

Е.В. АРТАМОНОВА:
ПРОРЫВ В ЛЕЧЕНИИ
РАКА ЛЕГКОГО

С.3

ALK-ПОЗИТИВНЫЙ
РАК ЛЕГКОГО

С.5

Н.В. ДЕНЬГИНА,
Т.МИТИН: ЛУЧЕВАЯ
ТЕРАПИЯ МЕЛАНОМЫ

С.7

САРКОМЫ
МЯГКИХ ТКАНЕЙ

С.9

БЕВАЦИЗУМАБ
В АДЪЮВАНТНОЙ
ТЕРАПИИ НМРЛ

С.11



RUSSCO

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Официальная газета общества | Выпуск 3 • 2018

ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ И БОРЬБА С РАКОМ КАК ОДНО ИЗ ПРАВ ЧЕЛОВЕКА

Статья подготовлена редакцией по материалам доклада Alexandru E. Eniu, Yehoda M. Martei, Edward L. Trimble и Lawrence N. Shulman на ежегодном конгрессе ASCO 2017.

По всему миру от рака умирает больше людей, чем от туберкулеза, малярии и ВИЧ/СПИДа вместе взятых. Однако большинство онкологических пациентов, живущих в странах со средним и низким доходом (ССНД), и особенно в беднейших регионах, таких, как страны к югу от Сахары, практически не получают медицинской помощи. Таким образом, вероятность смерти от онкологического заболевания и вероятность смертельного исхода в сочетании с невыносимыми болями напрямую зависят от того, в каком экономическом регионе проживает пациент с диагностированным раком [1].

В мире наблюдается сильная неравномерность распределения ресурсов для борьбы с раком. В развивающихся странах задействовано всего 5%, если не меньше, от всех средств, выделяемых на лечение и борьбу с онкологическими заболеваниями. При этом вклад этих стран в мировой показатель количества утраченных лет жизни с поправкой на нетрудоспособность вследствие рака составляет 80% [2]. Более того, неравномерность в распределении уровня смертности от рака, который определяется как доля умерших пациентов от всех пациентов с диагностированными злокачественными опухолями, обусловлена растущей заболеваемостью раком и низкой выживаемостью в ССНД, в то время как в развитых странах показатель выживаемости остается стабильным или улучшается. Так, например, коэффициент смертности при раке молочной железы составляет 23,9% в странах с высоким доходом против 56,3% в странах с низким доходом. Разница в 32,4% означает, что 32,4% женщин умрут от рака только потому, что диагноз был поставлен жительницам Центральной и Западной Африки, а не пациенткам из Бостона, штат Массачусетс [3]. Разница в уровне смертности у пациентов мужчин из стран с низким доходом и у пациентов из стран с высоким доходом, которым

был поставлен диагноз рака предстательной железы, составляет 56,1% [3]. Похожие различия наблюдаются при паллиативном лечении болевого синдрома: 99,9% пациентов, которые умирают, испытывая боль, – жители развивающихся стран, и только 0,1% проживает в развитых странах [1]. Хотя самые большие различия в уровне оказания онкологической помощи отмечаются между странами с высоким доходом и ССНД, существуют также различия между странами в регионах с высоким доходом. Большой ретроспективный анализ 107 и 74 регистров основных онкологических заболеваний у взрослых и детей соответственно в 29 европейских странах (EUROCORE-5) показал максимальное улучшение общего показателя выживаемости для всех видов рака с 1999-2001 по 2005-2007 годы. Однако было отмечено, что, несмотря на улучшение показателя выживаемости в целом, продолжительность жизни онкологических больных в странах Восточной Европы (таких как Болгария, Чехия, Эстония, Латвия, Литва, Польша, Словакия) была ниже как в случае взрослых пациентов, так и детей по сравнению с показателем выживаемости онкологических пациентов в странах Северной, Центральной и Южной Европы, а также в Соединенном Королевстве и Ирландии [4, 5]. Несмотря на то, что проблема неравного положения жителей разных стран в сфере онкологического лечения освещается, доступность медицинской помощи онкологическим больным в ССНД остается весьма ограниченной. Право онкологических больных на оказание необходимой медицинской помощи должно являться неотъемлемым правом человека вне зависимости от его географического и экономического региона проживания. Ценность сохранения жизни и смягчения страданий онкологических больных из развивающихся стран должна быть такой же, как и пациентов из развитых стран.

Аргументы, вследствие которых тормузится глобальная программа действий по борьбе с раком, напоминают популярный несколько десятилетий назад, во время распространяющей-

ся пандемии, миф о ВИЧ/СПИДе: что его лечение слишком сложное и дорогостоящее. Имеющиеся в настоящее время данные доказывают обратное: с началом повсеместного увеличения инвестирования и улучшения доступности антиретровирусной терапии улучшился исход и увеличилась выживаемость пациентов с ВИЧ во всем мире. Что же касается рака, то, напротив, в ближайшие годы прогнозируется значительный рост заболеваемости и смертности, а продолжающееся бездействие мирового сообщества приведет к росту количества смертей, которые могли бы быть предотвращены [6].

Развитие общей онкологии как научной дисциплины может существенно помочь в улучшении доступности качественной онкологической помощи огромному количеству пациентов, проживающих в регионах, где в данный момент лечение малодоступно или вовсе недоступно.

Эпидемия рака в странах с ограниченными ресурсами

Установка, что рак – это болезнь финансово благополучных стран, радикально поменялась за последние десять лет. Эпидемиологи и практикующие врачи отмечают, что рак становится ведущей причиной смерти и нетрудоспособности в ССНД [6,7]. Было рассчитано, что в 2030 году

случится 13 млн. смертей по причине рака, большинство из которых произойдет в странах с ограниченными ресурсами. При этом лечение предполагаемых 21,6 млн. новых случаев рака в год, которые прогнозируются к 2030 году, непомерно увеличит нагрузку на систему здравоохранения. Рост и старение населения в совокупности с изменениями образа жизни с одной стороны и отсутствие адекватных профилактических мер с другой являются главными причинами того, что рак становится ведущей проблемой здравоохранения в ССНД.

Профилактика или лечение?

При разработке глобального плана действий по борьбе с раком не должно стоять выбора между профилактикой и лечением. Это ложная дилемма, которая избирательно существует только для борьбы с раком в ССНД. Подход, при котором пациентам с потенциально излечимыми онкологическими заболеваниями в развитых странах оказывается всесторонняя медицинская помощь, а пациенты из бедных стран не могут получить жизненно необходимого лечения, является неэтичным. Уровень финансового благополучия не должен определять, кто умрет, а кто останется жив.

Наиболее видные сторонники профилактики утверждают, что это

самый реалистичный вариант, поскольку треть всех случаев рака могла бы быть предотвращена. Однако это не решает проблемы оставшихся двух третей пациентов, уже заболевших раком, и 8 млн. пациентов с впервые выявленным раком в одних только развивающихся странах [6]. Кроме того, случаи рака у детей не являются потенциально предотвратимыми. Однако более чем в 80% случаев дети, больные раком, могут излечиться при наличии адекватного лечения.

Многие виды онкологических заболеваний у взрослых, как, например, лимфома Ходжкина или рак яичек, невозможно предотвратить, но они хорошо поддаются лечению.

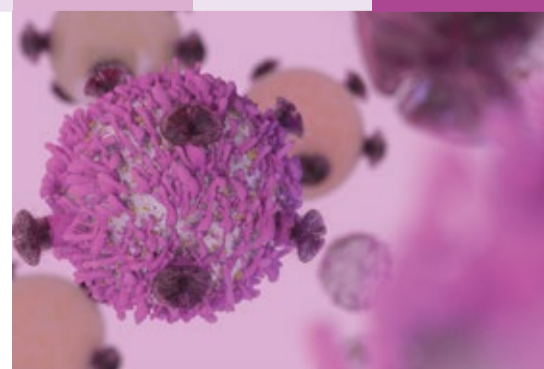
Нельзя забывать, что профилактика – это комплекс сложных мер. Нежелание увеличить доступность раннего выявления, качественной диагностики, лечения и паллиативной помощи в ССНД продолжают оправдывать якобы высокой стоимостью этих мероприятий, не учитывая при этом стоимость человеческих жизней, которые уносит рак. В эру распространения ВИЧ также отдавали приоритет профилактике в ущерб лечению, что стоило многих жизней. Позднее пришло понимание, что самый эффективный подход для сохранения человеческих жизней – это

Продолжение на стр. 5



6 апреля, Москва
Отель Ренессанс
Москва Монарх Центр

Конференция ИММУНО- ОНКОЛОГИЯ



ПРОРЫВ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ЛЕГКОГО СВЯЗАН С УСПЕХАМИ ДВУХ СТРАТЕГИЧЕСКИХ НАПРАВЛЕНИЙ РАЗВИТИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ НАУКИ – ОНКОИММУНОЛОГИИ И ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

На вопросы редакции отвечает член Правления Российского общества клинической онкологии и экспертной группы Практических рекомендаций RUSSCO, ведущий научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктор медицинских наук **АРТАМОНОВА Елена Владимировна**



– Елена Владимировна, с чем, на Ваш взгляд, связан прорыв в лекарственном лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) в последнее время?

