



R U S S C O

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Официальная газета общества | Выпуск 4 • 2015

А.В. СНЕГОВОЙ СТАЛ ЧЛЕНОМ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО ПАЛЛИАТИВНОЙ И ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ESMO



31 марта 2015 года Снеговой Антон Владимирович вошел в состав Рабочей группы по паллиативной и поддерживающей терапии Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), целями которой являются организация паллиативной помощи и поддерживающей терапии, проведение научных исследований, образовательная деятельность, интеграция поддерживающей терапии и лекарственного лечения в онкологию.

Доктор Снеговой является членом Правления и руководителем рабочей группы по поддерживающей терапии в онкологии Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), соавтором Практических рекомендаций по лекарственному лечению злокачественных новообразований RUSSCO, старшим научным сотрудником отделения амбулаторной химиотерапии ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина (Москва).

Редакция Газеты RUSSCO задала несколько вопросов доктору А.В. Снеговому.

- Антон Владимирович, в онкологии существует несколько терминов «поддерживающая терапия», «симптоматическая терапия», «паллиативная помощь». Есть ли между ними разница?

Безусловно, разница существует. Прежде всего хотелось бы уточнить, что термины «симптомати-

ческая терапия» и «сопроводительная терапия» утратили свой смысл и не используются в современной онкологической практике. А понятия «паллиативная помощь» и «поддерживающая терапия» определяют новые подходы лечебного процесса онкологических больных. В том случае, когда целью терапии является улучшение переносимости противоопухолевого лечения за счет снижения ее токсичности, принято использовать термин «поддерживающая терапия». Само понятие определяет и смысл – это поддержание хорошего качества жизни за счет улучшения физических, психологических и социальных функций на фоне проведения противоопухолевого лечения с намерением повысить ее эффективность.

Но когда речь идет о мероприятиях, направленных на оказание помощи больным, у которых исчерпаны все возможности лечения, мы говорим о паллиативной помощи. В этом случае сохранение приемлемого качества жизни пациента достигается путем облегчения его физических, психосоциальных и духовных страданий, связанных с тяжелым неизлечимым заболеванием. Такую помощь, как правило, оказывают в условиях специализированного лечебного учреждения, которое называется хосписом.

Итак, поддерживающая терапия и паллиативная помощь являются важными последовательными этапами оказания помощи онкологическим пациентам в зависимости от клинической ситуации.

- Каких специалистов должна включать команда по поддерживающей терапии?

Поскольку токсичность на фоне противоопухолевого лечения может проявляться в виде нарушения функционирования различных органов, соответственно, в лечении пациентов должны участвовать специалисты различных областей медицины. Это кардио-

логи, эндокринологи, гепатологи, гастроэнтерологи, реаниматологи (детоксикация), специалисты-коагулологи, антибактериальной и антимикотической терапии и др. Так, в настоящее время наша команда по поддерживающей терапии включает гепатологов (проф. А.О. Бугаев, проф. М.В. Маевская), кардиологов (врач высшей категории С.А. Бедрицкий, проф. Г.Е. Гендлин), реаниматологов (проф. Е.Г. Громова), специалиста-коагулолога (д.м.н. О.В. Соменова), специалистов антибактериальной (к.м.н. З.В. Григорьевская) и антимикотической терапии (проф. В.Б. Ларионова). Мы планируем также сотрудничать с эндокринологами, дерматологами, гастроэнтерологами, реабилитологами, психологами, психиатрами.

Поддерживающая терапия – это мультидисциплинарность в работе врача-онколога, что обеспечивает качественное оказание помощи пациенту на фоне противоопухолевого лечения.

- Насколько в России медицинские сестры вовлечены в процесс проведения поддерживающей терапии?

К сожалению, медицинские сестры в российских онкологических клиниках практически не участвуют в проведении поддерживающей терапии. Связано это как с организационными особенностями, так и с низкой информированностью медицинских сестер в этом вопросе. Например, в Европе медицинские сестры проходят специальный курс подготовки к работе с онкологическими пациентами. Существует и специальная организация EONS, которая объединяет средний медицинский персонал с онкологической квалификацией. В задачи этой организации входит проведение систематического обучения медсестер и взаимодействие с врачами-онкологами.

- Планируются ли в России вклю-

чение среднего медицинского персонала в оказание поддерживающей терапии пациентам?

Да, в рамках проекта образовательных школ по поддерживающей терапии Российского общества клинической онкологии проводится обучение не только врачей, но и медицинских сестер. Мероприятия для среднего медицинского персонала проводят уже в течение года благодаря активному участию старшей медицинской сестры отделения опухолей молочных желез ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» Л.К. Цветковой.

Также необходимо отметить, что администрация онкологических ЛПУ должна активно поддерживать участие медицинских сестер, которым интересно заниматься поддерживающей терапией. И это очень важно, поскольку медицинская сестра зачастую больше контактирует с пациентом и вынуждена отвечать на многие вопросы, которые больные либо боятся, либо стесняются задавать доктору.

- Хорошо, тогда напрашивается вопрос, уделяется ли внимание образованию пациентов?

Да, но, к сожалению, систематизированного обучения пока не существует. Как правило, такие мероприятия проводятся некоммерческими организациями по защите прав пациентов, а профессиональные онкологические сообщества мало вовлечены в этот процесс. Следствием этого является низкая информированность пациентов, страх неприятного разговора о тех проблемах, которые их беспокоят.

- Можете ли Вы привести наиболее яркие примеры, когда поддерживающая терапия не только влияла на качество жизни пациента, но и повышала эффективность основного лечения?

Продолжение на стр. 2

RUSSCO ПРЕДЛОЖИЛО ИЗМЕНИТЬ ПЕРЕЧЕНЬ ЖНВЛП

Российское общество клинической онкологии отправило в Министерство здравоохранения РФ предложения по изменению перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Предложения RUSSCO по изменению перечня основаны на голосовании членов Общества по данному вопросу, которое состоялось несколько лет назад. Результаты голосования были одобрены Советом Правления. Предложения дважды подавались в Министерство здравоохранения, однако, оставались без внимания. Напомним, что первое предложение RUSSCO нашло поддержку Минздрава, и в перечень попали такие препараты как гефитиниб, сунитиниб, сорафениб, цетуксимаб и мемтрексед. Перечень ЖНВЛП утверждается Правительством РФ с целью государственного регулирования цен на лекарственные препараты. Задачей государственного регулирования цен является повышение доступности лекарственных препаратов для населения и лечебно-профилактических учреждений. В сложившейся экономической ситуации представляется крайне важным фиксирование цен на лекарства. Кроме того, наличие препарата в списке ЖНВЛП означает, что препарат должен бесплатно предоставляться пациентам по показаниям.

RosOncoWeb
ГЛАВНЫЕ НОВОСТИ
В ОНКОЛОГИИ

Начало на стр. 1

Значение поддерживающей терапии, как терапии, влияющей на продолжительность жизни, было показано в клинических исследованиях. Например, в одном из таких исследований, проведенных W.Scheithauer с соавторами еще в 1993 году, было продемонстрировано преимущество назначения поддерживающей терапии и влияние ее на эффективность лечения. Большим метастатическим колоректальным раком назначали либо только поддерживающую терапию, либо добавляли ее к химиотерапии. При этом оценивалось не только качество жизни, но и выживаемость. Результаты первого исследования по оценке значимости поддерживающей терапии показали, что выживаемость пациентов, которым проводили поддерживающее лечение с химиотерапией была значимо выше и составила 11 мес. против 5 мес. в группе сравнения. Авторы исследования сделали вывод о возможности сохранения запланированного объема химиотерапии за счет поддерживающей терапии, что и повлияло на увеличение показателя выживаемости. Кроме того, важным является и тот факт, что своевременно проведенная поддерживающая терапия снижает экономические затраты на лечение. Так, например, в исследовании М. Ааро с соавторами в 2012 году показали, что приверженность к выполнению клинически одобренных рекомендаций по профилактике тошноты и рвоты на фоне химиотерапии способствует не только повышению эффективности антиэметической терапии, но и снижению стоимости лечения. Пациенты меньше обращались за дополнительной помощью, что уменьшило показатель частоты визитов к врачу и госпитализаций.

- Как изучаются препараты поддерживающей терапии? Есть ли принципиальные отличия таких исследований от тех, которые изучают противоопухолевые препараты?

В большинстве случаев изучение препаратов поддерживающей терапии проводится в рамках рандомизированных сравнительных исследований с плацебо или аналогами близкими по эффективности. Но все же существуют некоторые особенности, поскольку для некоторых препаратов нет аналогов или методик, которые могут использоваться для сравнения. Поэтому изучение может проводиться в рамках нерандомизированного исследования. Например, для лечения ладонно-подошвенной реакции, возникающей на фоне таргетной терапии, до сих пор не существует эффективных методик и препаратов, поэтому выполнить рандомизацию по тактике лечения в этом случае невозможно. Также в большинстве исследований оценочным критерием является степень изменения того или иного нежелательного явления на фоне исследуемой терапии, что несколько необычно для «классических» исследований в онкологии. Оценка может быть не количественная, а качественная.

- Мы знаем, что по мере появления новых противоопухолевых молекул, проводится большое количество клинических исследований и этот процесс прогрессивно развивается. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) ежегодно одобряет 15-17 новых препаратов для клинического использования. К сожалению, развитие поддерживающей терапии и создание новых препаратов в этом направлении происходит не так прогрессивно.

Да, это действительно так, дело в том, что создание препаратов поддерживающей терапии является более сложным процессом с «биологической» точки зрения, поскольку лечение должно быть направлено на восстановление процессов в организме, нарушенных в результате проведения химиотерапии. При этом для некоторых нежелательных явлений очень сложно подобрать эффективные

препараты и/или методики. Также необходимо понимать, что препараты, применяемые с целью поддерживающей терапии не должны влиять на прогрессирование заболевания, воздействовать на фармакокинетику и фармакодинамику противоопухолевой терапии, изменять работу «здоровых» тканей, органов и систем, но при этом должны восстанавливать поврежденные в результате токсичности функции организма. Добиться такого баланса достаточно сложно.

- Вы возглавляете группу по поддерживающей терапии Российского общества клинической онкологии. Какие планы у RUSSCO на ближайший год?

Признаюсь, у нас достаточно амбициозные планы. Во-первых, мы планируем проведение I Российской конференции по поддерживающей терапии, при этом мы уже включили в программу мультидис-

циплинарную секцию. Мероприятие такого масштаба по этой тематике будет проводиться впервые в отечественной онкологии. Во-вторых, планируется анонсировать сразу три крупных проекта: по разработке индивидуализирующих подходов в коррекции анемии, нейтропении и назначении остеомодифицирующих агентов. В реализации этой программы нам будут помогать коллеги из других регионов. Это первые шаги в персонализации поддерживающей терапии. Другой проект посвящен оценке популяции пациентов с лекарственно-индуцированным поражением печени вследствие химиотерапии, которые получали гепатопротектор в РФ в рамках проспективного многоцентрового наблюдательного исследования. Третий проект - это освещение итогов первого многоцентрового исследования по инвазивным миеломам в России. Также мы будем продолжать проведение для врачей обучающих школ

RUSSCO по поддерживающей терапии. Как показывает опыт предыдущего года, школы имеют высокую практическую ценность. К сожалению, информированность врачей в этом направлении низкая, поскольку долгое время поддерживающей терапии не уделялось значимого внимания. Мы планируем обновить и добавить новые разделы в российские рекомендации по поддерживающей терапии. Одним из важных аспектов нашей работы является активное взаимодействие с международной ассоциацией по поддерживающей терапии, поэтому мы будем укреплять это сотрудничество. В заключение хотелось бы сказать, что добиться желаемых результатов в нашей работе было бы невозможно без активного участия и поддержки коллег, которые являются экспертами группы по поддерживающей терапии. Спасибо Вам за интересные вопросы и проявленный интерес!



Москва, 2015
14-15 мая
гостиница Интерконтиненталь

Весенняя конференция RUSSCO ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ



При поддержке:



Ассоциация
Онкологов
России



rosoncweb.ru

МОЖНО ЛИ ОТКАЗАТЬСЯ ОТ АДЬЮВАНТНОГО ТРАСТУЗУМАБА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ДОСТИГШИХ ПОЛНОЙ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ С ТРАСТУЗУМАБОМ?



