смещение будет только увеличиваться.



**Москва, 2015
13–14 марта**

РЕДКИЕ ОПУХОЛИ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Международная междисциплинарная конференция для онкологов, радиологов и гинекологов



НЕКОТОРЫЕ ФАКТЫ:

2004
Компания Genentech представила новый препарат Авастин (бевацизумаб) для лечения метастатического колоректального рака. Стоимость препарата на весь лечебный период составляла \$50'000 и была связана с дополнительным увеличением продолжительности жизни на 5 месяцев.

2011
Компания Bristol-Myers Squibb зарегистрировала новый препарат Yervoy (ипилимумаб), стоимость одного курса терапии которым составляет \$120'000. Препарат

Газета
Российского общества
клинической онкологии

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

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 1.2015 – тираж
4000 экз. Заказ 2500.

Распространяется
бесплатно.
При перепечатке материалов
необходимо получить
разрешение редакции.