– Прорыв в лечении рака легкого связан с успехами двух стратегических направлений развития онкологической науки. В первую очередь это, конечно, достижения онкоиммунологии, которые привели к открытию фундаментального механизма «ускользания» опухоли от иммунного ответа в результате активации пути PD1/PD-L1 с последующей разработкой препаратов, блокирующих «контрольные точки иммунитета» (анти-PD1 и анти-PD-L1 МКА). Второе важнейшее направление – углубление научных программ по молекулярно-генетическому тестированию НМРЛ и поиску онкогенных драйверных мутаций, ассоциированных с чувствительностью или резистентностью к таргетной терапии, например, открытие мутации T790M, ассоциированной с резистентностью к ингибиторам тирозинкиназы EGFR 1 и 2 поколения.

– Является ли для Вас иммуноterapia революцией?

– Конечно, да, это настоящая революция в онкологии. Началом иммунотерапии злокачественных опухолей можно считать применение в 1890 г. токсина Colley на основе инфекционного возбудителя *Erysipelothrix rhusiopathiae*. Этот токсин индуцировал регрессию опухоли у некоторых пациентов, однако отсутствие теоретической базы в сочетании с непредсказуемостью результатов поставили крест на данном направлении. Прошло целых 100 лет непрерывных иммунологических исследований, важных теоретических открытий и, к сожалению, достаточно скромных практических результатов, пока в 1992 г. японский исследователь Ishida Yasumasa не

открыл рецептор PD-1. После расшифровки роли этого рецептора в блокаде механизма распознавания и уничтожения опухолевой клетки иммунной системой в 2000 году Tasuku Honjo синтезировал МКА к PD-1. Наверное, именно это событие открыло новую эру иммунотерапии злокачественных опухолей, и в настоящее время анти-PD1 и анти-PD-L1 МКА используются при различных нозологиях и в различных клинических ситуациях/линиях терапии. Особенно впечатляющие результаты были достигнуты при распространенном НМРЛ с прогрессированием после предшествующей химиотерапии, а также в 1-й линии лечения у больных с высокой экспрессией PD-L1. Кроме того, получены первые данные о высокой эффективности иммуноонкологических препаратов в качестве консолидирующего лечения местно-распространенного нерезектабельного НМРЛ III стадии после завершения курса химиолучевой терапии (это первый успех консолидирующей стратегии за 20 лет исследований).

– Традиционно считается, что в нашей стране преобладает заболеваемость плоскоклеточным раком легкого. Эффективность иммунотерапии в этой группе такая же, как у пациентов с аденокарциномой?

– Данных по частоте различных гистологических типов НМРЛ в России очень немного. Существует анализ исследования EPICLIN Lung, в котором было показано, что более половины (54%) пациентов с НМРЛ – это плоскоклеточный вариант. Плоскоклеточный НМРЛ чаще развивается у курильщиков и характеризуется более агрессивным течением и худшим ответом на терапию по сравнению с аденокарциномой. В эпидемиологическом исследовании было показано, что двухлетняя общая выживаемость при аденокарциноме составляет 9,9%, а при плоскоклеточном раке – 7,2%. Кроме того, при плоскоклеточном варианте очень редко наблюдаются драйверные мутации (менее 10%), позволяющие назначить эффективную таргетную терапию. До появления иммунотерапии у этой группы пациентов не существовало эффективных опций лечения, особенно во второй линии. Необходимо отметить, что в исследованиях по оценке эффективности иммунотерапии на смешанной когорте больных НМРЛ большую часть случаев составляли пациенты с неплюскоклеточным НМРЛ (то есть с аденокарциномой). Сравнение иммунотерапии

и химиотерапии доцетакселом во второй линии лечения только плоскоклеточного НМРЛ было проведено в исследовании CheckMate 017. Показаны существенные преимущества иммунотерапии по сравнению с химиотерапией как по продолжительности жизни больных: однолетняя общая выживаемость составила 42% против 24%, двухлетняя – 23% против 8% соответственно, так и по частоте и длительности объективного ответа.

Очень важно, что экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках не влияет на эффективность иммунотерапии при плоскоклеточном НМРЛ. Так, в исследовании CheckMate 017 (только плоскоклеточный НМРЛ) однолетняя общая выживаемость при экспрессии PD-L1 $\leq 1\%$ и $\geq 1\%$ составила 43% и 44% соответственно. Аналогичные цифры были получены в подгруппах с более высоким уровнем экспрессии PD-L1 (≥ 5 – 45%, ≥ 10 – 47% соответственно). В отличие от плоскоклеточного гистологического подтипа, при неплюскоклеточном НМРЛ по данным подгрупповых анализов отмечена тенденция к увеличению показателей выживаемости на иммунотерапии с увеличением уровня экспрессии PD-L1. Прямые сравнительные исследования эффективности иммунотерапии при различных гистологических подтипах НМРЛ не проводились (да и необходимости в этом нет). Если провести не прямое сравнение отдаленных результатов применения иммунотерапии во второй линии лечения НМРЛ, то можно отметить отсутствие серьезных различий в выживаемости: так, по данным исследований CheckMate 017 (плоскоклеточный подтип) и CheckMate 057 (неплюскоклеточный подтип), 2-летняя общая выживаемость составила 23% и 29% соответственно (эти результаты были доложены на ESMO 2016). Кроме того, по более ранним программам доложены уже 5-летние данные по общей выживаемости при проведении иммунотерапии в качестве 2-й линии лечения НМРЛ (исследование SA209-003): для плоскоклеточного НМРЛ 5-летняя общая выживаемость составила 16% (при историческом контроле 4%), для неплюскоклеточного НМРЛ – 15%.

– Таргетная терапия применяется уже более 10 лет у больных НМРЛ. Какие есть новости в этой области и перспективы развития данного метода?

– Таргетная терапия остается ос-

новой лечения данной категории пациентов, так как она увеличивает выживаемость, обеспечивает очень высокую частоту объективного ответа и характеризуется быстрой наступления регрессии, что очень важно при симптомном течении заболевания и большой распространенности опухолевого процесса. Что касается иммунотерапии, то по данным подгрупповых анализов и мета-анализа рандомизированных клинических исследований иммунотерапия не имеет преимуществ перед химиотерапией у больных с драйверными мутациями.

К сожалению, у большинства пациентов с наличием активирующей мутаций в гене EGFR медиана выживаемости без прогрессирования на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) EGFR 1 и 2 поколения составляет около 1 года (от 8 до 13,6 мес.). Причиной прогрессирования является развитие приобретенной резистентности, причем механизмы и мутации, вызывающие первичную и приобретенную резистентность к ИТК EGFR, отличаются. Наиболее частым механизмом резистентности к ИТК EGFR (до 68%) является появление вторичной мутации T790M в 20 экзоне гена EGFR. Эта мутация может быть выявлена при повторной биопсии или при исследовании плазмы крови (анализ циркулирующей опухолевой ДНК). До последнего времени у нас не было реальной возможности помочь таким пациентам, но недавно в РФ был зарегистрирован инновационный препарат осимертиниб – ингибитор тирозинкиназы EGFR 3-го поколения, который эффективен при мутации T790M. В рандомизированном исследовании 3 фазы AURA3 сравнили осимертиниб и химиотерапию у больных НМРЛ с прогрессированием на ИТК EGFR 1-2 поколения (и с подтвержденной мутацией резистентности T790M). Осимертиниб более чем в 2 раза увеличил медиану выживаемости без прогрессирования по сравнению с ХТ (по независимой оценке 11,0 мес. против 4,2 мес.), а также медиану общей выживаемости, частоту объективного ответа и все показатели эффективности терапии в подгруппе больных с метастазами в ЦНС.

– Как таргетная терапия повлияла на 5-летнюю выживаемость?

– Доказано, что таргетная терапия улучшает клинические исходы у больных с онкогенными драйверными мутациями. Так, Kriset с соавторами проанализировали результаты лечения 938 пациентов с метастатической аденокар-

циномой легкого, разделив их на 3 группы: нет драйверной мутации, есть мутация, но проводилось традиционное лечение, есть мутация, проводилась соответствующая таргетная терапия. Медианы общей выживаемости в первых двух группах были одинаковыми (2,1 года и 2,4 года соответственно), в отличие от группы №3, где медиана общей выживаемости была значительно больше и составила 3,5 года.

По данным российской статистики можно отметить снижение однолетней летальности больных НМРЛ с 54,3% в 2010 г. до 52,4% в 2012 г. и предположить, что определенный позитивный вклад в эту динамику был внесен в 2011 г. с изменением в нашей стране показаний для gefitiniba (первая линия терапии НМРЛ EGFRmut+).

– Пожалуйста, опишите Ваш алгоритм назначения лекарственного лечения пациенту с распространенным НМРЛ.