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

Неoadьювантная химиотерапия является популярным методом лечения операбельного или местнораспространенного рака молочной железы. Наиболее часто этот лечебный подход используется у больных с тройным негативным или HER2 фенотипами, что позволяет у 30-60% больных достигнуть полной морфологической регрессии опухоли. Достижение полной морфологической регрессии опухоли сочетается с хорошим прогнозом. У больных с HER2-позитивными опухолями считается стандартным на этапе неoadьювантной терапии использовать чередование паклитаксела и антрациклинсодержащих комбинаций (AC, FEC) с одновременным введением трастузумаба в течение 24 недель. После выполнения операции больным независимо от морфологического ответа на проведенную химиотерапию назначают продолжение введения трастузумаба в течение 6 месяцев (до одного года в сумме) и назначение гормональных препаратов в случае наличия в опухоли

рецепторов стероидных гормонов. Никто никогда не задавался вопросом, а нужна ли дополнительная терапия трастузумабом у больных с полным морфологическим ответом на неoadьювантную терапию. Авторы из MD Anderson Cancer Center анализировали результаты неoadьювантной химиотерапии в комбинации с трастузумабом у 589 женщин с I-III стадиями HER2+ рака молочной железы, получавших лечение с 2001 по 2012 годы. Поскольку адьювантная терапия трастузумабом стала стандартным методом лечения с 2006 года, 109 (18,5%) больных, лечившихся до этой даты, получали трастузумаб только предоперационно и не получали его послеоперационно. Таким образом, появилась возможность оценить значение продолжения трастузумаба в послеоперационном периоде (всего 52 недели) по сравнению с больными, которые получали его только предоперационно (24 недели)?

В качестве предоперационной химиотерапии использовали комбинацию P-FEC (паклитаксел 80 мг/м² еженедельно 12 недель или в дозе 225 мг/м² каждые 3 недели 4 введения с последующим введением 5-фторурацила 500 мг/м², эпирубин 75 мг/м² и циклофосфан 500 мг/м² каждые 3 недели 4 курса. Трастузумаб в начальной дозе 4 мг/кг и при последующих введениях 2мг/кг вводили еженедельно в течение 24 недель, начиная одновременно с химиотерапией. После выполнения операции 109 (18,5%) из 589 больных не получали трастузумаб адьювантно в течение 6 месяцев. Характеристики больных в группах получавших и не получавших трастузумаб адьювантно, не отличались по клиническим и биологическим факторам. Полная морфологическая регрессия первичной опухоли и метастазов в регионарные лимфоузлы (yT0/is, N0) зарегистрирована у 203 (34,5%) пациенток. Среди них 150 (73,9%) получали трастузумаб адьювантно. Среди больных, не достигших

морфологически полной регрессии, доля получавших трастузумаб составила 85,5%.

При медиане наблюдения 45 мес. рецидив заболевания отмечен у 61 (10,4%) больной и умерло 38 (6,5%) пациенток, 5-летняя безрецидивная и общая выживаемость для всей группы больных составила 87% и 93% соответственно (см. таблицу 1). Результаты лечения в группах больных, получавших и не получавших трастузумаб адьювантно были примерно одинаковыми и небольшая разница в безрецидивной выживаемости (85% в сравнении с 92%) не достигла статистической достоверности (p=0.33). Больные, у которых была достигнута морфологически полная регрессия демонстрировали великолепную безрецидивную и общую выживаемость и отсутствие адьювантной терапии трастузумабом не влияло на отдаленные результаты. У больных с отсут-

ствием полного морфологического эффекта чаще наблюдали развитие рецидива заболевания, однако 5-ти летняя безрецидивная выживаемость существенно не различалась в группе адьювантной терапии трастузумабом и без: 82% и 84% соответственно. При этом отмечено не совсем объяснимое достоверное ухудшение общей выживаемости в группе больных с неполной морфологической регрессией, которые не получали трастузумаб в сравнении с получавшими: 82% и 92% соответственно.

Полученные результаты свидетельствуют, что больные с HER2+ раком молочной железы, достигшие морфологически полной регрессии после назначения химиотерапии и трастузумаба в течение 24 недель, демонстрируют прекрасные отдаленные результаты и не нуждаются в продолжении введения трастузумаба после операции. Данные выводы нельзя рассматривать как окончательные, учитывая ретроспективный характер проведенного анализа и небольшое количество больных. Эти данные, скорее могут послужить основанием для проведения рандомизированного исследования с целью отказа от избыточного назначения трастузумаба с целью снижения токсичности. Данная работа вновь поднимает

вопрос об оптимальной продолжительности введения трастузумаба у больных с операбельным раком молочной железы. Проведенные исследования закрепили в качестве стандартного срока 52 недели введения трастузумаба адьювантно. В исследовании PHARE не удалось доказать, что введение трастузумаба на протяжении 6 месяцев не хуже одногодичного. Однако для больных, которые достигли полной морфологической регрессии при проведении неoadьювантной терапии и введения трастузумаба, возможно, достаточно 24 недель лечения трастузумабом. Исследование оставляет много вопросов без ответа. Если в результате высокой чувствительности опухоли достигнута полная регрессия и можно отказаться от трастузумаба, то нельзя ли отказаться и от проведения адьювантной гормонотерапии у больных с положительными рецепторами. В данной работе подавляющее большинство больных с положительными рецепторами получали адьювантную гормонотерапию с течением 5 лет. Как объяснить существенное снижение общей выживаемости в группе больных с неполной морфологической регрессией и отсутствием адьювантного трастузумаба при практически равной безрецидивной выживаемости? На этот вопрос может пролить свет сведения о терапии рака молочной железы после развития рецидива. Получали ли они трастузумаб для лечения рецидива или нет? И если можно объяснить высокую смертность некачественным лечением рецидива, тогда логично предположить, что и больные с неполной морфологической регрессией также не нуждаются в продолжении терапии трастузумабом адьювантно. Однако данная работа оставляет возникшие вопросы без ответа.

Литература

1. Gonzalez-Angulo A.M., Parinyanitikul N., Lei X. et al. Effect of adjuvant trastuzumab among patients treated with anti-HER2-based neoadjuvant therapy. Br. J. Cancer 2015, 112:630-636.
2. Pivov X., Romieu G., Debled M. et al. PHARE trial investigators (2013) 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol.2013, 14(8): 741-748.

Таблица 1. Результаты 5-летней безрецидивной выживаемости больных HER2+ раком молочной железы в зависимости от морфологического эффекта неoadьювантной системной терапии и адьювантного назначения трастузумаба.

	Число больных	5-летняя безрецидивная выживаемость	5-летняя общая выживаемость
Вся группа	589	87%	93%
Адьювантно трастузумаб:			
Получала	480	85%	93%
Не получала	109	92%	91%
Полная морфологическая регрессия:			
Достигнута	203	95%	98%
Не достигнута	386	83%	90%
Полная морфологическая регрессия:			
Получала трастузумаб	150	93%	97%
Не получала трастузумаб	53	100%	100%
Неполная морфологическая регрессия			
Получала трастузумаб	330	82%	92%
Не получала трастузумаб	56	84%	82%

ЗНАЧЕНИЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ IIIA-N2 СТАДИИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И АДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Лучевая терапия всегда рассматривалась как важный компонент комбинированного лечения у больных местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого. Исторически лучевая терапия на область корня легкого со стороны поражения и/или средостения широко применялась в качестве адьювантной после выполненного оперативного лечения. Однако результаты мета-анализа PORT, проведенного по результатам исследований 60-80 годов прошлого столетия, показали, что проведение

лучевой терапии адьювантно ухудшает результаты оперативного лечения больных немелкоклеточным раком легкого за счет, в первую очередь, увеличения смертности от лучевого повреждения миокарда и легочной ткани [1]. Появление новых методов планирования и осуществления лучевой терапии привели к существенному повышению точности дозирования и уменьшению повреждения окружающих тканей и органов. Проведенный анализ использования лучевой терапии послеоперационно в рамках

проекта ANITA (Adjuvant Navelbine International Trial Association) показал выигрыш в отдаленных результатах лечения у больных с наличием метастазов в средостении (N2) [2]. Оставалось неясным, нужна ли адьювантная лучевая терапия тем больным, которым уже была проведена адьювантная химиотерапия. Для оценки роли проведения адьювантной лучевой терапии у больных немелкоклеточным раком легкого получившим цисплатин-содержащую адьювантную

химиотерапию, использовали анализ базы данных NCDB (National Cancer Data Base) Американского общества хирургов (American College of Surgeons) и Американского противоопухолевого общества (American Cancer Society). Эта база данных объединяет примерно 70% больных злокачественными опухолями США. В анализ вошли больные, получавшие лечение в 2006-2010 гг. по поводу немелкоклеточного рака легкого в стадии IIIA (N2)[3]. Больным, у которых после хирургического лечения

была установлена стадия pN2 и проведена адьювантная химиотерапия, анализировались в зависимости от дальнейшего проведения послеоперационной лучевой терапии. Не разрешалось включать в анализ больных с предоперационной химиотерапией, признаками метастатической болезни или нерадикальной резекцией опухоли. Адьювантная химиотерапия должна быть инициирована не позднее 3 месяцев с момента операции, на-

Начало на стр. 3

чало проведения послеоперационной лучевой терапии не позднее 240 дней с момента операции. Суммарная очаговая доза послеоперационной лучевой терапии должно быть не менее 45 Гр. Проводился анализ демографических данных больных, общего состояния, характер оперативного вмешательства, адъювантной химиотерапии и послеоперационной лучевой терапии. Согласно критериям включения и исключения было обнаружено 4483 больных с pN2 после радикальной резекции опухоли и адъювантной химиотерапии, из которых 1850 (41,3%) получили послеоперационную лучевую терапию. Большинство больных получало адъювантную химиотерапию цисплатиновыми дуплетами, медиана суммарной дозы лучевой терапии составила 54 Гр. Более половины больных (54%) получили лучевую терапию в течение 45 дней после окончания адъювантной химиотерапии, медиана начала облучения составила 73 дня от операции. При сравнении двух групп больных, получивших послеоперационную лучевую терапию и без, в группе облучения пациенты были моложе, в лучшем общем состоянии, им реже выполнялась пневмонэктомия и чаще сублобарная резекция. При среднем сроке наблюдения 22 месяца использование послеоперационной лучевой терапии приводило к достоверному увеличению медианы продолжительности жизни (с 40,9 мес. до 45,2 мес.), 3-летней выживаемости (с 55,7% до 59,9%) и 5-летней выживаемости (с 34,6% до 38,4%). Таким образом, авторы делают вывод, что у радикально оперированных больных немелкоклеточным раком легкого с плохим прогнозом

(pN2) проведение лучевой терапии улучшает отдаленные результаты лечения. Еще одним дискутируемым показанием к назначению лучевой терапии является профилактика метастазов в головном. Известно, что головной мозг является частой мишенью для метастазов немелкоклеточного рака легкого при N2 стадии заболевания. Частота метастазирования в головной мозг как первого и единственного признака прогрессирования заболевания у больных с радикальной резекцией немелкоклеточного рака легкого в стадии IIIA (N2) составляет 15-40%. Появление церебральных метастазов приводит к быстрой смерти у большинства пациентов. С учетом такой высокой частоты метастазирования было предпринято несколько исследований по возможности профилактического облучения головного мозга у этой группы больных с целью снижения риска развития церебральных метастазов. В большинстве из них было показано снижение частоты метастазирования в головной мозг, что, однако, не сказалось на существенном увеличении продолжительности жизни. Авторы данной работы предположили, что возможно отсутствие выигрыша в продолжительности жизни связано с включением больных с различным риском развития церебральных метастазов. Авторы разработали математическую модель, определяющую риск возникновения церебральных метастазов на основании числа зон метастазирования в лимфоузлы средостения и числа самих метастазов в лимфоузлах средостения[4]. Было предположено, что больные с высоким риском метастазирования в головной мозг будут в максимальной степени выигрывать от проведения профилактического облучения головного

мозга. В течение 5 лет (2005-09 гг.) было скринировано 377 больных немелкоклеточным раком легкого в стадии IIIA-N2 после радикальной операции и адъювантной химиотерапии без признаков рецидива заболевания[4]. Из этой группы высокий риск метастазирования в головной мозг имели 156 больных, 75 из которых составили группу наблюдения, а 85 больных получили профилактическую лучевую терапию на головной мозг разовой очаговой дозой 3 Гр до суммарной очаговой дозы 30 Гр. Больные проходили обследование каждые 3 месяца. Основным критерием эффективности терапии была медиана времени до прогрессирования, вторичными – частота метастазирования в головной мозг, общая продолжительность жизни и токсичность. При медиане наблюдения 68 месяцев было зарегистрировано 100 случаев прогрессирования заболевания: 50 и 50 в группе наблюдения и лучевой терапии. Медиана времени до прогрессирования была достоверно большей в группе профилактической лучевой терапии в сравнении с наблюдением: 28,5 и 21,2 мес. соответственно (HR=0,67 p=0,037). Метастазы в головной мозг зарегистрированы у 39 больных: 10 в группе профилактического облучения и 29 в группе наблюдения. 3 и 5 летняя частота метастазирования в головной мозг составила 13,7% и 20,3% в группе облучения и 44,2% и 49,9% в группе наблюдения (HR=0,25 p<0,001). 5-летняя частота метастазирования в головной мозг как первое и единственное проявление рецидива заболевания составило 9,9% и 33,3% соответственно. Медиана продолжительности жизни в группе профилактического облучения составила 31,2 мес., в груп-

пе наблюдения – 27,4 мес. (HR=0,81 p=0,31). Показатели 5-летней выживаемости составили 27,4% и 22,8% соответственно. Основными проявлениями токсичности при проведении лучевой терапии были головная боль (27%) тошнота и рвота (23%), слабость (22%) и бессонница (2%). Поздние осложнения в виде головной боли и летаргии были зарегистрированы у 11% и 2,5% больных соответственно. Не отмечено различия в качестве жизни между двумя группами. Данное исследование продемонстрировало пользу при использовании профилактического облучения головного мозга у больных немелкоклеточным раком легкого с высоким риском метастазирования в головной мозг. С помощью облучения удалось достоверно уменьшить частоту возникновения метастазов в головной мозг и достоверно увеличить медиану времени до прогрессирования. Однако увеличение безрецидивной выживаемости не привело к достоверному увеличению общей продолжительности жизни, хотя и отмечен 5%-выигрыш в 5-летней выживаемости у больных с профилактическим облучением головного мозга. Таким образом, обсуждаемые исследования уточнили роль лучевой терапии у больных с немелкоклеточным раком легкого в стадии IIIA-N2 после радикальной операции и проведения адъювантной химиотерапии. Проведение им дополнительного облучения средостения увеличит 5-летнюю выживаемость на 4%, а проведение профилактического облучения головного мозга у больных с высоким риском метастазирования в головной мозг даст прибавку в 5% к 5-летней выживаемости. Если вспомнить, что адъювантная химиотерапия на основе препара-

тов платины увеличивает 5-летнюю выживаемость на 5% по сравнению с хирургическим лечением, то проведение всех вышеуказанных дополнительных методов лечения после операции способно улучшить 5-летнюю выживаемость хирургического лечения на 10-14%. А это уже существенная прибавка в отдаленных результатах лечения, которая способна спасти многие жизни пациентов с этим прогностически неблагоприятным заболеванием.