– Современная системная терапия распространенного НМРЛ включает в себя три направления: химиотерапию, таргетную терапию и иммунотерапию (ингибиторы контрольных точек иммунитета). Выбор оптимальной стратегии для каждого конкретного пациента осуществляется в результате персонализации и предусматривает: 1) выявление драйверных мутаций (и, соответственно, назначение таргетной терапии), 2) определение гистологического подтипа НМРЛ и выбор режима химиотерапии при отсутствии драйверных мутаций с последующим решением вопроса о проведении поддерживающей терапии, 3) определение экспрессии PD-L1 для назначения анти-PD1 моноклональных антител в первой линии или решение вопроса о более позднем применении иммуноонкологических препаратов с/без определения экспрессии PD-L1 (в зависимости от выбора конкретного моноклонального антитела). Подробно алгоритм назначения лекарственного лечения пациенту с распространенным НМРЛ описан в рекомендациях RUSSCO.

– Можем ли мы с первого визита пациента запланировать сразу несколько линий терапии?

– Да, конечно, теперь у нас есть оптимальная последовательность назначения таргетных препаратов, химиотерапии (в зависимости от гистологии) и иммунотерапии, а наши возможности за последние 1-2 года значительно расширились.

Начало на стр. 1

сочетание профилактики и лечения. Нам следует извлечь урок из этого примера и должным образом решать проблему онкологических заболеваний в ССНД. Фактически появляется все больше данных за то, что комплексный подход к оказанию качественной онкологической помощи в ССНД вполне осуществим. Ограничения возможностей высокоточной диагностики, инфраструктуры или недостаток квалифицированных специалистов не должны останавливать наши усилия улучшить меры как профилактики, так и лечения.

Это неполный список видов опухолей, которые разделены на группы в зависимости от того, какой метод комплексного подхода наиболее эффективен [2].

Например, рак шейки матки – первая или вторая причина заболеваемости и смертности среди женщин ССНД – хорошо поддается как профилактике, так и лечению посредством проведения вакцинации против ВПЧ, ранней диагностики и раннего лечения. При этом нужно помнить, что даже если все молодые девушки в стране будут вакцинированы сегодня, по-прежнему останутся много женщин, уже зараженных ВПЧ, у которых в ближайшие годы будет сохраняться высокий риск развития рака шейки матки.

Рак печени, при котором уровень смертности весьма высок по всему миру, хорошо поддается профилактике посредством вакцинации против гепатита В. Даже в развитых странах наши возможности лечения гепатоцеллюлярного рака очень ограничены.

С другой стороны, для тех видов он-

Схема 1. Злокачественные новообразования, поддающиеся профилактике, ранней диагностике и лечению в странах с низким и средним уровнем дохода.

Злокачественные новообразования, поддающиеся профилактике, в зависимости от фактора риска:

- Табакокурение: рак легкого, опухоли головы и шеи, рак мочевого пузыря
- Инфицированность ВПЧ: рак шейки матки, опухоли головы и шеи
- Инфицированность вирусом гепатита: гепатоцеллюлярный рак

Злокачественные новообразования, потенциально излечимые при условии ранней диагностики и раннего лечения, в том числе хирургического, а в некоторых случаях при применении химиотерапии и лучевой терапии:

- Рак молочной железы
- Рак шейки матки
- Колоректальный рак

Злокачественные новообразования, отвечающие на лечение химиотерапией даже на поздних стадиях:

- Лимфома Беркитта
- Крупноклеточная лимфома
- Лимфома Ходжкина
- Рак яичка
- Острый лимфобластный лейкоз
- Саркома мягких тканей
- Остеосаркома

Опухоли, хорошо отвечающие на паллиативную химиотерапию:

- Саркома Капоши
- Рак молочной железы на поздних стадиях
- Рак яичников
- Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ)

кологических заболеваний, которые нельзя предотвратить, как, например, острый лимфобластный лейкоз у детей, при котором процент излечения составляет 80%, нужно направлять максимум усилий на лечение.

К другим видам злокачественных опухолей данной группы относятся лимфома Беркитта и герминогенные опухоли яичка. Данные расчета стоимости лечения пациентов в Онкологическом центре передовых технологий Бутаро в Руанде, кото-

рый является совместным проектом Министерства здравоохранения Руанды, организации «Партнеры по здоровью», Онкологического центра Дана-Фарбер и Объединенной и Женской больницы им. Брайама, показали, что примерная стоимость полного лечения ребенка с лимфомой Ходжкина составит 1500\$, а стоимость лечения опухоли Вильмса будет около 1400\$. Более того, последние публикации демонстрируют улучшение результатов лечения, что подтверждает необходимость эконо-

номически обоснованной терапии опухоли Вильмса, которая хорошо поддается лечению [9].

В 1977 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработала и продолжает регулярно обновлять Перечень основных лекарственных средств (ПОЛС). Традиционно этот перечень включал в себя сравнительно недорогие цитотоксические препараты-дженерики для лечения онкологических заболеваний [10]. В последнее обновление ПОЛС ВОЗ в 2015 году были включены 16 дополнений по конкретным заболеваниям, в которых содержатся рекомендации лечения 26 различных видов злокачественных новообразований у детей и взрослых [11]. Однако в эти обновления вошли такие вещества, как препарат на основе моноклональных антител трастузумаб для лечения HER2-позитивного рака молочной железы и ингибитор тирозинкиназы иматиниб для лечения хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) [11]. Для обоих препаратов были получены впечатляющие данные о выживаемости, при том что стоимость лечения была высокой [12-14]. Эти дополнения к ПОЛС ВОЗ лишней раз подтверждают наличие финансовых барьеров на пути к доступному лечению, однако они не оправдывают ограничения применения высокоэффективных препаратов в ССНД.

Не так давно глава одного из фармацевтических гигантов заявил, что «если в беднейших странах Африки раздавать противоопухолевые препараты бесплатно, им это не поможет». Самой важной проблемой в беднейших странах, по его словам, является возможность готовить квалифицированных врачей, а не стоимость лекарственных препаратов. Тем не менее, цена на препараты по-прежнему является главным препятствием на пути к доступной медицинской помощи. Появляются все новые данные, которые показывают, что в случаях, когда необходимые противоопухолевые препараты предоставляются бесплатно, клиническая эффективность повышается. Так, например, компания «Новар-

тис», производитель иматиниба, в партнерстве с фондом Мах организовала в 2002 году Международную программу помощи пациентам «Глибек». Цель программы была в том, чтобы как минимум 50 000 пациентов с ХМЛ, живущих в странах с низким доходом, у которых нет страховки и которые не имеют возможности купить иматиниб, могли его получать бесплатно. В рамках программы препарат смогли получить пациенты в нескольких странах Центральной и Западной Африки и в развивающихся странах других регионов [15]. Прежде чем бесплатно распространять препараты, Международная программа помощи пациентам «Глибек» изучает существующую инфраструктуру, для чтобы удостовериться, что есть все необходимое для диагностики ХМЛ, организации выдачи препарата и контроля лечения. Недавняя публикация из Руанды рассказывает о результатах лечения в двух районных больницах Руанды, в том числе в Онкологическом центре передовых технологий Бутаро, где проводится программа «Глибек». В рамках исследования проводился ретроспективный анализ данных 49 пациентов с диагнозом ХМЛ, подтвержденным патоморфологически, которые получали лечение в период с 2009 по 2014 год. Показатель общей выживаемости 43 пациентов, включенных в анализ, спустя 12 месяцев составил 94,7% (95% ДИ 0,80-0,99) [16]. Для сравнения, трастузумаб и биоэквивалентные препараты пациенты клиники Бутаро не имеют возможности получать из-за высокой стоимости. Как результат – смертельные исходы, которые можно было предотвратить [17]. Например, стоимость лечения местно-распространенного ER-положительного/HER2-положительного рака молочной железы, которое будет включать циклофосфамид, доксорубицин, паклитаксел и тамоксифен, но без трастузумаба, составит \$273, тогда как при добавлении терапии трастузумабом в течение 1 года стоимость возрастет до \$40767 (неопубликованные данные).

Организация «Партнеры по здоровью» и Онкологический центр Дана-Фарбер работали с этими проблемами в двух ССНД – Руанде и Гаити. Были разработаны руководства по диагностике и лечению, сходные с теми, что описаны в дополнениях ПОЛС ВОЗ для стран, где нет возможности проводить тест на наличие рецептора к HER2 или закупать трастузумаб. Этими рекомендациями руководствуются врачи, которые лечат больных раком в Онкологическом центре передовых технологий Бутаро в Руанде и в Университетской клинике Миребалэ в Гаити. Если у пациентки отмечается увеличение подмышечных лимфоузлов и есть подозрение на опухоль в молочной железе, то проводится диагностика на основании гистопатологического и иммунохимического анализов, техническое обеспечение для которых предоставляет Объединенная и Женская больница им. Брайама. Если данные патоморфологического анализа подтверждают клинические данные о наличии инфильтративно-протоковой карциномы III стадии, которая является эстроген/прогестерон-рецептор-негативной и HER2-позитивной, то пациентка будет

НОВЫЙ ИНГИБИТОР ТИРОЗИНКИНАЗЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ALK- ИЛИ ROS1-ПОЗИТИВНЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

По данным клинического исследования I фазы, терапия ингибитором тирозинкиназы ALK и ROS1 лорлатинибом является эффективной у больных распространенным ALK- или ROS1-позитивным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), включая пациентов с метастатическим поражением головного мозга и прогрессированием на терапии как минимум 2 ингибиторами тирозинкиназы. Результаты исследования были представлены Shaw и соавторами в журнале *The Lancet Oncology*.