Литература

1. PORT Meta-analysis Trialists Group: Postoperativeradiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, 2:CD002142.
2. Douillard J.Y., Rosell R., De Lena M. et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: The AdjuvantNavelbine International Trialist Association (ANITA) randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, 72:695-701.
3. Robinson C.G., Patel A.P., Bradley J.D. et al. Postoperative Radiotherapy for Pathologic N2 Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Adjuvant Chemotherapy: A Review of the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol* 2015, 33:870-876.
4. Wang S.Y., Ye X., Ou W. et al. Risk of cerebral metastases for postoperative locally advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 64: 238-243.
5. Li N., Zeng Z.-F., Wang S.-Y. et al. Randomized phase III trial of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with fully resected stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer and high risk of cerebral metastases after adjuvant chemotherapy. *Annals of Oncology* 2015, 26: 504-509.

ТЕМСИРОЛИМУС В ТЕРАПИИ ПЛАТИНО- И ЦЕТУКСИМАБ-РЕЗИСТЕНТНОГО ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ TEMHEAD

Плоскоклеточный рак является частым гистологическим вариантом опухолей головы и шеи. Пациенты с прогрессированием болезни на фоне стандартной терапии имеют неблагоприятный прогноз. Ранее было отмечено, что в клетках плоскоклеточного рака активирован сигнальный путь PI3K-AKT-mTOR, следовательно, изучение ингибиторов mTOR в этой группе пациентов представляется целесообразным. В исследование 2 фазы TEMHEAD немецкой группы по изучению плоскоклеточного рака головы и шеи было включено 40 пациентов с прогрессированием болезни после платиносодержащей химиотерапии и цетуксимаба. Пациенты получили темсиролимус в стандартном режиме. Главным критерием эффективности была частота отсутствия прогрессирования болезни через 12 недель, которая составила 40% (95% ДИ 25,0-54,6). Медиана выживаемости без прогрессирования

и общей выживаемости оказалась 56 дней (95% ДИ 36-113) и 152 дня (76-256), соответственно. Частота стабилизации болезни составила 57,6%, при этом уменьшение размера опухоли было выявлено у 39,4% оцененных больных. Лечение переносилось хорошо. Усталость (47,5%), анемия (25,0%), тошнота (20,0%) и пневмония (20,0%) были наиболее частыми побочными эффектами. Ни мутации PIK3CA, ни статус по HPV не были факторами, определяющими эффективность терапии. Мутации KRAS и BRAF у пациентов не определялись. Авторы делают вывод, что ингибирование mTOR у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи может стать новым вариантом лечения. Крупные исследования должны окончательно ответить на вопрос об эффективности темсиролимуса в этой группе больных.

Источник: V. Grünwald с соавт. *Ann Oncol* (2015) 26 (3): 561-567

FDA ОДОБРИЛО ДИНУТУКСИМАБ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОБЛАСТОМЫ

Нейробластома - редкая злокачественная недифференцированной опухоль симпатической нервной системы, развивающаяся преимущественно у детей. Заболеваемость составляет в среднем 1 случай на 100 000 детей в возрасте до 15 лет. До настоящего времени лекарственное лечение нейробластомы было представлено только химиотерапией.

Динутуксимаб является химерным моноклональным антителом к клеткам нейробластомы. В рандомизированном исследовании приняло участие 226 пациентов с нейробластомой в возрасте от 11 месяцев до 15 лет (медиана возраста 3,8 года), у которых был достигнут частичный ответ на предшествующую терапию первой линии. Рандомизация происходила в группы динутуксимаба и 13-цис-ретиноевой кислоты или только 13-цис-ретиноевой кислоты. Лечение в группе динутуксимаба проводилось вместе с назначением ГМ-КСФ (циклы 1,3,5) и ИЛ-2 (циклы 2 и 4). Основными критериями эффективности были бессобытийная выживаемость (БСВ, время о рандомизации до первого рецидива) и общая выживаемость (ОВ).

БСВ была достоверно лучше в группе динутуксимаба (HR=0,57; 95% ДИ 0,37-0,89); p = 0,01). При наблюдении 3,4 года медиана не была достигнута в группе с антителом и составила 1,9 года в контрольной группе. ОВ также была значимо лучше в группе с динутуксимабом (HR=0,58; 95% ДИ 0,37-0,91).

На основании этих данных и данных по безопасности Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило динутуксимаб в комбинации с 13-цис-ретиноевой кислотой, ГМ-КСФ и ИЛ-2 для лечения детей с нейробластомой, у которых был зарегистрирован ответ на терапию первой линии.

Источник: вебсайт FDA

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ БЕВАЦИЗУМАБА В КОМБИНАЦИИ С ЭНДОКРИННОЙ ТЕРАПИЕЙ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО РМЖ ОКАЗАЛИСЬ НЕГАТИВНЫМИ

В многоцентровом рандомизированном исследовании 3 фазы приняли участие 380 пациенток в постменопаузе с распространенным РМЖ, отрицательным по HER2 и положительным по рецепторам гормонов. Больные были рандомизированы в группу бевацизумаба +

эндокринотерапия (летрозол или фулвестрант) или в группу только эндокринной терапии. Критериями эффективности считались различия между группами по выживаемости без прогрессирования (ВБП), общей выживаемости (ОВ), частоте объективных ответов, дли-

тельности ответа, времени до наступления прогрессирования, контролю над болезнью (clinical benefit rate (CBR) и безопасности.

Результаты представлены в таблице

Частота побочных эффектов 3-4 степени (гипертензии, протеинурии, увеличения уровня аминокотрансфераз) была выше в группе бевацизумаба в комбинации с эндокринной терапией.

Авторы делают вывод, что добавление бевацизумаба к эндокринной терапии в первой линии не улучшает показатели ВБП и ОВ у больных HER2-негативным, гормонопозитивным раком молочной железы.

Источник: Miguel Martin et al. JCO March 20, 2015 vol. 33 no. 9 1045-1052

Показатель	Бевацизумаб + ЭТ	ЭТ	Различия
Медиана ВБП	19,3 мес.	14,4 мес.	HR=0,83; P = 0,126
Медиана ОВ	52,1 мес.	51,8 мес.	HR=0,87; P = 0,518
Частота ответов	40,8%	21,9%	P < 0,001
СВР	76,8%	67,4%	P = 0,041
Медиана длительности ответа	17,6 мес.	13,3 мес.	P = 0,434
Медиана времени до прогрессирования	15,1 мес.	14,4 мес.	отличий нет

КОМБИНАЦИЯ ЭВЕРОЛИМУСА И ЛЕТРОЗОЛА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ

Патогенетический путь, реализуемый через киназу PI3K, зачастую активирован у больных раком тела матки. Гормональная терапия рака эндометрия может быть эффективной, но одним из факторов резистентности к ней является активация PI3K. Блокирование одного из компонентов патогенетического пути – белка mTOR – восстанавливает чувствительность к гормонотерапии. В связи с этим патогенетическая комбинированная терапия эверолимусом и летрозолом может быть эффективной у больных с распространенным раком тела матки. В исследовании 2 фазы были включены инкурабельные пациентки с распространенным раком тела матки, получившие ранее до двух линий предшествующей химио-

терапии. Эверолимус назначался перорально 10 мг ежедневно; летрозол – перорально в дозе 2,5 мг. Каждый цикл состоял из 4 недель. Больные получали лечение до прогрессирования болезни, развития полного ответа или до развития непереносимой токсичности. Первичной конечной точкой эффективности была частота контроля над болезнью, который определялся как сумма объективных ответов и стабилизации болезни более 16 недель. 38 пациенток были включены, из которых ответ удалось оценить у 35. Частота контроля над болезнью составила 40% (14 из 35 больных). Медиана числа лечебных циклов у ответивших на лечение пациентов составила 15. Частота объективных ответов была 32% (9 полных и

2 частичных ответов). Отмены лечения, связанной с токсичностью, не зарегистрировано. При анализе биомаркеров исследователи отметили, что серозный гистологический тип опухоли был неблагоприятным фактором ответа на лечение, а эндометриальный тип и мутация CTNNB1 – благоприятными факторами.

Таким образом, лечение эверолимусом и летрозолом сопровождалось удовлетворительной частотой объективных ответов и контроля над болезнью. Авторы считают, что необходимо дальнейшее изучение этой комбинации.

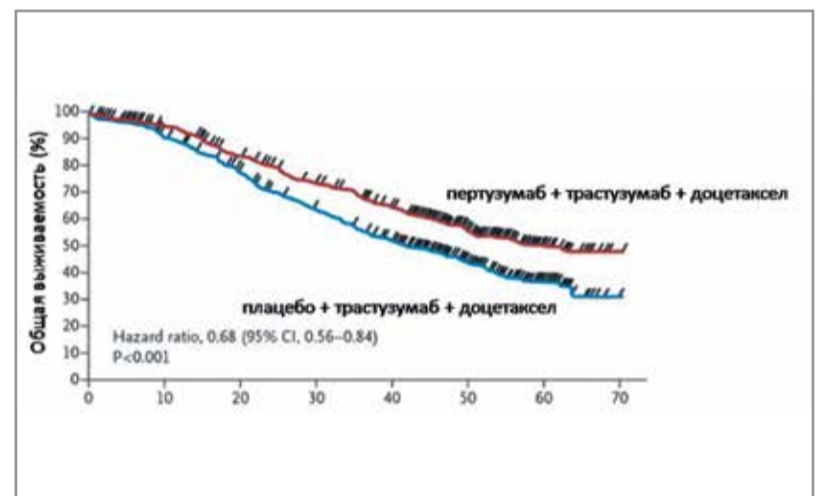
Источник: Brian M. Slomovitz et al. JCO, March 10, 2015. Vol.33, №8, p.930-936.

ПЕРТУЗУМАБ, ТРАСТУЗУМАБ И ДОЦЕТАКСЕЛ В ТЕРАПИИ HER2-ПОЗИТИВНОГО МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РМЖ: ОКОНЧАТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 3 ФАЗЫ CLEOPATRA

В рандомизированном исследовании 3 фазы CLEOPATRA выживаемость без прогрессирования (ВБП) больных метастатическим HER2-позитивным раком молочной железы (РМЖ), получивших пертузумаб, трастузумаб и доцетаксел, была достоверно лучше по сравнению с плацебо, трастузумабом и доцетакселом. В промежуточном анализе общая выживаемость (ОВ) также была достоверно лучше в группе паци-

без пертузумаба. Отличия в 15,7 месяцев были статистически значимыми (HR 0.68; 95% ДИ, 0.56 - 0.84; P<0.001). Медиана выживаемости без прогрессирования также на 6,3 месяца оказалась лучше при добавлении пертузумаба (HR 0.68; 95% ДИ, 0.58-0.80). Пертузумаб увеличивал продолжительность ответа на 7,7 месяцев.

Окончательные результаты рандомизированного исследования



ентов, получивших пертузумаб. В статье, опубликованной в журнале NEJM, приводятся окончательные результаты ОВ, полученные при медиане наблюдения 50 месяцев.

Медиана ОВ составила 56,5 месяцев (95% ДИ 49.3 - не достигнута) в группе с пертузумабом и 40,8 месяцев (95% ДИ, 35,8-48,3) в группе

3 фазы CLEOPATRA подтверждают, что добавление пертузумаба к трастузумабу и доцетакселу достоверно увеличивает продолжительность жизни больных метастатическим HER2-позитивным РМЖ.