В проведенном ими многоцентровом исследовании приняли участие 54 больных, получивших с января 2014 г. по июль 2015 г. как минимум 1 дозу лорлатиниба, которая варьировала в пределах 10 мг – 200 мг (1 р/д) или 35 мг – 100 мг (2 р/д). Один курс терапии составлял 21 день. Основным критерием эффективности был показатель дозолимитирующей токсичности во время 1-го курса. Из 54 больных, принявших участие в исследовании, 41 (77%) были ALK-позитивными и 12 (23%) – ROS1-позитивными. Предшествующую терапию не менее 2 ингибиторами тирозинкиназы получили 28/54 (52%) пациентов. Метастатическое поражение головного мозга было выявлено у 39/54 (72%) больных.

Среди нежелательных явлений чаще всего встречались гиперхолестеролемиа (72%), гипертриглицеридемиа (39%), периферическая нейропатия (39%) и периферические отеки (39%). При дозе 200 мг была зарегистрирована дозолимитирующая токсичность, которая заключалась в развитии нейрокогнитивных нарушений 2 степени. Максимально переносимой дозы установлено не было. Выбранной дозой для проведения исследований II фазы составили 100 мг, принимаемые 1 р/д.

Объективный ответ был зарегистрирован у 19/41 (46%) ALK-позитивных больных, в том числе у 11/26 (42%) пациентов, получивших не менее 2 ингибиторов тирозинкиназы. Медиана длительности ответа составила 12,4 мес. Среди ROS1-позитивных участников ответ был зарегистрирован у 6/12 (50%) больных, в том числе у 2/7 больных, получивших ранее кризотиниб (Ксалкори). Медиана длительности ответа в данной группе составила 12,0 мес. Помимо этого ответ был выявлен у 11/24 (46%) больных, имеющих измеряемые очаги метастатического поражения в головном мозге.

На основании полученных результатов авторами был сделан вывод о том, что в проведенном исследовании I фазы терапия лорлатинибом была эффективной в лечении больных распространенным ALK-позитивным или ROS1-позитивным НМРЛ. Положительные выводы в том числе касались лечения больных с метастатическим поражением головного мозга, а также пациентов с прогрессированием заболевания на терапии двумя или более ингибиторами тирозинкиназы. Полученные результаты явились поводом для инициации последующих исследований по изучению данного препарата.

Источник: Shaw A, Felip E, Bauer T, et al. *Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. The Lancet Oncology; published online 23 October 2017.*

Продолжение на стр. 12

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С ДИССЕМИНРОВАННОЙ МЕЛАНОМОЙ: ПАЛЛИАТИВ ИЛИ СТРЕМЛЕНИЕ К ИЗЛЕЧЕНИЮ?



Наталья Владимировна Денегина
ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск

Больные с меланомой крайне редко оказываются пациентами отделений радиотерапии, в основном лишь в глубоко паллиативных ситуациях, когда речь идет об облучении метастазов в костях или головном мозге. Подавляющее большинство радиотерапевтов, не испытывая ни малейшего энтузиазма в отношении этой сложной категории больных, зачастую предпочитают рекомендовать симптоматическое лечение, нежели заниматься неблагодарным, по общераспространенному мнению, делом – облучением диссеминированной меланомы. И их можно понять, если принять во внимание наши традиционные взгляды в отношении роли лучевой терапии в лечении этой патологии:

1. Первичная меланнома резистентна к конвенциональной лучевой терапии. Еще в 1984 году Deacon et al. распределили несколько типов опухолей человека в 5 групп в соответствии с их клинической радиочувствительностью к дозе в 2 Гр, от наиболее «радиочувствительной» группы А, в которой оказались лимфомы, миеломы, нейробластомы, до наиболее «радиорезистентной» группы Е, в которую попала и меланнома вместе с глиобластомой, саркомой и гипернефроидным раком почки [1]. Попытки предоперационного или послеоперационного облучения первичной опухоли не привели к каким-либо позитивным результатам,



Тимур Митин
Oregon Health & Science University, USA

поэтому лучевая терапия в рекомендациях по лечению первичной меланомы не присутствует.

2. Адьювантная лучевая терапия на зону удаленных лимфоузлов при их подтвержденном поражении при меланоме способна снизить риск локального рецидива. Авторы мультицентрического исследования III фазы ANZMTG 01.02/TROG 02.01 с обширной географией (Австралия, Новая Зеландия, Нидерланды, Бразилия), опубликованного в 2015 году в Lancet Oncology, проводили послеоперационное облучение зон удаленных лимфоузлов в дозе 48 Гр за 20 фракций и продемонстрировали более низкий риск локального рецидива в этой группе пациентов по сравнению с наблюдением (21% против 36%, HR=0,52; p=0,023) при приемлемой токсичности, в основном со стороны кожи (осложнения 3 степени у 20% больных). Увы, это достижение никак не сказалось на общей выживаемости (HR=1,27; p=0,21), и исследователи сделали вывод, что лучевую терапию более целесообразно проводить тем больным, у которых возможный рецидив опухоли становится непосредственной угрозой жизни пациента, например, рецидив в области шеи с высоким риском прорастания магистральных сосудов [2].

3. Лучевая терапия может быть использована только с паллиативной

целью при метастазах меланомы в кости, при олигометастазах в головном мозге или других органах. В этом случае речь идет в основном о гиподифракционированном режиме с применением технологии стереотаксического облучения, которое достаточно прочно вошло в нашу повседневную практику и является если не рутинной, то довольно часто применяемой процедурой. Пожалуй, именно с внедрением стереотаксической лучевой терапии и радиохимирургии и зародилось такое понятие, как абскопальный эффект – системный эффект локального воздействия (облучения), проявляющийся не только в облученном очаге, но и в отдалении.

Существует легенда об итальянском святом, покровителе тех, кто страдает от рака или СПИДа, – молодом священнике Перегрине, у которого обнаружили опухоль большеберцовой кости, росшую буквально на глазах, и готовили к ампутации пораженной конечности. После ночи жарких молитв поутру опухоль исчезла, операция не состоялась, а святой умер в 1345 году в возрасте 80 лет, имея обе ноги. Легенда прошла через столетия и всплыла вновь уже в XX веке, когда в публикации 1966 года, где было описано несколько сотен случаев спонтанной опухолевой регрессии, William Boyd, автор статьи, предложил называть спонтанно регрессирующие опухоли по имени святого Перегрин. Примерно в это же время появились первые описания случаев спонтанной регрессии после лучевой терапии у больных с гематологическими и другими опухолями. Считается, что пять видов опухолей, которые наиболее часто подвергаются спонтанной регрессии, – это почечноклеточная карцинома, лимфома, нейробластома, карцинома молочной железы и меланнома. С появлением стереотаксического метода число случаев абскопального эффекта возросло, хотя после только одной лучевой терапии он все же наблюдается редко, что заставляет ученых сомневаться в его причинах: чудо ли это, счастливая ли случайность или событие, имеющее под собой теоретическое обоснование?

В исследовании из университета Чи-

каго [3] мыши с меланомой B16 подвергались однократному облучению в дозе 20 Гр; подобное воздействие даже на столь агрессивную и, как традиционно считалось, радиорезистентную опухоль способно приводить к значительной регрессии. Однако авторы работали с диким типом мышей с обедненным составом Т-лимфоцитов. Нет ничего удивительного в том, что когда мы облучаем опухоль, то со временем получаем опухолевый ответ. Интереснее тот факт, что, когда эксперимент проводится на животном с угнетенной иммунной системой, опухоль продолжает расти, даже при увеличении дозы облучения. Повторяя эксперименты, исследователи вновь и вновь убеждались, что в данной ситуации возможность контролировать опухолевый процесс с помощью излучения утрачивалась. Подобные исследования известны науке еще с конца 70-х годов прошлого века: Stone и соавторы, работая с животными с индуцированными фибросаркоммами, определили дозу лучевой терапии, позволяющую контролировать более 50% опухолей [4]. Однако при стимулировании иммунной системы животного неочищенными бактериальными взвесями они отметили, что требуются гораздо меньшие дозы облучения для достижения такого же контроля, и наоборот, при введении животных в иммуносупрессию даже значительное повышение доз лучевой терапии не всегда способствовало контролю над опухолью. Видимо, существует некое взаимодействие с иммунной системой, что открывает новые горизонты для комбинации иммунопрепаратов и локального облучения и позволяет механистически представить себе то, что мы и называем «абскопальный эффект».