Источник: Sandra M. Swain с соавт. N Engl J Med 2015; 372:724-734

ПРИЕМ ЗАЯВОК НА ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ СЕМИНАР «ПОДГОТОВКА И ПРОВЕДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОНКОЛОГИИ» ОТКРЫТ ДО 31 МАЯ

Российское общество клинической онкологии совместно с партнерами – Фондом «Сколково» и Первым московским государственным медицинским университетом им. И.М. Сеченова объявляют о начале отбора участников образовательного семинара «Подготовка и проведение клинических исследований в онкологии», который состоится в Инновационном центре Сколково 24-26 июня 2015 года.

Основная цель семинара – на практике помочь разработчикам и исследователям в области онкологии качественно подготовить протоколы клинических исследований и получить менторскую поддержку в их реализации. В

рамках трехдневного практического семинара участники познакомятся с принципами организации и проведения клинических исследований в онкологии, разработки дизайна и подготовки протокола исследования, основами клинической статистики. Среди лекторов и менторов – ведущие специалисты в области клинической онкологии, фармакологии, статистики, имеющие многолетний опыт проведения клинических исследований.

Для участия в семинаре будут отобраны 30 проектов клинических исследований, руководители которых в ходе работы с менторами подготовят полноценный синопсис протокола. В

финале экспертное жюри отберет 10 лучших проектов, которые примут участие в конкурсе «ОнкоБиоМед – 2015» в рамках XIX Российского онкологического конгресса (17-19 ноября 2015 г.). Победителям 3 проектов по итогам финала конкурса будет вручена награда и обеспечена консультационная поддержка на протяжении реализации всего исследования.

Получить более подробную информацию о программе и условиях участия, а также подать заявку можно на сайте www.gosopcoweb.ru. Сбор заявок открыт с 15 апреля по 31 мая. Объявление результатов отбора – в первой декаде июня.



Гиперкуб - место проведения семинара

НОВОСТИ ИММУНООНКОЛОГИИ

В последнее время большое внимание уделяется развитию новых методов иммуноонкологии. Более 200 клинических исследований (1-3 фазы), в которых изучается эффективность различных препаратов, воздействующих на иммунную систему, зарегистрировано в базе *clinicaltrials.gov*. Учитывая большой интерес к направлению, Российское общество клинической онкологии проведет **симпозиум «Новые достижения иммуноонкологии»** в рамках ежегодного конгресса ASCO. Симпозиум состоится 29 мая 2015 (начало в 17:00) в гостинице *Radisson Blu Aqua Hotel Chicago* (Чикаго). Вход свободный.

ИПИЛИМУМАБ В АДЪЮВАНТНОМ РЕЖИМЕ У БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ С ВЫСОКИМ РИСКОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 3 ФАЗЫ EORTC 18071

Ипилимумаб был зарегистрирован для лечения больных диссеминированной меланомой. В рандомизированном двойном слепом исследовании 3 фазы EORTC 18071 оценивалась эффективность ипилимумаба в адъювантном режиме у пациентов с меланомой кожи III стадии (за исключением пациентов с метастазами в лимфатические узлы ≤ 1 мм и с транзитными метастазами). Адекватное хирургическое удаление лимфатических узлов и первичной опухоли с оценкой краев резекции было одним из главных критериев включения. Пациенты не должны были получать лекарственное лечение в анамнезе. Исследование проводилось на базе 91 центра в 19 странах.

951 пациент был рандомизирован в соотношении 1:1 в группы:
- ипилимумаба 10 мг/кг (N=475)
- плацебо (N=476)

Лечение проводилось каждые 3 недели до 4 введений, затем каждые 3

месяца до 3 лет. Главным критерием эффективности была безрецидивная выживаемость.

При медиане наблюдения 2,74 года, в исследовании было зафиксировано 528 событий, связанных с рецидивом болезни, из них 234 - в группе ипилимумаба и 294 - в группе плацебо. Медиана безрецидивной выживаемости составила 26,1 мес. (95% ДИ 19,3-39,3) в группе ипилимумаба и 17,1 мес. (95% ДИ 13,4-21,6) в группе плацебо (HR 0,75; 95% ДИ 0,64-0,90; $p=0,0013$). 3-летняя безрецидивная выживаемость была 46,5% и 34,8% для ипилимумаба и плацебо соответственно. Наиболее частыми иммунообусловленными побочными эффектами 3-4 степени были желудочно-кишечные (16% для ипилимумаба против <1% для плацебо), печеночные (11% против <1%) и эндокринные (8% против 0%) осложнения. Развитие нежелательных явлений привело к отмене терапии ипилимумабом у 52% больных. Главным образом (39%),

отмена препарата была во время вводной фазы (первые 4 дозы). 5 пациентов (1%) погибли из-за осложнений, связанных с терапией ипилимумабом.

Таким образом, адъювантная терапия ипилимумабом у больных меланомой кожи высокого риска оказалась эффективной по главному критерию в исследовании. Окончательный вывод будет сделан после оценки общей выживаемости и выживаемости без развития отдаленных метастазов. Профиль нежелательных явлений в исследовании EORTC 18071 был таким же, как и при изучении ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой кожи, за исключением частоты эндокринопатий, которая при адъювантном использовании ипилимумаба оказалась выше.

Источник: Alexander Eggermont et al. *The Lancet Oncology, Online First*, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70122-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70122-1)

НИВОЛУМАБ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ НА ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ АНТИ-CTLA-4 ТЕРАПИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 3 ФАЗЫ SNECKMATE 037

Ранее было показано, что моноклональное антитело ниволумаб обеспечивает длительные ответы у больных метастатической меланомой, получавших ранее ипилимумаб или ингибиторы BRAF.

В клиническом исследовании 3 фазы пациенты с прогрессированием на анти-CTLA-4 терапии или на анти-CTLA-4 терапии и ингибиторах BRAF в первой или последующих линиях были рандомизированы в отношении 2:1 в группы:

- ниволумаба (3 мг/кг каждые 2 недели)
- химиотерапии по выбору исследователя (дакарбазин 1000 мг/м² каждые 3 недели или паклитаксел 175 мг/м² в комбинации с карбоплатином AUC6 каждые 3 недели).

Пациенты были стратифицированы по статусу мутации BRAF, экспрессии PD-L1 в опухоли и предшествующему ответу на ипилимумаб. Главным критерием эффективности были частота объективных ответов и общая выживаемость (ОВ). Первая оценка проводилась после включения 120 пациентов, получивших ниволумаб.

Частота объективных ответов составила 31,7% в группе ниволумаба и 10,6% в группе химиотерапии. При этом частота полных ответов была 3,3% и 0% для ниволумаба и химиотерапии соответственно. В то же время частота стабилизации болезни была выше в группе химиотерапии - 34% против 23,3%, а частота прогрессирования болезни ниже - 31,9%

против 35%. Ответы на лечение ниволумабом были более длительными - медиана 5,3 мес. (95% ДИ 3,3-6,5) по сравнению с химиотерапией - медиана 2,0 мес. (95% ДИ 1,6-2,9). В статье не приводятся результаты статистического сравнения, поэтому представить результаты статистического преимущества ниволумаба не представляется возможным.

Авторы делают вывод, что терапия ниволумабом приводит к повышению частоты объективных ответов, равно как частоты длительных ответов.

Исследование спонсировано компанией Bristol-Myers Squibb. Источник: Jeffrey S Weber et al. *Lancet Oncology, Volume 16, No. 4, p375-384, April 2015*

Препараты иммунотерапии, зарегистрированные в США

Ингибиторы супрессорных механизмов

Ипилимумаб
Пембролизумаб
Ниволумаб

Цитокины

Интерферон
Интерлейкин-2

Вакцины

сипулейцел-Т

5-ЛЕТНЯЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ, КОТОРЫЕ ПОЛУЧИЛИ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ИПИЛИМУМАБ И ДАКАРБАЗИН

С целью оценки 5-летней выживаемости больных метастатической меланомой, получавших в первой линии терапии моноклональное анти-CTLA4 антитело ипилимумаб в комбинации с дакарбазином, были проанализированы результаты рандомизированного исследования 3 фазы.

В этом исследовании пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы:

- ипилимумаба (10 мг/кг) в комбинации с дакарбазином (N=250)
- плацебо в комбинации с дакарбазином (N=252).

5-летняя выживаемость составила 18,2% (95% ДИ 13,6-23,4) в группе больных, получавших ипили-

мумаб, и 8,8% (95% ДИ 5,7-12,8) - в группе дакарбазина. Различия были статистически значимыми ($P = 0,002$). Кривая выживаемости вышла на плато через 3 года. У пациентов, которые получали ипилимумаб в течение 5 лет, иммунообусловленные побочные эффекты 3-4 степени токсичности были представлены только изменениями на коже.

Авторы заключают, что добавление ипилимумаба к дакарбазину не только приводит к долгой продолжительности жизни, но и в 2 раза улучшает результаты 5-летней выживаемости больных метастатической меланомой кожи.

Источник: Michele Maio et al. *JCO April 1, 2015 vol. 33 no. 10 1191-1196*

FDA ОДОБРИЛО НИВОЛУМАБ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило полностью человеческое моноклональное антитело, блокирующее рецептор PD-1, ниволумаб, для лечения больных метастатическим плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), получавших ранее химиотерапию на основе препаратов платины. Одобрение основано на результатах многоцентрового рандомизированного исследования, в котором ниволумаб (3 мг/кг внутривенно каждые 2 недели) показал достоверные преимущества в общей выживаемости (ОВ) по сравнению с доцетакселом (75 мг/м² внутривенно каждые 3 недели) в этой группе больных. Так, медиана ОВ составила 9,2 мес. для антитела и 6 мес. для химиотерапии ($p=0,00025$). Кроме того, в другом исследовании, в котором главным критерием эффективности была частота объективных ответов, ниволумаб также продемонстрировал позитивные результаты: частота ответов на терапию составила 15% (все ответы частичные). 59% больных имели длительные ответы продолжительностью более 6 месяцев.

Источник: вебсайт FDA

★ МОСКВА

17-19

ноября 2015

КРОКУС ЭКСПО

XIX

РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС



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



АОР
Ассоциация
Онкологов
России

www.rosoncoweb.ru

СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ II СТАДИИ



М.Ю. Федянин
ФГБНУ «Российский онкологический центр им. Н.Н. Блохина», Москва

Введение

При II и III стадиях рака прямой кишки (cT3/cT4 или cN+) в большинстве случаев стандартным подходом в лечебной тактике является сочетание хирургического и предоперационного химиолучевого лечения. Такой подход позволяет значительно снизить частоту рецидивов болезни, а в некоторых исследованиях приводит к улучшению общей выживаемости. [1-3]. Однако в течение последующих 10 лет от 30% при IIa до 70% больных при IIIc стадиях погибают от прогрессирования болезни. При этом прогрессирование заболевания у большинства реализуется через отдаленное метастазирование, что диктует необходимость совершенствования системной терапии. Основным методом профилактики отдаленного метастазирования при ранних стадиях болезни является адъювантная химиотерапия. Теоретически последняя рассматривается как метод эрадикации микрометастазов и значительно повышает продолжительность жизни больных с III стадией рака ободочной кишки. Однако к настоящему времени данные об эффективности послеоперационного лечения при раке прямой кишки после предоперационной химиолучевой терапии остаются противоречивыми, особенно при II стадии болезни (T3-4N0). В настоящем обзоре литературы представлен анализ результатов исследований, посвященных оценке эффективности адъювантной химиотерапии у больных раком прямой кишки после проведенного предоперационного лечения при II стадии болезни.

Данные рандомизированных проспективных исследований

Напомним, что метаанализ 21 рандомизированного исследования адъювантной химиотерапии при раке прямой кишки, проведенный группой Cochrane, показал, что адъювантная химиотерапия значи-

мо (на 17%) снижает риск прогрессирования у больных раком прямой кишки II-III стадии, которым не проводилось предоперационное лечение [4]. Однако только одно исследование, вошедшее в анализ, определяло роль адъювантной химиотерапии и при II стадии рака прямой кишки – QUASAR 2007. В данной работе проведен поданализ, который показал снижение риска прогрессирования болезни при проведении адъювантной химиотерапии комбинацией фторурацила и лейковорина на 31% при II стадии рака прямой кишки, при этом значимое снижение риска прогрессирования отмечено в первые 2 года наблюдения. Учитывая небольшое число больных, вошедшее в поданализ, уменьшение риска смерти на 20% в группе с адъювантным лечением было статистически не значимым [5].

Однако в последнее десятилетие все шире стала применяться предоперационная (химио) лучевая терапия. Одним из наиболее цитируемых исследований по оценке роли предоперационной химиолучевой и адъювантной химиотерапии является исследование EORTC 22921. В исследовании было рандомизировано 1011 больных раком толстой кишки T3-4NлюбоеM0: в 1 группе проводилась предоперационная лучевая терапия, во 2 – предоперационная химиолучевая терапия, в 3 – предоперационная лучевая и адъювантная химиотерапия и в 4 – предоперационная химиолучевая и адъювантная химиотерапия. Адъювантная химиотерапия включала в себя 4 курса лечения препаратами лейковорин и 5-фторурацил. Применение адъювантной химиотерапии позволило незначимо увеличить 5-летнюю общую выживаемость с 63,2% до 67,2% (p=0,12, ОР 0,85) и выживаемость без прогрессирования с 52,2% до 58,2% (p=0,13, ОР 0,87) [6, 7]. В 2014 году в журнале Lancet были опубликованы обновленные данные исследования EORTC 22921 с медианой наблюдения 10 лет. Не подтвердились ранее доложенные находки об эффективности адъювантной химиотерапии при снижении показателя T (ОР 0,89). Это, как считают авторы, связано с увеличением числа смертей не связанных с раком прямой кишки [8]. Кроме этого применялся субоптимальный режим адъювантной химиотерапии – 4 курса по схеме 5-фторурацил + лейковорин и только 43% больных сумело закончить послеоперационное лечение. Более четверти больных не начало адъювантную химиотерапию в связи с послеоперационными осложнениями, прогрессированием заболевания, невозможности удаления первичной опухоли или в связи с отказом пациента [9]. Таким образом, результаты данного исследования не являются оптимальными для определения необходимости адъювантной химиотерапии при II стадии болезни при раке прямой кишки.

В исследовании итальянских ав-

торов, было рандомизировано 665 больных с местно-распространенным раком прямой кишки в группы с или без адъювантной химиотерапией после проведенного предоперационного химиолучевого лечения. Адъювантная химиотерапия включала в себя 6 курсов лечения с включением препаратов лейковорина и 5-фторурацила. Только 55% больных получили более половины запланированного послеоперационного лечения, а четверть больных так и не начала адъювантную химиотерапию. Медиана наблюдения за больными составила 10 лет. При длительном периоде наблюдения, как и в исследовании EORTC, авторы показали отсутствие различий в 10-летней общей выживаемости между группами сравнения (63,4% и 63%, с и без адъювантной химиотерапии соответственно) независимо от стадии болезни [10].

В многоцентровом рандомизированном исследовании PROCTOR/SCRIPT было включено 470 больных раком прямой кишки II или III стадией, 238 из которых проведена адъювантная химиотерапия с включением 5-фторурацила и лейковорина или капецитабина, оставшиеся пациенты были оставлены под динамическим наблюдением. Предоперационное лечение включало химиолучевую терапию или короткий курс только лучевой терапии. И хотя показатели 5-летней общей выживаемости не различались (75,9% и 74,4% без и с адъювантной химиотерапией соответственно), показатели 10-летней общей выживаемости были практически на 10% выше в группе с адъювантной химиотерапией (55,8% и 65,1%). Наилучшие показатели выживаемости от добавления адъювантной химиотерапии были в группе с локализацией опухоли выше 10 см (ОР 0,568, p=0,045). Выполненный поданализ в зависимости от поражения лимфоузлов, не выявил позитивного влияния адъювантной химиотерапии при II стадии заболевания (ОР=0,9) [11]. Отметим высокое, в сравнении с аналогичными исследованиями, число больных завершивших адъювантное лечение – 77,1%. Однако исследование было досрочно завершено в связи с низкими темпами набора больных. Планировалось включить в исследование 840 больных. Таким образом, возможно, полученные тенденции к увеличению выживаемости при назначении адъювантной химиотерапии при большем количестве больных реализовались бы в статистически значимые различия.

Из неопубликованных результатов рандомизированных исследований отметим, исследование E3201, набор в которое был закрыт после включения 225 пациентов из запланированных 3150, так как было инициировано альтернативное исследование этой же исследовательской группой – E5204. Однако анализ результатов лечения включенных в исследование больных не выявил различий в общей выживаемости между наблюдением или адъю-

вантной химиотерапией фторпиримидинами, оксалиплатин – или иринотекан-содержащей химиотерапией [12].

Таким образом, анализируя в совокупности данные рандомизированных исследований можно прийти к выводу, что одной из основных проблем, связанных с проведением адъювантной химиотерапии является низкий показатель соблюдения больными необходимой схемы послеоперационного лечения. Только 43-77% завершают необходимое лечение. Так же отмечено, что уменьшение длительности предоперационной лучевой терапии не приводит к улучшению соблюдения режима адъювантной химиотерапии [13, 14]. Во всех исследованиях отмечено отсутствие эффекта адъювантной химиотерапии при II стадии болезни. Другим возможным объяснением недостаточных различий в выживаемости являются сроки начала адъювантной химиотерапии. В отличие от рака ободочной кишки, где сразу после хирургического лечения начинается адъювантная химиотерапия, при раке прямой кишки после 5-6 недель предоперационной химиолучевой терапии пройдет еще 6-8 недель до выполнения оперативного вмешательства и еще в среднем 1 месяц до начала адъювантной химиотерапии. Ряд авторов считают, что за это время опухолевые клетки приспособляются к химиотерапевтическому воздействию и повторное назначение только фторпиримидинов не дает положительного результата. Косвенно подтверждают это результаты ретроспективного исследования канадских авторов, в котором проанализированы данные 327 больных с местно-распространенным раком прямой кишки, кому проводилось химиолучевое лечение с последующей адъювантной химиотерапией. Было показано, что начало адъювантной химиотерапии в сроки до 6 недель с момента операции ассоциировано с лучшими показателями выживаемости по сравнению с ее отсрочкой до 6-8 недель с момента операции [15]. Возможно введение оксалиплатина в адъювантный режим могло бы привести к улучшению показателей выживаемости.

Роль оксалиплатина в адъювантной химиотерапии

Оценка роли оксалиплатин-содержащей адъювантной химиотерапии была проведена в рандомизированном исследовании CRONICLE. В исследовании было включено 113 больных с местно-распространенным раком прямой кишки, которым на первом этапе проводилась химиолучевая терапия с последующей рандомизацией в зависимости от послеоперационного лечения. Половина пациентов дальнейшего лечения не получала, тогда как остальным проводилось 6 курсов режимом XELOX (капецитабин и оксалиплатин). В исследовании планировалось включить 800 больных,

однако в связи с медленным набором исследование было досрочно завершено. Только 48% больным удалось завершить послеоперационное лечение. Трехлетние показатели выживаемости без прогрессирования были недостоверно выше в группе с адъювантной химиотерапией: 78% и 71%, ОР 0,8. Трехлетние показатели общей выживаемости практически не различались: 89% и 88%, ОР 1,1 [12]. Небольшое количество больных в исследовании и недостаточное время наблюдения не позволяют делать однозначных выводов об эффективности адъювантной химиотерапии.

В Южно-корейском исследовании II фазы 320 больных раком прямой кишки со стадией II (ypT3-4/ypN0) или III (любая ypT/ypN1-2) после предоперационного химиолучевого лечения были рандомизированы на две группы: 8 курсов адъювантной химиотерапии по схеме FOLFOX или 8 курсов адъювантной химиотерапии режимом лейковорин и 5-фторурацил. Двухлетняя выживаемость без прогрессирования в группе FOLFOX составила 89,7% против 78,1% в группе лейковорин/фторурацил (ОР 0,46, p=0,002). При этом эффект назначения режима FOLFOX сохранялся вне зависимости от стадии болезни [16].

Таким образом, введение оксалиплатина в адъювантное лечение для всей группы больных не привело к улучшению показателей выживаемости. Однако возможно химиотерапия эффективна лишь у небольшого числа больных.

Дифференцированный подход к назначению адъювантной химиотерапии

Применение дифференцированного подхода в назначении адъювантной химиотерапии в зависимости от ответа опухоли на химиолучевую терапию в настоящее время рассматривается как приоритетное направление исследований. В качестве прогностических факторов выступают такие признаки как: наличие метастазов в лимфоузлах после проведенной химиолучевой терапии (ypN+) или степень лечебного патоморфоза или уменьшение показателя T (ypT). Так как наш обзор посвящен изучению роли адъювантной химиотерапии при II стадии, эффективность послеоперационного лечения при III стадии рака прямой кишки смотри в другом нашем обзоре [17].

Остается открытым вопрос о необходимости проведения адъювантной химиотерапии при полном лечебном патоморфозе опухоли вследствие проведенного предоперационного химиолучевого лечения. Ряд исследователей сообщают о выраженном благоприятном прогнозе таких пациентов [18, 19]. К примеру, в исследовании Pereira с соавторами среди 167 больных местно-распространенным раком прямой кишки у 16% удалось до-

Продолжение на стр. 12

Начало на стр. 11

стичь полного исчезновения опухоли после проведенной предоперационной химиолучевой терапии. В дальнейшем этим пациентам не проводилась адъювантная химиотерапия. Пятилетняя общая выживаемость этих больных составила 100%, а выживаемость без прогрессирования 96% [19]. В аналогичном исследовании Govindarajan с соавторами, частота прогрессирования болезни среди 73 больных урT0N0 составила всего 2,7%. Тогда как при урT1-2N0 – уже 12,3%, при урT3-4N0 – 24,2% [20].

В трех крупных ретроспективных анализах, применение адъювантной химиотерапии не улучшало отдаленные результаты в группе урT0N0 [21-23] (таблица 1). Таким образом, по совокупности данных, отметим отсутствие выигрыша от назначения адъювантной химиотерапии при полном лечебном патоморфозе вследствие предоперационной химиолучевой терапии.

Что делать если мы достигаем II стадии при послеоперационном рестадировании? Ravi с соавторами провели ретроспективный анализ данных 128 больных с местно-распространенным раком прямой кишки, кому проводилась химиолучевая терапия и в гистологическом заключении послеоперационного материала не были выявлены метастазы в лимфоузлах (урN0). Из них 58 больным была проведена адъювантная химиотерапия. Исследователи отметили схожие показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в группах с и без адъювантной химиотерапии [24]. Дальнейший подгрупповой анализ больных с урN0, выполненный Nuh JW с соавторами, показал, что адъювантная химиотерапия не приводит к увеличению выживаемости у пациентов и в группе урT0-2N0. Эффективность адъювантной терапии при T3-4N0 авторами не приведена [25]. Несмотря на ретроспективный одноцентровой дизайн исследования, авторы делают вывод о возможности отказа от проведения адъювантной химиотерапии у пациентов с полным лечебным патоморфозом и отсутствием метастазов в лимфоузлах после химиолучевого лечения. Аналогичные результаты были получены при анализе результатов лечения 324 пациентов с урN0 после химиолучевой терапии и хирургического лечения в исследовании Govindarajan с соавторами. Применение адъювантной химиотерапии не привело к увеличению 5-летней выживаемости без прогрессирования [20]. В ретроспективной работе Kai-yun You с соавторами проведен анализ результатов лечения 160 больных с местно-распространенным раком прямой кишки с урN0 после химиолучевой терапии и хирургического лечения. Для всех пациентов применение адъювантной химиотерапии привело к увеличению 5-летней общей выживаемости: 85,5 против 67,4% (P=0,052). Отмечено, что в группе урT0-2N0 5-летние показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости не различались между пациентами с и без адъювантной химиотерапии (5-летняя общая выживаемость: 93,7% против 83,7%, p=0,4). В группе с плохим отве-

том на предоперационное лечение (урT3-4N0) добавление адъювантной химиотерапии было ассоциировано с более высокими показателями выживаемости в сравнении с наблюдением (5-летняя общая выживаемость: 81,1% против 49,3%, p=0,026) [26].

Таким образом, при формально II стадии по данным послеоперационного рестадирования, эффективность адъювантной химиотерапии остается под вопросом. Возможно необходимо ориентироваться на послеоперационный показатель T. Результаты крупного ретроспективного исследования были доложены на ASCO в 2011 году. Проведен анализ данных 1363 больных местно-распространенным раком прямой кишки, кому проводилась предоперационная химиолучевая терапия. Из них 565 (41,5%) больным проводилась адъювантная химиотерапия. Медина наблюдения составила 53 месяца. При проведении адъювантной химиотерапии во всей группе больных отмечалась тенденция к более высоким показателям общей выживаемости (p=0,1). При подгрупповом анализе была выявлена тенденция к улучшению выживаемости от назначения адъювантной химиотерапии в группах с урN+ (5-летняя ОВ 46% против 27%, p<0,001), нежели в группе с урN0 (5-летняя ОВ 71% против 63%, p=0,058). Отсутствовал эффект от назначения адъювантного лечения при стадии урT1-2N0: 5-летняя ОВ 72% против 75%, в группе с адъювантным лечением и без него соответственно, p=0,63. В группе больных со II и III стадиями болезни по AJCC (рестадирование после химиолучевой терапии) наблюдался наибольший выигрыш от проведения адъювантной химиотерапии: 5-летняя ОВ 64% против 55% при II стадии и 52% против 35% при III стадии, в группе с адъювантным лечением и без него соответственно, p=0,016 и 0,0002 [27].

Другим пограничным значением эффекта предоперационного лечения является отсутствие лечебного патоморфоза. В Канадское ретроспективное исследование результатов адъювантной химиотерапии больных после предоперационного химиолучевого лечения было включено 156 больных с опухолями прямой кишки сT3-4. Отмечено, что среди 71 пациента, которым проводилась адъювантная химиотерапия, показатели 5-летней выживаемости без прогрессирования были выше: 74% против 48%, p= 0,0008), а общая выживаемость составила 84% против 52% в группе без адъювантной химиотерапии. Выявлена тенденция к более высоким пока-

зателям выживаемости в группе больных с адъювантной химиотерапией и недостаточным эффектом на предоперационное химиолучевое лечение [28].