Потенциально высокие дозы излучения способны стимулировать массивную клеточную гибель. Высвобождающиеся опухолевые антигены захватываются впоследствии антиген-распознающими клетками с предоставлением антигенной информации специфичным Т-лимфоцитам, осуществляющим захват опухолевых клеток; они впоследствии способны не только воздействовать на первичную опухоль, но и на любые очаги диссеминации, поскольку циркулируют по всему организму. Иммунные препараты нового поколения – ингибиторы контрольных точек – действуют именно в данной точке приложения: при наличии опухолеспецифического захвата Т-лимфоцитами предотвращается нарушение регуляции Т-клеточного ответа. Модель кооперации основана на этом же. В отсутствии антигенов (если опухоль недостаточно иммуногенна) чекпойнт ингибиторы не работают. Однако если мы используем лучевую терапию для стимуляции увеличения количества антигенов и добиваемся иммуногенной клеточной гибели в опухолевом очаге, мы можем стимулировать активность Т-лимфоцитов и, следовательно, повысить эффективность ингибиторов контрольных точек.

С внедрением иммунотерапевтических препаратов, особенно нового поколения, абскопальный эффект перестал относиться к категории чудес: многими исследователями показано его реальное существование, описаны случаи полной элиминации множественных метастазов, в том числе и меланомы, при облучении единичного очага на фоне иммунотерапии, и нашей основной задачей на данный момент оказывается разработка оптимального терапевтического подхода, который позволил бы увеличить частоту и выраженность абскопальных ответов, что, возможно, скажется и на продолжительности жизни больных.

Если совершить поиск в интернете по данной проблеме, мы обнаружим огромное количество ссылок на исследования преимущественно текущего десятилетия, большинство из которых являются ретроспективными наблюдениями, доклиническими работами, статьями-размышлениями, но есть среди них и серьезные проспективные исследования, результаты которых, безусловно, в будущем явятся основой для мета-анализов. В отношении меланомы: буквально на днях, в начале февраля 2018 года в журнале Clinical and Translational Radiation Oncology увидел свет систематический анализ исследований по комбинации лучевой терапии и иммунотерапии ипилимумабом у больных меланомой в отношении частоты абскопальных эффектов, общей выживаемости и токсичности [5]. Испанские авторы (один из которых, профессор Pedro Lara, выступал с докладом на сессии по лучевой терапии на Российском онкологическом конгрессе в 2016 году) совершили поиск в библиотеке MEDLINE по данной проблеме за период с 2009 по 2017 годы и из более чем 570 статей отобрали 16 наиболее соответствовавших критериям поиска и наиболее многочисленных по количеству больных (всего 451 пациент). Из 16 работ 5 были проспективными.

Авторы восьми исследований регистрировали частоту абскопальных ответов. Облучение различных по локализации очагов проводилось в подавляющем преимуществе методом стереотаксической лучевой терапии, за исключением одной работы по облучению всего объема головного мозга. В среднем комбинация ипилимумаба и облучения приводила к развитию эффекта более чем у четверти больных – в 26,5% случаев (10-63%)! Обратив свое внимание на показатели общей выживаемости в исследованиях и сравнив их с данными совокупного анализа исследований II и III фазы по применению ипилимумаба без лучевой терапии [6] и двух работ из 16, в которых в качестве контроля пациенты получали лечение только ипилимумабом, без облучения, авторы обнаружили преимущество их комбинации в общей выживаемости в 8 месяцев (19 против 11 месяцев).

Продолжение на стр. 9

23-24 МАРТА 2018
Digital October, Москва

Конференция
ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ –
РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Начало на стр. 7

Тот факт, что этот впечатляющий шаг вперед к явному улучшению результатов лечения больных диссеминированной меланомой при вполне приемлемой токсичности (по данным анализа, частота осложнений 3 степени не превышала 18%) был сделан с помощью добавления лучевой терапии, которая на протяжении многих десятилетий считалась неэффективной, заставляет и радиотерапевта, и хирурга, и химиотерапевта совершенно по-новому взглянуть на таких пациентов. Возможно, в будущем именно лучевой терапии будет отдано предпочтение в тех клинических ситуациях, в которых всегда в первую очередь речь шла о хирургическом лечении. Например, если при наличии операбельного метастаза меланомы не удалять его, а облучить, с целью стимулирования иммунного ответа у больных, получающих иммунотерапию, то вполне вероятно, что это приведет к регрессии и других очагов.

К вопросу об осложнениях: отсутствие данных об оптимальных дозах и последовательности комбинации облучения и иммунотерапии проявляется в колебаниях частоты и выраженности побочных эффектов. Хотя в целом большинством авторов лечение признано толерантным, периодически появляются «ложки дегтя», заставляющие проявлять настороженность. В журнале JAMA Oncology в январе 2018 года опубликованы данные ретроспективного анализа из онкологического института Dana-Farber за период 2001-2015 годы по стереотаксической лучевой терапии или радиохирургии метастазов в головном мозге у 480 больных немелкоклеточным раком легкого, меланомой и почечно-клеточным раком на фоне лечения ипилимумабом или без него [7]. Оказалось, что частота

развития симптоматического некроза (по радиологическим данным или по результатам морфологического исследования после удаления) оказалась значительно и достоверно выше при комбинированном лечении, причем особенно – в случае меланомы (HR=4,02; p=0,03). С одной стороны, развитие некроза, в очаге которого отмечено полное отсутствие опухолевых клеток, – это еще одно доказательство синергизма облучения и иммунотерапии, но с другой стороны увеличение частоты развития этого осложнения означает необходимость поиска оптимальных режимов введения препаратов и лучевой терапии.

Пока же число вопросов в отношении оптимальной комбинации облучения и иммунотерапии значительно превышает число ответов:

1. Какой режим фракционирования лучевой терапии эффективнее для комбинации с иммунопрепаратами? Первые исследования показали преимущества гиподифракционирования в плане вызывания абскопального эффекта. Однако другие преclinical исследования продемонстрировали лучший ответ при фракционированном подходе. Chandra et al. произвели оценку абскопальных ответов у 47 больных, получавших паллиативную лучевую терапию на фоне ипилимумаба при метастатической меланоме [8]. Авторы четко демонстрируют, что абскопальный эффект на фоне иммунотерапии абсолютно реален и периодически встречается. Но при этом исследователи обнаружили, что размер фракции менее 3 Гр чаще ассоциирован с более ярким абскопальным ответом, и эта находка идет вразрез с более традиционным убеждением, что только стереотаксическая лучевая терапия с подведением больших доз предпочтительнее для возбуждения абскопального эффекта по причине мас-

сивной гибели опухолевых клеток с высвобождением большого количества опухолевых антигенов. Возможно, крупные фракции более важны в случае отсутствия иммунотерапии, а при ее проведении, особенно для очень иммуногенных опухолей типа меланомы, малые дозы за фракцию действительно имеют большее значение. Это гипотеза является наиболее часто дебатированной темой в настоящее время.

2. Оптимальное соотношение по времени для проведения облучения и иммунотерапии пока неизвестно. Некоторые исследователи утверждают, что облучение должно быть первым, для высвобождения антигенов, тогда как другие полагают, что некое инициирование должно предшествовать облучению, и иммунотерапию необходимо начинать за несколько недель до лучевой терапии. Недавний ретроспективный анализ по стереотаксической радиохирургии при метастазах меланомы с иммунотерапией предполагает, что их одновременное применение обеспечивает лучшие результаты [9]: было отмечено гораздо более значительное уменьшение очагов в объеме в процентном соотношении, как за 1,5 месяца (-63,1% против -43,2%, p<0,0001), так и за более длительные сроки – 3 месяца (-83,0% против -52,8%, p<0,0001) и 6 месяцев (-94,9% против -66,2%, p<0,0001) по сравнению с неодновременным применением. Без сомнения, это требует подтверждения в проспективных исследованиях, в различных клинических сценариях и для разных опухолей.

3. Важна ли облучаемая мишень? Существуют сомнения в отношении облучения лимфоузлов, где происходит презентация антигенов Т-клеткам. По этой причине многие исследователи предпочитают облучать лишь

орган с опухолью, не затрагивая лимфоузлы. По поводу больных с множественными метастазами также ведутся споры о том, стоит ли из всех анатомических очагов предпочесть те, что более обогатены лимфатическими коллекторами (молочная железа, шея, легкое) и, следовательно, могут быть более подходящими мишенями среди всех, когда существует выбор.

4. Если уже достигнут позитивный эффект от иммунотерапии, стоит ли добавлять лучевую терапию на один из очагов, чтобы усилить его, или дожидаться момента прогрессирования, чтобы подстегнуть иммунные процессы облучением? Пока в литературе имеются в основном упоминания о проведении лучевой терапии в период постепенного прогрессирования на фоне иммунотерапии с достижением частичной регрессии и последующей стабилизации метастатического процесса (Postow et al., 2012 [10]), и такой подход представляется рациональным.