Ретроспективный анализ большого клинического материала был выполнен исследователями из Великобритании. На данных 2724 больных раком прямой кишки, кому проводилась предоперационная химиолучевая терапия, дальнейшее назначение адъювантной химиотерапии (41% больных) было эффективно в группах с послеоперационной стадией болезни - урT1-2 (ОР 0,61). Тогда как при отсутствии эффекта от химиолучевой терапии (урT3-4) эффект от адъювантной химиотерапии не отмечался (ОР 0,97). Поражение лимфоузлов в операционном материале также являлось предиктором эффективности адъювантной химиотерапии: ОР в группе урT1-2N0 составило 0,45, тогда как в группе урT1-2N+ - 0,79. В группе с урT3-4 наличие метастазов в лимфоузлах на эффективность адъювантного лечения влияния не оказывало [23].

Возможно введение оксалиплатина в группе с низким лечебным патоморфозом, позволит преодолеть резистентность опухоли ко фторпиримидинам. Подтверждением данного предположения служат результаты рандомизированного исследования ADORE по проведению адъювантной химиотерапии с включением оксалиплатина у больных со стадией урT2-3 после предоперационной химиолучевой терапии. Предоперационно все пациенты получали стандартную химиолучевую терапию с фторпиримидинами, при недостаточном патоморфологическом эффекте (стадия урT2-3), пациенты рандомизировались на 2 группы: одна получала адъювантную химиотерапию препаратами 5-фторурацил и лейковорин (4 курса), другая – 8 курсов FOLFOX. Всего был рандомизирован 321 пациент. Авторы получили значимые различия в показателях 3-летней безрецидивной выживаемости в пользу группы FOLFOX: 71,6% против 62,9%, ОР 0,657 (95% ДИ 0,434 – 0,994, p=0,047) [29]. Так как медиана наблюдения к настоящему времени составляет 38,2 месяца, показатели общей выживаемости будут доложены позднее.

Принимая во внимание противоречивость получаемых в исследованиях данных, было сделано предположение, что адъювантная химиотерапия наименее эффективна как при полном ответе опухоли, так и при отсутствии лечебного патоморфоза после химиолучевого лечения. Тогда как наибольший вы-

игрыш от назначения адъювантной химиотерапии отмечен в группе с промежуточным ответом опухоли - урT1-2N0 (см. таблицу 1).

Заключение

Учитывая отсутствие полноценных данных доказывающих или опровергающих необходимость проведения адъювантной химиотерапии после завершения химиолучевого лечения местно-распространенного рака прямой кишки, необходимо определять тактику лечения индивидуально для каждого больного на мультидисциплинарных заседаниях с участием хирургов, лучевых терапевтов, химиотерапевтов, представителей диагностических служб и сотрудников отделения морфологии. При полном патоморфологическом ответе опухоли существует больше данных за отсутствием эффективности от назначения адъювантной химиотерапии. В группе с промежуточным ответом (снижение стадии, но при сохраняющейся жизнеспособной опухоли – урT1-2N0) возможно назначение адъювантной химиотерапии фторпиримидинами. При отсутствии эффекта от предоперационного лечения (урT3-4 или при наличии метастазов в лимфоузлах) возможно рассмотреть назначение химиотерапии комбинации оксалиплатина и фторпиримидинов. Если по каким-либо причинам пациенту с местно-распространенной опухолью прямой кишки не проводилось предоперационное лечение, необходимо назначение адъювантной химиотерапии, основываясь на критериях, используемых при раке ободочной кишки.

Литература

1. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol.* 2011 Jun;12(6):575-82.
2. Fokas E, Liersch T, Fietkau R, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *Published online ahead of print at www.jco.org on April 21, 2014.*
3. Park JJ, Eng C, You YN, et al. Exploratory analysis of adjuvant chemotherapy effects after preoperative chemoradiotherapy and radical resection for rectal cancer. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl 4; abstr 557).
4. Petersen SH, Harling H, Kirkeby

LT, Wille-Jorgensen P, Mocellin S. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3: CD004078.

5. QUASAR Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; 370: 2020-29.
6. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 355:1114-1123, 2006.
7. Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al: Enhanced tumorocidal effect of preoperative radiotherapy on rectal cancer by adding chemotherapy: Results from the 22921 EORTC randomized trial. *J Clin Oncol* 23:5620-5627, 2005.
8. Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 184-90.
9. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 355:1114-1123, 2006.
10. Cionini L, Sainato A, De Paoli A, et al. Final results of randomized trial on adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiation in rectal cancer. *Radiother Oncol* 2010; 96 (suppl 1): S113.
11. Breugom AJ, van den Broek CBM, van Gijn W et al. The value of adjuvant chemotherapy in rectal cancer patients after preoperative radiotherapy or chemotherapy followed by TME-surgery: the PROCTOR/SCRIPT study. *Eur J Cancer* 2013; 49 (suppl 3): S1.
12. Glynne-Jones R, Counsell N, Quirke P, et al. Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. *Ann Oncol.* 2014 Jul;25(7):1356-62
13. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fl uorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 579-88.
14. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. Randomised trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3827-33.
15. Gresham G, Speers C, Woods R, et al. Association of time to adjuvant chemotherapy (TTAC) and overall survival among patients with rectal cancer treated with preoperative radiation. *J Clin Oncol* 30: 2012 (suppl 34; abstr 461).
16. Hong Y S, Nam B H, Jung K H, et al. Adjuvant chemotherapy with oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin (FL) in patients with locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy followed by surgery: A randomized phase II study (The ADORE). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 3570).
17. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Адъювантная химиотерапия после химиолучевого лечения рака прямой кишки. *Онкологическая колопроктология* 2014, №2, стр. 5-12.

Таблица 1. Результаты эффективности адъювантной химиотерапии в зависимости от ответа первичной опухоли на предоперационное химиолучевое лечение

Исследование	Общее число больных	Число больных, получивших адъювантную ХТ	Выигрыш в продолжительности жизни в зависимости от стадии после предоперационной ХЛТ		
			урT0N0	урT1-2N0	урT3-4 или N+
Capirci [21]	566	125	Нет эффекта	-	-
Park [22]	725	611	ОР 0,91	ОР 0,29	ОР 1,22
Beets [23]	2724	1117	ОР 0,94	ОР 0,61	ОР 0,97
Vickers [30]	1172	844	Нет эффекта		ОР 0,48 (для стадии pIII)

ТРОМБОЗЫ И ТРОМБОЭМБОЛИИ В ОНКОЛОГИИ

О.В. Сомонова, А.В. Маджуга, А.Л. Елизарова
ФГБНУ «Российский онкологический центр им. Н.Н. Блохина», Москва

18. Fietkau R, Barten M, Klautke G, et al. Adjuvant chemotherapy may not be necessary for patients with ypN0-category after neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 49:1284-1292, 2006.

19. Pereira VSA, Reig O et al. Do we need adjuvant therapy in rectal cancer with complete pathologic response (ypT0N0) after induction chemoradiation and laparoscopic mesorectal excision? *J Clin Oncol*. Presented at the 2012 ASCO Annual Meeting, June 2012. 2012;suppl: abstr 3536.

20. Govindarajan A, Reidy D, Weiser MR, et al. Recurrence rates and prognostic factors in ypN0 rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation and total mesorectal excision. *Ann Surg Oncol* (2011) 18:3666-3672.

21. Capirci C, Valentini V, Cionini L et al (2008) Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72(1):99-107.

22. Park JJ, Eng C, You YN, et al. Exploratory analysis of adjuvant chemotherapy effects after preoperative chemoradiotherapy and radical resection for rectal cancer. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl 4; abstr 557).

23. Beets GL, Maas M, Nelemans PJ, et al. Evaluation of response after chemoradiation for rectal cancer as a predictive factor for the benefit of adjuvant chemotherapy: A pooled analysis of 2,724 individual patients. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl 4; abstr 361).

24. Ravi P, Kiran, MD, Hasan T. Kirat, et al. Is adjuvant chemotherapy really needed after curative surgery for rectal cancer patients who are node-negative after neoadjuvant chemoradiotherapy? *Ann Surg Oncol* (2012) 19:1206-1212.

25. Huh JW, Kim HR (2009) Postoperative chemotherapy after neoadjuvant chemoradiation and surgery for rectal cancer: is it essential for patients with ypT0-2N0? *J Surg Oncol* 100:387-391.

26. You KY, Huang R, Ding PR, et al. Selective use of adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients with ypN0. *Int J Colorectal Dis* DOI 10.1007/s00384-014-1831-0.

27. Kiran RP, Nisar PJ, Pelley RJ, et al. Role of routine adjuvant chemotherapy and resection in low-risk patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr e14032).

28. Chan AK, Wong AO, Langevin J, et al. Preoperative chemotherapy and pelvic radiation for tethered or fixed rectal cancer: a phase II dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48 (3):843-56.

29. Hong Y.S., Nam B.H., Kim K.P., et al. Adjuvant chemotherapy with oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin (FL) for rectal cancer patients whose postoperative yp stage 2 or 3 after preoperative chemoradiotherapy: Updated results of 3-year disease-free survival from a randomized phase II study (The ADORE). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3502).

30. Vickers MM, Mercer J, Kumar A, et al. Association of adjuvant chemotherapy with clinical outcomes in patients treated with neoadjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3628).

Для онкологических больных характерен высокий риск развития тромботических осложнений, в том числе тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. Эти осложнения ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти больных злокачественными новообразованиями [1,2]. В 1865 году Armand Trousseau установил, что злокачественная опухоль способствует специфической предрасположенности крови больного к гиперкоагуляции даже при отсутствии воспалительных изменений [3]. В современных исследованиях показано, что онкологическое заболевание повышает риск тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии в 4-7 раз [4]. Так, на аутопсии признаки тромбоэмболических осложнений обнаруживаются у 50% онкологических пациентов; тромбоэмболия легочной артерии являлась причиной смерти у 15% больных и у 43% больных - фоном для других смертельных осложнений [5]. Особенностью тромбоэмболических осложнений у больных злокачественными новообразованиями являются плохо поддающиеся лечению распространенные, мигрирующие, часто рецидивирующие тромбозы поверхностных или глубоких вен верхних и нижних конечностей. Значительно реже встречаются тромбозы необычной локализации: мигрирующий поверхностный тромбоз, синдром Бадда-Киари (тромбоз печеночных вен), тромбоз портальных вен, церебральный микроваскулярный артериальный тромбоз и артериальный тромбоз пальцев ног и рук, небактериальный тромботический эндокардит [6,7]. При этом, односторонняя выживаемость онкологических больных в случае развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭ) составляет 12% по сравнению с 36% при отсутствии тромбоэмболических осложнений [8]. Основными причинами внутрисосудистого тромбообразования, как было показано еще Р.Вирховым (1846-1856 г.г.), являются: повреждение сосудистой стенки, повышенная склонность крови к свертыванию и замедление скорости кровотока. Из этих элементов классической триады Вирхова именно гиперкоагуляция, индуцированная опухолевыми клетками, является особенно значимым и определяющим фактором у больных злокачественными новообразованиями. Причины активации свертывания крови у больных злокачественными новообразованиями многообразны. Среди них следует отметить выделение опухолевыми клетками высокоактивного тканевого фактора и ракового прокоагулянта (цистеиновая транспептидаза). Муцинозные аденокарциномы секретируют продукт, содержащий сиаловые кислоты, который непосредственно активирует фактор Ха [9,10,11]. При злокачественных новообразованиях часто повышено содержание

некоторых провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, факторы некроза опухоли, интерферон-гамма), способных усиливать экспрессию тканевого фактора моноцитов. В настоящее время доказано, что прокоагулянтная активность моноцитов, нейтрофилов, тканевых макрофагов, миофибробластов, играют решающую роль в активации свертывания крови у больных злокачественными новообразованиями [12]. Наряду с активацией прокоагулянтного звена опухолевые клетки или циркулирующие опухолевые мембраны могут непосредственно воздействовать на тромбоцитарное звено системы гемостаза. Это вызывает адгезию и агрегацию тромбоцитов с образованием опухолево-тромбоцитарных микротромбов и микроэмболов, а также адгезивных молекул. Об активации системы гемостаза у онкологических больных свидетельствует повышенное содержание фрагментов F1+2 протромбина, комплекса тромбин+антитромбин (ТАТ), фибринопептида А, активированного протеина С, фактора VIII. Активация прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев гемостаза ведет к появлению тромбина и локальному отложению фибрина вокруг опухолевых клеток. Это формирует матрицу для опухолевого роста и ангиогенеза, а также способствует развитию венозного тромбоза и синдрома диссеминированного свертывания крови (ДВС). Современные исследования свидетельствуют, что постоянная активация свертывания крови – не только фактор риска развития тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии, но и показатель агрессивности опухоли [13,14]. Исследования системы гемостаза, проведенные нами у 1200 онкологических больных, показали, что у больных еще до начала лечения имеет место повышение концентрации фибриногена в 1,5 раза по сравнению со здоровыми людьми. Отмечаются изменения со стороны тромбоцитарного звена в виде усиления агрегационной способности тромбоцитов. У онкологических больных выявлено повышение маркеров внутрисосудистого свертывания крови: увеличено содержание РКМФ и концентрации Д-димера, одного из надежных и чувствительных маркеров тромбообразования, в 4-4,5 раза. Кроме того, у больных установлено снижение уровня антитромбина III и протеина С, защищающих организм от тромбообразования. Указанные изменения свидетельствуют о развитии у онкологических больных гиперкоагуляции с признаками хронического внутрисосудистого свертывания крови. Наиболее выраженные признаки внутрисосудистого свертывания крови наблюдались у больных с распространенными стадиями заболевания [15]. На фоне имеющейся гиперкоагуляции дополнительные клинические факторы риска, такие как длительная иммобилизация, частые венепункции,