Учитывая огромную заинтересованность к этой теме у мировой научной общественности, можно с уверенностью сказать, что в ближайшие годы нас ждет огромное количество новых интересных данных, которые потенциально способны революционным образом изменить наше в целом пока более чем прохладное отношение к лучевой терапии диссеминированной меланомы.

Литература

1. Deacon J, Peckham MJ, Steel GG. The radioresponsiveness of human tumours and the initial slope of the cell survival curve. *Radiother Oncol* 1984; Vol.2, №4, P. 317-323.
2. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high

risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(9): 1049-1060.

3. Lee Y, Auh SL, Wang Y, et al. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: changing strategies for cancer treatment. *Blood*, 2009 Jul 16; 114(3): 589-95.
4. Stone HB, Peters LJ, Milas L. Effect of host immune capability on radiocurability and subsequent transplantability of a murine fibrosarcoma. *J Natl Cancer Inst* 1979; 63: 1229-35.
5. Chicas-Sett R, et al. Combining radiotherapy and ipilimumab induces clinically relevant radiation-induced abscopal effects in metastatic melanoma patients: a systematic review. *Clinical and Translational Radiation Oncology* 2018; 9: 5-11.
6. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2015; 33(17): 1889-94.
7. Martin AM, et al. Immunotherapy and symptomatic radiation necrosis in patients with brain metastases treated with stereotactic radiation. *JAMA Oncol* 2018, 11 January (published online).
8. Chandra RA, Wilhite TJ, Balboni TA, Alexander BM, Spektor A, Ott PA, Ng AK, Hodi FS, Schoenfeld JD. A systematic evaluation of abscopal responses following radiotherapy in patients with metastatic melanoma treated with ipilimumab. *Oncol Immunology* 2015; 4(11): e1046028.
9. Qian JM, Yu JB, Kluger HM, Chiang VL. Timing and type of immune checkpoint therapy affect the early radiographic response of melanoma brain metastases to stereotactic radiosurgery. *Cancer* 2016; 122(19): 3051-8.
10. Postow MA, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med* 2012; 366: 925-31.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ЭВОФОСФАМИДОМ И ДОКСОРУБИЦИНОМ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМИ САРКОМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Комбинация эвофосфамида с доксорубицином в первой линии терапии не способствует увеличению выживаемости больных местнораспространенными, нерезектабельными или метастатическими саркомами мягких тканей. Такие результаты были получены в клиническом исследовании 3 фазы TH CR-406/SARCO21 и опубликованы Тар и соавторами в журнале *The Lancet Oncology*. В проведенном ими исследовании приняли участие 640 больных. В период с сентября 2011 г. по январь 2014 г. все участники были рандомизированы на 2 группы, одна из которых (n=317) получала эвофосфамид и доксорубицин, а вторая (n=323) – доксорубицин в монорежиме. Терапия доксорубицином проводилась в дозе 75 мг/м² в/в болюсно в течение 5-20 минут или инфузионно в течение 6-96 часов, каждые 21 день, 6 курсов. Эвофосфамид назначался в дозе 300 мг/м² в/в в течение 30-60 минут в 1 и 8 дни, каждые 21 день, 6 курсов. После завершения 6 курсов терапии больные в группе доксорубицина находились на динамическом наблюдении; участники в

группе комбинированной терапии, у которых были зарегистрированы стабилизация заболевания или частичный/полный ответ, могли продолжать получать эвофосфамид в монорежиме до прогрессирования заболевания. Основным критерием эффективности был показатель общей выживаемости (ОВ). При медиане наблюдения 28,9 мес. медиана ОВ составила 18,4 мес. в группе комбинированной терапии и 19,0 мес. – в группе монотерапии доксорубицином (ОР=1,06; p=0,527). Показатель частоты объективного ответа был 28% и 18% соответственно (p=0,0026). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 6,3 мес. и 6,0 мес. соответственно (ОР=0,85; p=0,099). Последующую терапию получили 74% пациентов в группе комбинированной терапии и 80% больных в группе монотерапии доксорубицином. Среди нежелательных явлений ≥3 степени чаще всего встречались гематологическая токсичность, включая анемию (48% в группе комбинированной терапии и 21% в группе монотерапии доксорубицином),

нейтропению (15% и 30% соответственно), фебрильную нейтропению (18% и 11% соответственно) и лейкопению (7% и 6% соответственно). Стоматит 3-4 степени был зарегистрирован у 8% и 2% участников соответственно. Серьезные нежелательные явления были выявлены у 46% и 32% больных соответственно.

Исследователи сделали вывод о том, что в сравнении с монотерапией доксорубицином комбинация эвофосфамида с доксорубицином в первой линии терапии не способствует увеличению ОВ больных местнораспространенными, нерезектабельными или метастатическими саркомами мягких тканей.

Исследуемая комбинация не рекомендована в лечении больных данной патологией.

Источник: Tar W, Papai Z, Tine B, et al. Doxorubicin plus evofosfamide versus doxorubicin alone in locally advanced, unresectable or metastatic soft-tissue sarcoma (TH CR-406/SARCO21): an international, multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*; Vol. 18, No. 8, p1089-1103, August 2017



Конференция
ОПУХОЛИ ЖКТ –
КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

13-14 апреля 2018, Марриотт Москва Гранд Отель
















Начало на стр. 5

получать неоадьювантную химиотерапию, включающую доксорубин, циклофосфамид (АС) раз в 3 недели в течение четырех циклов, а далее паклитаксел (Т) также раз в 3 недели в течение еще четырех циклов. Важно отметить, что на основании клинического опыта, равно как и согласно рекомендациям ВОЗ, на поздних стадиях рака молочной железы тестирование на наличие HER2 не показано, если нет возможности проводить лечение трастузумабом. Полный перечень ВОЗ основных лекарственных средств, а также разъяснительные документы по каждой конкретной патологии с рекомендациями по лечению соответствующих видов рака можно найти в публичном доступе на сайте ВОЗ. Для сравнения, пациентке с аналогичным диагнозом, которая лечится в одной из онкологических клиник Соединенных Штатов, будет назначен курс терапии АС каждые 2 недели вместе с колониестимулирующими факторами роста и далее терапия паклитакселом в сочетании с трастузумабом и пертузумабом. Два последних препарата являются HER2-специфическими агентами [18].

Зачем правительствам и министерствам нужно заниматься борьбой с онкологическими заболеваниями?

Значительное количество данных указывает на то, что онкологические заболевания во всем мире ложатся все более тяжелым грузом на систему здравоохранения. Поэтому лечение и борьба с раком должны стать приоритетом для правительств и министерств здравоохранения. Как обсуждалось выше, доступность онкологического лечения и методов профилактики – это неотъемлемое право человека, и оно должно распространяться и на жителей ССНД. Борьба с раком в рамках тщательно разработанной программы, учитывающей ограниченность ресурсов, поможет уменьшить как физические страдания больных, так и количество смертей от рака. Слишком позднее начало борьбы с ВИЧ/СПИДом унесло многие жизни во время эпидемии этого заболевания. Правительства стран должны начинать борьбу уже сейчас, чтобы предупредить смерти детей с излечимыми формами онкологических заболеваний, женщин с раком шейки матки и раком молочной железы, мужчин с раком простаты и предотвратить физические страдания у пациентов на поздних стадиях и пациентов с метастатическими формами рака, которые неизлечимы. Все понимают, что существует большое количество ограничений для программы борьбы с раком в бедных странах, в том числе нехватка специалистов в стране, недостаточный бюджет и неразвитость медицинской инфраструктуры. Эти проблемы нельзя игнорировать или недооценивать. И, тем не менее, мы видим, что и в странах с низким доходом эта задача выполнима, если действовать целенаправленно и постепенно. Дополнительным аргументом может служить то, что каждая преждевременная смерть от рака – это потерянный экономический потенциал.

Более того, когда затраты на лечение полностью ложатся на больных-бедняков, это запускает круговорот дальнейшего обнищания. Это лишний раз подтверждает, что правительства должны бороться с онкологическими заболеваниями, чтобы сохранить огромный потенциал и, спасая и продлевая жизни людей, стимулировать экономический рост.

Основные подходы к борьбе с онкологическими заболеваниями на уровне государств

Во всем мире, в том числе и в ССНД, основным принципом государственной борьбы со злокачественными новообразованиями является развитие комплекса мер, включающих образование, профилактику, скрининг, диагностику, лечение, увеличение выживаемости и паллиативную терапию. Также усилия должны быть направлены на то, чтобы развивать и улучшать внутри страны все аспекты помощи онкологическим больным, подготовку специалистов в области онкологии на всех уровнях и одновременно поддерживать высокий уровень оказания помощи онкологическим пациентам с излечимыми формами и профилактику предотвратимых видов рака.

Борьба с раком требует комплексного подхода, который включает в себя все аспекты профилактики и лечения. Например, эффективное лечение рака невозможно без патоморфологического подтверждения конкретного диагноза. Однако при отсутствии эффективного лечения проведение скрининга или биопсии будет этически необоснованно. Новейшие инновационные методы лечения рака с успехом применяются даже при отсутствии в учреждении специалистов: онкологов, патоморфологов, гематологов. В таких ситуациях помогает удаленное сотрудничество со специалистами посредством электронных средств коммуникации. В некоторых странах количество врачей-онкологов очень мало или их нет вовсе. Даже при расширении глобальных образовательных программ потребуются десятки лет, чтобы подготовить количество онкологов, достаточное для лечения онкологических больных в каждой стране. Поэтому необходимы альтернативные модели, которые, используя технологический прогресс, смогут обеспечить доступность лечения по всему миру. Примером такой совместной работы может служить сотрудничество различных медицинских и профессиональных организаций.

Другим руководящим принципом, используемым в совместном проекте в Руанде, является четкое определение приоритетов и разработка стандартных рекомендаций для профилактики и лечения рака. ПОЛС ВОЗ – это очень важное руководство при создании национальных программ, помогающее определить экономически эффективные схемы лечения, которые будут включены в национальный перечень жизненно необходимых лекарственных средств. Но не менее важно наличие действующих рекомендаций, помогающих определять, сколько и каких препаратов лекарственной терапии необходимо, и меры, обеспечивающие адекватное снабжение этими препаратами. Все меры по борьбе с раком должны

включать в себя постоянный контроль, оценку, наблюдение и сбор данных. Собирая новые данные, мы сможем лучше понимать различные механизмы и проявления заболеваний, эффективность и безопасность противоопухолевого лечения, токсичность и эффективность препаратов и то, как эти параметры взаимодействуют с эпигенетическими факторами. Полученная информация поможет дальнейшему развитию инновационных подходов к борьбе с раком и разработки мер оказания онкологической помощи по всему миру.

И, наконец, необходимо комплексно решать проблему финансирования борьбы с раком, при том что стоимость противоопухолевого лечения растет по всему миру. В последние десятилетия наблюдался прогресс в лечении онкологических заболеваний как результат более глубокого понимания механизмов развития злокачественных опухолей, что в свою очередь привело к разработке различных таргетных препаратов для большого числа злокачественных новообразований и к развитию иммунотерапии. Наряду с этим мы видим скачкообразный рост стоимости противоопухолевого лечения, который произошел примерно за тот же период времени. Средняя цена запатентованного противоопухолевого препарата выросла больше чем в два раза за последние десять лет, теперь стоимость месячного лечения превышает \$10000 [19].

Отсутствие всеобщей доступности противоопухолевого лечения и финансовые ограничения являются проблемой и в развитых странах, где на здравоохранение выделяются большие средства, не говоря уже о ССНД. Несмотря на растущую стоимость, необходимо подчеркнуть, что лечение должно стать доступным и что бедность не может быть причиной, по которой больные этого лечения не получают. Это значит, что для многих людей лечение должно быть бесплатным. Как и в случае борьбы с ВИЧ/СПИД 15 лет назад, международные организации, такие как ВОЗ, Всемирный банк, частные фонды и благотворительные организации, фармацевтические компании, неправительственные организации и местные власти должны объединить усилия, чтобы выработать и претворить в жизнь долгосрочную стратегию, которая сделает лечение более доступным для самой бедной части населения.

Преодолевать препятствия на пути к доступному лечению: задачи общей онкологии

Многие организации, такие как ASCO, ESMO и другие учреждения, обобщили все имеющиеся данные, включая новейшие методы лечения, и, руководствуясь принципами доказательной медицины, разработали четкие правила и инструкции – «золотой стандарт» онкологии, конечная цель которого – обучать и помогать специалистам и давать им рекомендации по оптимальному лечению пациентов в любой стране мира. Однако любому врачу или пациенту онкологического отделения в стране с ограниченными ресурсами очень быстро приходится убедиться, что на пути воплощения упомянутых «золотых стандартов» в жизнь су-

ществует множество препятствий в виде финансовых ограничений и конкурирующих медицинских проблем, требующих безотлагательных действий. Каждая из них должна рассматриваться как предмет для изучения с целью поиска наилучшего способа, как оптимизировать оказание онкологической помощи.

Доступность противоопухолевого лечения очень сильно отличается от страны к стране, поэтому не существует одного универсального метода. Ключом к решению различных задач могут стать научные команды специалистов, которые в идеале должны быть результатом сотрудничества развитых и развивающихся регионов. Специалисты из ССНД – члены такой команды – будут играть важнейшую роль, ибо именно они лучше всех знакомы с проблемами на местах, и в партнерстве с коллегами из развитых стран они смогут рассчитывать на то, что подходы, применяемые с учетом локальной специфики, будут работать. Несмотря на большое количество сложностей, огромное число пациентов уже получают лечение с учетом имеющихся ресурсов, и такие реальные случаи должны служить примером того, как нужно действовать.

Успешность диагностики и лечения злокачественных опухолей всецело зависит от того, насколько своевременно и профессионально будет выполнено морфологическое исследование. Более того, некорректно проведенное морфологическое исследование не позволяет правильно оценивать реальную заболеваемость и смертность от рака, вести адекватный учет заболеваемости и, как следствие, не дает государству эффективно планировать меры по борьбе с раком. Однако, несмотря на решающую роль морфологического исследования, для многих систем здравоохранения ее доступность во всех уровнях по-прежнему является серьезной проблемой. В некоторых регионах, таких как страны Центральной и Западной Африки, доступность патоморфологического исследования в лучшем случае составляет 10% от требуемого, а в отдельных странах на 2,5 млн. человек приходится менее одного специалиста-патоморфолога, т.е. всего 4% от реально необходимого количества [20]. В других регионах недостаток средств, выделяемых на гистологическое исследование, приводит к недостаточному оснащению и оборудованию, отсутствию качественных программ медицинского страхования и низкой доступности иммуногистохимического анализа. Все 3 основополагающих элемента онкологического лечения (хирургическое, лекарственное и лучевое) все еще недостаточно доступны. Недавний доклад показал огромное неравенство и ограниченность доступности хирургического лечения онкологических заболеваний: всего лишь 5% пациентов стран с низким доходом и примерно 20% пациентов из стран со средним доходом имеют возможность получить своевременное, доступное и безопасное хирургическое лечение злокачественных опухолей [21]. Несмотря на то, что хирургическое вмешательство – это базовый уровень оказания медицинской

помощи, увеличение доступности хирургического лечения при онкологических заболеваниях в ССНД является проблематичным из-за того, что во многих странах не развита инфраструктура здравоохранения, отмечается дефицит специалистов и отсутствуют технологии, которые формируют онкологическую хирургию.

Доступность лучевой терапии в мировом масштабе также недопустимо низка [22]. Постоянное недофинансирование по причине того, что эта область требует больших начальных инвестиций, привело к ситуации, в которой 90% населения ССНД не имеет возможности получать лучевую терапию. Самая печальная ситуация в государствах Центральной и Западной Африки: большинство стран этого региона не имеют никакого радиологического оснащения [23]. Доступность лучевой терапии также ограничивается дефицитом квалифицированного персонала, в том числе медицинских физиков и лаборантов. В целом помимо технических трудностей в ССНД многие проблемы обусловлены отсутствием политической воли, общественной осведомленности и недостаточной просвещенностью общества, что не позволяет эффективно бороться с местными суевериями по поводу лечения рака и лучевой терапии. Ключевыми способами повысить доступность лучевой терапии могут стать увеличение ценовой доступности лечения и улучшение транспортных условий.

Предварительные результаты недавнего исследования, проведенного ESMO, показали, что во всем мире наблюдаются большие различия в том, какие препараты входят в список субсидируемых, сколько денег на лечение пациенты вынуждены тратить из собственного кармана и какие противоопухолевые препараты в принципе имеются в наличии [24]. В странах с низким и средним доходом эти различия наиболее выражены. Максимальное влияние эти различия оказывают на агрессивные злокачественные опухоли, при которых исход зависит от возможности лечения дорогостоящими противоопухолевыми препаратами, как, например, в случае меланомы, рака почки, немелкоклеточного рака легкого с мутацией гена EGFR или ALK или колоректального рака с диким типом RAS. При менее агрессивных формах эти различия менее выражены. Лучше всего это можно видеть на примере трастузумаба в адьювантной терапии рака молочной железы: в некоторых странах несмотря на высокую цену данный препарат доступен, и его стоимость покрывается государством, в то время как во многих странах он по-прежнему недоступен пациентам, которым он показан. При этом многие дешевые препараты-дженерики, которые присутствуют в ПОЛС ВОЗ, в большинстве стран с низким уровнем дохода пациенты должны полностью оплачивать сами. Предыдущее исследование ESMO показало, что некоторые основные дешевые препараты старого поколения, такие как тамоксифен, не всегда доступны пациентам даже в Европе, в основном по причине их отсутствия. В данном случае проблема не в цене. Это

поднимает ряд вопросов, ответы на которые нужно найти [25].