продолжительное стояние катетера в подключичной вене, инфекции, сопутствующая патология, опухолевая компрессия венозного кровотока предрасполагают к развитию тромботических осложнений у онкологических больных [16]. Длительная иммобилизация в процессе оперативного вмешательства и выброс тканевого тромбопластина в кровотоки при иссечении тканей дополнительно значимо активируют систему свертывания крови у больных злокачественными новообразованиями. Анализ исследований, опубликованных как часть согласительных руководящих положений по профилактике и лечению венозной тромбоэмболической болезни под руководством Nicolaidas показал, что у 50-60% онкологических больных, подвергающихся операциям, развивается тромбоз глубоких вен нижних конечностей, протекающий бессимптомно [17]. Среди больных, не получавших профилактики тромботических осложнений перед операцией, 1-5% умерли от послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии [18]. К настоящему времени имеется достаточно сообщений об увеличении тромбоэмболических осложнений не только при хирургическом лечении, но и при использовании различных схем лекарственной противоопухолевой терапии. В крупных контролируемых исследованиях было показано увеличение риска венозных тромбоэмболических осложнений в 2-6 раз у больных, получающих химиотерапию [19]. Ежегодное число случаев возникновения ВТЭ у онкологических пациентов, получающих химиотерапию,

оценивается в пределах 10% [20]. Риск развития ВТЭ может увеличиваться до 15-20% в зависимости от класса и комбинации назначаемых химиотерапевтических препаратов. Неблагоприятными с точки зрения возможного развития тромбозов представляются сочетания цитостатических агентов с гормональными средствами или иммуномодуляторами, а также комбинация противоопухолевой химиотерапии и лучевого лечения [21]. Наиболее точно частота ВТЭ во время проведения химиотерапии была изучена у больных раком молочной железы [22]. Эти изучения показали, что риск тромбоза у больных раком молочной железы на начальных стадиях в отсутствие противоопухолевой терапии незначительно повышен. Этот риск увеличивается до 1-2% при назначении адьювантной химиотерапии. При сочетании химиотерапии и гормональных средств риск развития ВТЭ составляет 5-7%. У больных с распространенным раком молочной железы при использовании комбинированной химиотерапии риск ВТЭ возрастает до 18%. В ряде исследований, как ретроспективных, так и проспективных, было показано, что включение в химиотерапевтический режим платины увеличивает риск ВТЭ до 18%, L-аспарагиназы у взрослых – риск ВТЭ 4-14%, флуороурацила -15-17%. [23, 24]. Ингибиторы ангиогенеза, которые применяют в комбинации с химиотерапевтическими препаратами для лечения различных видов рака, также связаны с высоким риском

Продолжение на стр. 14



ЧИКАГО
 29 МАЯ 2015
 НАЧАЛО: 17:00

Ежегодный симпозиум RUSSCO на конгрессе ASCO



Место проведения: Radisson Blu Aqua Hotel Chicago
Адрес: 221 N Columbus Dr, Chicago
Автобус из конгресс-центра McCormick: Route 11 - Gate 31
 По окончании состоится Дружеский ужин.

Начало на стр. 13

артериальных и венозных тромбоэмболических осложнений. [25,26]. Современные исследования свидетельствуют, что так называемая «таргетная» терапия может вызывать даже больше тромботических осложнений, чем традиционная химиотерапия. Больные множественной миеломой, получавшие талидомид и леналидомид в виде монотерапии, имеют менее 5% ВТЭ. Применение талидомид и леналидомид в комбинации с дексаметазоном, мелфаланом, или другими химиотерапевтическими агентами увеличивает риск тромботических осложнений до 27%. [27,28]. У больных раком желудка и толстой кишки, получающих бевацизумаб в комбинации с химиотерапевтическими препаратами, тромботические осложнения развивались в 25% случаев. Однако некоторые исследования не показали увеличения числа тромботических осложнений у пациентов раком молочной железы и немелкоклеточным раком легкого при лечении бевацизумабом в сочетании с химиотерапией [29]. Необходимо дальнейшее изучение действия бевацизумаба и других ингибиторов ангиогенеза.

Поддерживающая терапия, включающая эритропоэтины, гемопоэтические колониестимулирующие факторы и высокие дозы стероидов, также связана с увеличенным риском развития ВТЭ [30,31].

Основными механизмами активации системы гемостаза при проведении противоопухолевого лекарственного лечения является повреждение клеток эндотелия сосудов, прямая активация тромбоцитов, повышение уровня фактора Виллебранда, снижение фибринолитической активности, снижение естественных антикоагулянтов вследствие гепатотоксичности, и, наконец, освобождение прокоагулянтов и цитокинов опухолевыми клетками, поврежденными цитостатической терапией. Кроме того, применение иммуномодуляторов (талидомид и леналидомид) стимулирует выброс вторичных цитокинов - ИЛ-6 и ИЛ-1, что усугубляет гиперкоагуляцию [32].

Таким образом, противоопухолевая терапия является независимым фактором риска развития у больных венозных и артериальных тромбоэмболических осложнений. Тромбоэмболические осложнения нередко являются причиной снижения эффективности и даже прекращения лечения злокачественной опухоли.

Для профилактики тромботических осложнений у больных злокачественными новообразованиями используются две группы мер: механические (физические), направленные на ускорение венозного кровотока, и фармакологические. Механические способы профилактики тромботических осложнений являются дополнением к медикаментозным методам; в виде монотерапии они могут использоваться только в случае, когда применение антикоагулянтов невозможно из-за высокого риска кровотечения. Из медикаментозных методов профилактики тромботических осложнений в последнее время широкое распространение получили низкомолекулярные гепарины. Международные рандомизированные исследования (более 40) свидетельствуют о большей эффективности НМГ по сравнению с нефракционированным гепарином (НФГ), что связано с блокированием преимущественно Ха фактора свертывания крови, т.е., более выраженное антитромботическое действие при низком риске геморрагических осложнений. Благодаря уменьшению молекулярной массы их молекулы, НМГ характеризуются более предсказуемым антикоагулянтным ответом и длительным терапевтическим эффектом.[33]. В настоящее время внедряются в клиническую практику и другие антикоагулянты, в частности, прямые ингибиторы II и X факторов свертывания крови (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) для приема внутрь с более направленным узким спектром действия. Однако проведенное малое количество исследований по применению новых оральных антикоагулянтов у онкологических больных не позволяет рекомендовать их для профилактики и лечения тромботических осложнений

[34]. В настоящее время низкомолекулярные гепарины являются основной специфической профилактики тромботических осложнений у онкологических больных.

В РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН используются три низкомолекулярных гепарина (НМГ): клексан (эноксапарин натрия), фраксипарин (надропарин кальция), фрагмин. (далтепарин натрия).

Нами было изучено влияние низкомолекулярных гепаринов на систему гемостаза и частоту послеоперационных тромботических осложнений у 400 онкологических больных (80 больных опухолями опорно-двигательного аппарата и 320 онкогинекологических больных). Больные опухолями опорно-двигательного аппарата (I группа) получала клексан (40 мг) за 12 часов до операции и в течение 7-20 дней послеоперационного периода. II группа -больные, не получавшие медикаментозной профилактики тромботических осложнений (контрольная группа). Онкогинекологические больные были разделены на 3 группы. I группа - больные, не получавшие медикаментозной профилактики тромботических осложнений (контрольная группа). II группа получала фраксипарин (30 мг) и III группа получала клексан (40мг) за 12 часов до операции и в течение 7-10 дней после операции. Наши исследования показали, что оперативные вмешательства вызывают активацию как прокоагулянтного, так и тромбоцитарного звеньев гемостаза. Применение низкомолекулярных гепаринов до операции и в послеоперационном периоде (7-20 дней) у больных опухолями опорно-двигательного аппарата и онкогинекологических больных существенно снижает интенсивность внутрисосудистого свертывания крови. Отмечалось, удлинение АЧТВ и снижение активности факторов протромбинового комплекса со 2 суток послеоперационного периода. Следует отметить, что удлинении АЧТВ было умеренным и не выходило за рамки значений, характерных для доноров (38-40 сек), что свидетельствовало о безопасности применения низкомолекулярных гепаринов. Кон-

центрация фибриногена в послеоперационном периоде у больных, получавших низкомолекулярные гепарины, достоверно нарастала более медленно (697 мг/дл на 5-6 сутки после операции) по сравнению с показателями больных контрольной группы, что указывает на умеренное фибринообразование.

Под влиянием низкомолекулярных гепаринов снижается уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования, уровень фактора Виллебранда. Низкомолекулярные гепарины способствуют сохранению естественных ингибиторов тромбина и защите организма от тромбообразования и поддерживают защитную функцию фибринолитической системы. У больных, получавших клексан и фраксипарин, плазминоген снижался в меньшей степени, достоверно отличаясь от больных, не получавших медикаментозной профилактики тромботических осложнений.

Результаты исследований показали, что применение НМГ позволило в 2-2,5 раза снизить частоту послеоперационных венозных тромбозов. В группе больных опухолями опорно-двигательного аппарата, не получавших медикаментозной профилактики, тромботические осложнения развились у 4 (13%) больных, в группе больных, получавших клексан - у 1 (2%) больного. В группе онкогинекологических больных, не получавших медикаментозной профилактики (I группа), тромботические осложнения развились у 17 (13%) больных, в группе больных, получавших фраксипарин- у 9 (6%) больных, в группе больных, получавших клексан - у 2 (5%) больных. В настоящее время остается открытым вопрос об оптимальной продолжительности профилактики тромботических осложнений после хирургических вмешательств. Известно, что наибольший риск развития послеоперационных венозных тромбозов существует в течение первых двух недель после операции. Однако во многих исследованиях показана высокая частота развития тромбоэмболических осложнений, включая смертельные ТЭЛА, в течение 60 дней после операции. Проспективное исследование RISTOS установило, что 40% клинически значимых тромбоэмболических осложнений выявлено после 3-х недель послеоперационного периода и 46% из них были смертельные ТЭЛА. В исследовании ENOXACAN II было показано, что у онкологических больных, оперированных на органах брюшной полости и малого таза, применение клексана в течение 30 дней послеоперационного периода на 60% снижает риск развития тромбоэмболических осложнений и не увеличивает риск кровотечений [35]. В настоящее время международные конференции последних лет (ACCP, ASCO, ESMO) рекомендуют продолжать тромбопрофилактику таким больным в течение 1 месяца [36].

Нами было также изучено влияние низкомолекулярных гепаринов (клексана, фраксипарина, фрагмина) на систему гемостаза и частоту тромботических осложнений у онкологических больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Проведенные исследования показали,

что противоопухолевая терапия активизирует систему гемостаза; На фоне значительной активации прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза наблюдается резкое снижение антитромбиновой активности плазмы (антитромбина III и протеина С) и компонентов фибринолиза (плазминогена). Указанные изменения начинаются уже после 1 курса лечения, усиливаясь к 3-4 курсу, что приводит к возрастанию риска тромбозов; около половины всех тромбозов развивается после 3-4 курса противоопухолевого лечения. Применение НМГ на фоне каждого курса противоопухолевой терапии снижает активацию внутрисосудистого свертывания крови и частоту тромботических осложнений в 2-5 раз.

В настоящее время проведены единичные исследования по первичной профилактике тромботических осложнений онкологическим больным, получающим химиотерапию. У больных распространенным раком поджелудочной железы, получающих системную химиотерапию, применение эноксапарина в течение 3 месяцев на 87% снижало риск развития венозных тромбоэмболических осложнений (исследование CONKO-004). В другом многоцентровом, плацебо контролируемом исследовании Protecht (2009г), было изучено 1166 амбулаторных больных с распространенным раком (молочная железа, легкие, желудочно-кишечный тракт, яичники, опухоли головы и шеи), 2/3 которых получали НМГ (0,4 мл фраксипарина) на фоне химиотерапии, максимально 4 месяца. Было показано, что НМГ (фраксипарин) на 50% снижает частоту симптоматических (клинически значимых) тромботических осложнений (в частности, у больных раком легкого в группе плацебо тромбоэмболические осложнения возникли в 8,8% случаев, в группе, получающей НМГ - в 4% случаев) при сопоставимом профиле безопасности.[37]. Международные рекомендации не предлагают рутинную профилактику амбулаторным больным, получающим противоопухолевую терапию, но предлагают индивидуальный подход к оценке риска. В настоящее время антитромботическая профилактика рекомендуется только для больных с множественной миеломой, получающих Талидомид или Леналидомид в комбинации с химиотерапией или дексаметазоном [38].