Во многих ССНД наблюдается серьезный дефицит квалифицированных онкологов-химиотерапевтов, онкологов-хирургов, радиотерапевтов, детских онкологов, онкологов-гинекологов, патоморфологов, а также специализированных онкологических медсестер. Исследование, проведенное ASCO впервые в 2007 году [26] и повторно проведенное в 2014 году [27], показало, что даже в Соединенных Штатах к 2025 году будет наблюдаться нехватка более 2000 онкологов-химиотерапевтов. Во многих развитых странах узкие специалисты обучаются проведению системной противоопухолевой терапии. Однако в ССНД, где отмечается общий дефицит медицинского персонала по всем дисциплинам, нужно применять инновационные подходы, при которых специалисты неонкологических специальностей обучаются активному участию в оказании онкологической помощи [28]. Один из таких подходов, который был применен в некоторых странах, где наблюдалась нехватка специалистов, в том числе в Танзании и Южной Африке, заключался в том, чтобы обучать врачей как химиотерапии, так и лучевой терапии.

Только 14% всех пациентов, нуждающихся в паллиативной помощи, ее получают [29]. Глобальное исследование доступности опиоидных анальгетиков показало, что в большинстве стран Африки, Азии, Ближнего Востока и Латинской Америки власти не способны обеспечить онкологических больных адекватной обезболивающей терапией, в основном по причине избыточного законодательного регулирования [30].

Инновационные подходы: что может помочь, когда ресурсы ограничены?

Многие организации, объединения и группы прилагают огромные усилия, чтобы повсеместно развивать проекты по оптимизации онкологической помощи. Идея руководства, содержащего локальные рекомендации, впервые предложенная Глобальной инициативой по профилактике заболеваний молочной железы (Breast Health Global Initiative), способствовала созданию реалистичной с экономической точки зрения программы постепенного, шаг за шагом, распределения ресурсов и улучшения онкологической помощи в ССНД [31]. Эту модель стали применять не только для рака молочной железы, но и при других злокачественных новообразованиях [32]. Не так давно Национальная сеть многопрофильных онкологических учреждений США (NCCN) приняла эту модель и адаптировала рекомендации, чтобы помочь системе здравоохранения предоставлять оптимальную помощь пациентам с различными возможностями [33].

В последнее время значительный прогресс в лечении онкологических заболеваний происходит при все более возрастающих затратах. Учитывая, что в большинстве государств системы здравоохранения не получают достаточного финансирования и являются сравнительно уязвимыми, такие во-

просы, как эффективность затрат, доступность и рациональность, в долгосрочной перспективе становятся ключевыми. Недавно в ESMO разработали Шкалу степени улучшения клинических показателей. Шкала была признана эффективным методом, дающим воспроизводимые результаты, используя структурированный, рациональный и последовательный способ построения относительного рейтинга по степени клинически значимых улучшений, ожидаемых от нового противоопухолевого препарата. Это способствует созданию оптимального подхода к использованию ограниченных государственных и частных ресурсов для обеспечения экономически оправданного и доступного онкологического лечения [34]. Созданный ASCO «Набор критериев по оценке стоимости лекарственных препаратов» оценивает экономическую эффективность новых методов противоопухолевой терапии на основании таких показателей, как клиническое улучшение, наличие побочных эффектов, симптоматическое улучшение или улучшение качества жизни, относительно стоимости лечения. Врачи могут использовать эти критерии при выборе тактики лечения совместно с пациентом [35]. Для некоторых злокачественных новообразований рекомендации, подготовленные Национальной сетью многопрофильных онкологических учреждений США, теперь включают визуальные таблицы критериев, которые помогают как медицинским специалистам, так и пациентам принять осознанное решение, основываясь на информации о виде лечения, дополнительных данных и стоимости при выборе схемы химиотерапии [36].

География и перспективы

Мы также должны помнить, что страны с высоким доходом во многом сталкиваются с теми же проблемами, что и ССНД, в борьбе и профилактике онкологических заболеваний у пациентов с более низким социально-экономическим статусом, пациентов, у которых нет медицинской страховки или чья медицинская страховка не полностью покрывает расходы, а также у пациентов, живущих в сельской местности. Улучшить доступность онкологической помощи поможет разделение обязанностей с медсестрами и медико-санитарными работниками, а также налаживание периодического контакта с теми пациентами, которые еще не охвачены онкологической помощью. Обучение хирургов, семейных врачей, терапевтов и педиатров лечению стандартными схемами химиотерапии, выявлению и лечению возможных токсических побочных эффектов химиотерапии при поддержке онкологов поможет сделать онкологическое лечение более доступным в сельских областях и других регионах с ограниченной медицинской инфраструктурой. Инновационные методы телемедицины, такие как Проект ЕСНО, показывают, как можно улучшить качество терапии и компетентность медицинских специалистов при лечении сложных заболеваний [37].

Заключение

Обычный онколог, сталкиваясь с глобальными вызовами, не каждый раз готов на них реагировать. Можно предположить, что для целостного понимания такой сложной проблемы необходимо специально разрабатывать глобальные программы и обучать онкологов. Онкология как научная дисциплина может дать знания и навыки, необходимые для эффективной оценки ситуации и принятия решения. Работа должна вестись в тесном взаимодействии с профессиональными сообществами, научными институтами, местными властями и министерствами здравоохранения. Необходимо, чтобы онкологи-химиотерапевты, онкологи-хирурги, детские онкологи, онкологи-гинекологи, специалисты по лучевой терапии и патоморфологи умели мыслить глобально. Более того, для лечения большинства новообразований, где требуется фундаментальный мультидисциплинарный подход и работа команды специалистов, необходимо одновременное инвестирование в разные сферы медицины. Часто случается, что, не получив мгновенного результата, политики и чиновники системы здравоохранения откладывают необходимые инвестиции в область онкологических исследований на потом, объясняя это сложностью проблемы.

Мы живем в маленьком мире, и по мере того, как развиваются социальные медиа, а люди все больше путешествуют, он становится еще меньше, а это значит, что мы все – часть единого человеческого сообщества и у нас есть общие социальные обязательства.

Список Литературы представлен на сайте RosOncoWeb

КОМБИНАЦИЯ БЕВАЦИЗУМАБА С РЕЖИМАМИ АДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Комбинация бевацизумаба (Авастин) с режимом адьювантной химиотерапии не способствует увеличению общей выживаемости (ОВ) больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Такие результаты были получены в клиническом исследовании III фазы E1505 и опубликованы Wakelee и соавторами в журнале The Lancet Oncology. В проведенном ими исследовании приняли участие более 1500 больных, которые в течение 6-12 недель после выполнения хирургического вмешательства были рандомизированы на 2 группы. Одна из них (n=752) получала химиотерапию и бевацизумаб, а вторая (n=749) – только химиотерапию. У всех участников исследования была IB (≥ 4 см) – IIIA стадия заболевания. Режим химиотерапии представлял собой 4 курса терапии цисплатином (75 мг/м² 1 день, каждые 21 день) в комбинации с препаратом, выбранным на усмотрение исследователя (винорельбин 30 мг/м² 1 и 8 дни, 25% больных; доцетаксел 75 мг/м² 1 день, 23% пациентов; гемцитабин 1200 мг/м² 1 и 8 дни, 19% больных или пеметрексед 500 мг/м² 1 день, 33% пациентов). Боль-

ные в группе бевацизумаба получали бевацизумаб в дозе 15 мг/кг каждый 21 день, начиная с 1 курса химиотерапии и в течение 1 года. Рандомизация была выполнена с учетом стадии заболевания, гистологии, пола и режима химиотерапии. У 26% участников исследования была IB стадия, 44% – II, 30% – IIIA. У 28% пациентов был плоскоклеточный рак. Медиана наблюдения составила 50,3 мес. Медиана ОВ не была достигнута в группе химиотерапии и составила 85,8 мес. в группе бевацизумаба (ОР=0,99; p=0,90). Нежелательные явления ≥ 3 степени были зарегистрированы у 67% пациентов в группе химиотерапии и 83% участников в группе бевацизумаба. Среди них в группе бевацизумаба чаще всего встречались гипертензия (8% и 30% соответственно) и нейтропения (33% и 37% соответственно). Летальный исход был зарегистрирован у 15 и 19 больных соответственно. На основании полученных результатов авторы сделали вывод о том, что комбинация бевацизумаба с режимом адьювантной химиотерапии не способствует увеличению

ОВ больных ранними стадиями рака легкого.

Источник: Wakelee H, Dahlberg S, Keller S, et al. Adjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected non-small-cell lung cancer (E1505): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*; Volume 18, No. 12, p.1610-1623, December 2017.

Газета
Российского общества
клинической онкологии

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

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 3. 2018 – тираж
3000 экз. Заказ 1000.

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов
необходимо получить
разрешение редакции.



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



WWW.CANCERGENOME.RU



MERCK

AstraZeneca

AMGEN

NOVARTIS

Pfizer



Здоровое будущее
некоммерческое партнерство