При наличии тромбозов проводится лечение низкомолекулярными гепаринами в стандартном режиме в течение 10-14 дней, затем дозу НМГ уменьшают или переводят больного на непрямые антикоагулянты (варфарин). Длительность первоначального лечения антикоагулянтами (преимущественно НМГ) должна составлять не менее 3-6 месяцев. Затем следует использовать непрямые антикоагулянты (варфарин под контролем международного нормализованного отношения - в пределах 2-3) или продолжать применение НМГ (75-80% первоначальной дозы, т.е.150 МЕ/кг в сутки) неопределенно долго, до тех пор, пока пациент получает противоопухолевое лечение или действуют дополнительные факторы риска развития тромботических



Российское общество клинической онкологии продолжает цикл мероприятий, посвященных хирургическому и лекарственному лечению почечно-клеточного рака (на фото - круглые столы в Омске и Саратове)

осложнений. Лечение тромбозов у онкологических больных должно быть длительным.

Следует учитывать наличие противопоказаний. У больных с почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 25-30 мл), при назначении НФГ внутривенно или НМГ необходим мониторинг анти-Ха активности. При сниженном количестве тромбоцитов (ниже 100•10⁹/л) у онкологических пациентов доза НМГ уменьшалась; при количестве тромбоцитов менее 50•10⁹/л возникла необходимость в их отмене.

Профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов: эноксапарин натрия (клексан) – 40 мг (4 000 МЕ) в сутки; надропарин кальция (фраксипарин) – 0,3 мл - 0,6 мл (2800 -5700 МЕ) в сутки; далтепарин натрия (фрагмин) – 5000 МЕ в сутки. Лечебные дозы низкомолекулярных гепаринов: эноксапарин натрия (клексан) – 1мг/кг (100 МЕ/кг) через 12 часов (80-160мг в сутки); надропарин кальция (фраксипарин) – 86 МЕ/кг через 12 часов (0,9-1,8 мл в сутки); далтепарин натрия (фрагмин) – 100-120 МЕ/кг через 12 часов (10000-15000МЕ в сутки). Все НМГ вводятся под кожу живота.

При оценке степени риска венозного тромбоза и назначении НМГ доза подбирается индивидуально в зависимости от веса тела, дополнительных клинических и гемостазиологических факторов. Имеет значение также уровень биомаркеров (наличие тромбоцитоза, лейкоцитоза, низкий уровень гемоглобина и назначение эритропоэтина). Показателями эффективности и продолжительности применения НМГ служит снижение уровня маркеров внутрисосудистого свертывания крови. Особое внимание следует уделить Д-димеру. В случае высокого уровня Д-димера, сохраняется риск рецидива венозных тромбозических осложнений после отмены антикоагулянтов.

Таким образом, онкологические больные относятся к группе высокого риска развития тромбозических осложнений и нуждаются в профилактике тромбозических осложнений адекватными дозами НМГ. Применение низкомолекулярных гепаринов у онкологических больных уменьшает активацию внутрисосудистого свертывания

крови, снижает частоту венозных тромбозов и предотвращает смертельные ТЭЛА, что расширяет возможности противоопухолевого лечения и повышает качество жизни онкологических больных.

Литература

1. Agnelli G., Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. // *Journal of thrombosis and haemostasis*. -2011.-V.9 (Suppl 1).-P.316-324.
2. Levine M.N., Rickles F, Kakkar A.K. Thrombosis in cancer patients// *American Society of Clinical Oncology, 38 Annual Meeting, Orlando - 2002.- May 18-21.- P.57-60.*
3. Trousseau A. Phlegmasia Alba Dolens. *Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris// London: New Sydenham Society. - 1872.-P.281-295.*
4. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A. et al. Prevention of venous thromboembolism // *The Seventh ACCR Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy// Chest.- 2004.-V.126 (Suppl).-P.338S-400S.*
5. Kakkar A.K., Haas S., Walsh D. et al. Prevention of perioperative venous thromboembolism: outcome after cancer and non-cancer surgery (abstract)// *Thromb. Haemost.-2001.-V.86 (suppl).-P.0c1732.*
6. Hillen H.F. Thrombosis in cancer patients// *ESMO, Annual. of oncology.-2000.-V.11(suppl.3).-P.273-276.*
7. Hirsh J., Anand S.S., Halperin J.L., Fuster V. Guide to Anticoagulant therapy: Heparin. A Statement for healthcare Professionals from the American Heart Association// *Circulation.-2001.-V.105.-P.2994-3018.*
8. Cohen A.T., Nandini B., Wills J.O. et al. VTE prophylaxis for the medical patients: where do we stand? - A focus on cancer patients.// *Thromb. Res.-2010.-V.125 (Suppl 2).-P.S21-S29.*
9. Amin C., Mackman N., Key N.C. Microparticles and cancer.// *Pathophysiol. Haemost. Thromb.-2008.-V.36.-P.177-83.*
10. Simanek R., Vormittag R., Alguet G. et al. A high platelet count independently predicts venous thromboembolism in cancer patients// *J. Thromb. Haemost.-2007.-V.5 (suppl.2).-P.493-497.*
11. Chand H.S., Ness A., Kisiel W. Identification of a novel human tissue factor splice variant that is upregulated in tumor cells.// *Int. J. Cancer.-2006.-Apr.1.-V.118.-P.1713-20.*

12. Petralia G.A., Lemoine N.R., Kakkar A.K. Mechanisms of disease: the impact of antithrombotic therapy in cancer patients.// *Nat. Clin. Pract. Oncol.-2005.-V.2.-P.356-63.*
13. Ten C.H., Falanga A. Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis // *Pathophysiology. Haemost. Thromb.-2007.-V.36.-P.122-'130.*
14. Magnus N., D'Asti E., Meehan B., et al. Oncogenes and the coagulation system – forces that modulate dormant and aggressive states in cancer // *Thrombosis Research.-2014.-V.133 (Suppl.2).-P.S1-S9.*
15. Сомонова О.В., Маджуга А.В., Елизарова А.Л., Зубрихина Г.Н. Тромботические осложнения и их профилактика в онкологии// *Новые возможности лекарственного лечения онкологических больных. Материалы школы по онкологии (химиотерапия опухолей). XIV Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство».-М.-2007.-С.135-137.*
16. Mandala M., Labianca R. Venous thromboembolism (VTE) in cancer patients. *ESMO Clinical Recommendations for prevention and management// Thrombosis Research.-2010.-V.125 (Suppl 2).-P.S117-S119.*
17. Agnelli G., Bergqvist D., Cohen A. et al. Randomized double-blind study to compare the efficacy and safety of postoperative fondaparinux (Arixtra) and preoperative dalteparin in the prevention of venous thromboembolism after high risk abdominal surgery: the PEGASUS Study (abstract)// *Blood.-2003.-V.102.-P.15-P18.*
18. Connolly G.C., Khorana A.A. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score.// *Thrombosis Research.-2010.-V.125 (Suppl.2).-P.S1-S8.*
19. Bloom J.W., Vanderschoot J.P., Oostindier M.J. et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66329 cancer patients: results of a record linkage study.// *J. Thromb. Haemost.-2006.-V.4.-P.529-35.*
20. Otten H.M., Mathijssen J., Ten C.H. et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon.// *Arch. Inter. Med.-2004.-V.164.-P.190-4.*
21. Agnelli G., Verso M. Thromboprophylaxis during chemotherapy in patients with advanced cancer// *Thrombosis Research.-*

- 2010.-V.125 (Suppl.2).-P.S17-S20.
22. Levine M.N. Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy// *Thromb. Haemost.- 1997.-78.-133-6.*
23. Kroger K., Weiland D., Ose C. et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients // *Ann. Oncol.-2006.-17.-297-303.*
24. Gugliotta L., Mazzucconi M., Leone G. et al. Incidence of thrombotic complication in adult patients with acute lymphoblastic leucemia receiving L-asparaginase during induction therapy // *Eur. J. Haematol.-1992.-49.-63-66.*
25. Scappaticci F., Fehrenbacher L., Cartwright T. et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab // *J. Surg. Oncol.-2005.-91.-173-80.*
26. Choueiri T., Schutz F., Je Y. et al. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials // *J. Clin. Oncol.-2010.-28.-2280-5.*
27. Cavo M., Zamagni E., Cellini C. et al. Deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy // *Blood.-2002.-100.-2272-3.*
28. Khorana A., McCrae K. Risk stratification strategies for cancer associated thrombosis: an update // *Thromb. Res.-2014.-V.133 (Suppl.2).-P. S35-S38.*
29. Nallury S., Chu D., Keresztes R. et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a metaanalysis.// *J. Amer. Med. Assoc.-2008.-300.-2277-85.*
30. Khorana A., Kuderer N., Culakova E. et al. Development and

validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis// *Blood.-2008.-111.-4902-7.*

31. Bohlius J., Schmidin K., Brillant C. et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer: meta-analysis based on individual patients data. *Cochrane Database Syst. Rev.-2009.-3.-CD007303.*
32. Cohen A.T., Nandini B., Wills J.O. et al. VTE prophylaxis for the medical patients: where do we stand? - A focus on cancer patients.// *Thrombosis Research.-2010.-V.125 (Suppl 2).-P.S21-S29.*
33. Becker R.C., Fintel D.J., Green D. *Antithrombotic therapy.-2th ed. Americal publishing company.- 2002.- 352 P.*
34. Lee Y., Carrier M. Treatment of cancer-associated thrombosis: perspectives on the use of novel oral anticoagulants // *Thrombosis Research.-2014.-V.133 (Suppl.2).-S 167-171.*
35. Lee A.Y. The roles of anticoagulants in patients with cancer// *Thromb Res.-2010.-V.125 (Suppl.2).-P.S8-S11.*
36. Verso M., Agnelli G. New strategies of VTE prevention in cancer patients // *Thrombosis Research.-2014.-V.133 (Suppl.2).-S 128-S 132.*
37. Agnelli G., Gussoni G., Bianchini C. et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind study // *Lancet.-2009.-10.-943-9.*
38. Kuderer N., Lyman G. Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer // *Thrombosis Research.-2014.-V.133 (Suppl.2).-S 122-S127.*

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНСОРЦИУМ ПО ЛЕЧЕНИЮ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОЧКИ (IMDC) ПРЕДЛОЖИЛ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ВТОРУЮ ЛИНИЮ ТЕРАПИИ

В настоящее время существует несколько алгоритмов оценки прогноза. Алгоритмы позволяют выбрать препарат для терапии больных метастатическим почечно-клеточным раком (ПКР), которые не получали ранее лекарственное лечение. В популяционном исследовании IMDC ученые проанализировали факторы, которые могут влиять на прогноз пациентов, получающих вторую линию терапии.

В исследовании участвовал 1021 пациент из 19 центров в Канаде, США, Греции, Японии, Сингапура, Южной Кореи и Дании. Главным критерием было влияние

различных факторов на продолжительность жизни больных, которая оценивалась как время от момента начала второй линии терапии до смерти.

Медиана общей продолжительности жизни составила 12,5 мес. (95% ДИ 11,3-14,3) во всей популяции. Исследователи выявили 5 факторов, которые негативно влияют на продолжительность жизни: анемия, снижения количества нейтрофилов, общее состояние пациента по Карновскому <80, время от момента установки диагноза до начала терапии - менее года. Также авторы включили в модель повышенный уровень кальция.

В группе пациентов (n=76) с отсутствием этих факторов медиана продолжительности жизни составила 35,3 мес. (95% ДИ 28,3-47,8), в группе больных с 1-2 факторами (n=529) - 16,6 мес. (14,9-17,9), а в группе больных с 3 и более факторами (n=261) - 5,4 мес. (4,7-6,8).

Исследователи делают вывод, что прогностическая модель IMDC может использоваться у больных метастатическим ПКР, которым планируется вторая линия терапии.

Источник: Jenny J Ko с соавт. *The Lancet Oncology, Volume 16, No. 3, p293-300, March 2015 (англ), www.rakpochki.net (рус.)*



В международной конференции RUSSCO «Редкие опухоли женской половой системы» приняли участие 270 онкологов и гинекологов из России и СНГ.

Газета
Российского общества
клинической онкологии

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 4.2015 – тираж
4000 экз. Заказ 2500.

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

Распространяется
бесплатно.
При перепечатке материалов
необходимо получить
разрешение редакции.



3-5 | **2015**
ИЮЛЯ | **СОЧИ**

Г. СОЧИ, УЛ. ОРДЖОНИКИДЗЕ,
11 А, ГОСТИНИЦА MERCURE

ЛУЧШЕЕ ПО МАТЕРИАЛАМ МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНФЕРЕНЦИЙ И СИМПОЗИУМОВ 2015: ЗАПАД



Организатор:

Российское общество клинической онкологии | rosoncweb.ru