



Новости Симпозиума
по раку молочной железы:

**Анализ последних
данных исследования
CONFIRM показал
увеличение медианы
общей выживаемости
на 4.1 месяц
при применении
Фазлодекса
(фулвестрант) в дозе
500 мг по сравнению
с дозой 250 мг.**

5 декабря 2012 года в рамках 35ого ежегодного симпозиума по раку молочной железы в Сан-Антонио, США, были продемонстрированы последние данные общей выживаемости, полученные при анализе результатов применения препарата Фазлодекса. Результаты представил Анжело Ди Лео, руководитель онкологического подразделения в клинике Сандро Питиглиани, являющийся главным исследователем в протоколе CONFIRM.

Финальные показатели общей выживаемости, собранные при 75% событий (при минимальном времени наблюдения 50 месяцев) показали 19%-ное уменьшение относительного риска смерти (ОР 0.8195% ДИ 0,69-0,96) при применении фулвестранта в дозе 500 мг. Данные нельзя считать статистически достоверными, поскольку не был проведен анализ всех множественных факторов прогноза, влияющих на результат. Тем не менее, полученные данные подтверждают ранее выявленную тенденцию, демонстрируя явное преимущество применения фулвестранта 500 мг в отношении улучшения общей выживаемости.

CONFIRM — двойное слепое рандомизированное в параллельных группах мультицентровое исследование, сравнивающее две дозировки Фазлодекса — 500 мг (362 больные) и 250 мг (374 больные) у женщин в постменопаузе страдающих от распространенного РЭ+ РМЖ, которые прогрессировали на одной линии предыдущей эндокринотерапии. Общая выживаемость была вторичной конечной точкой исследования CONFIRM и оценивалась дважды — при 50% и при 75% событий.

На рубеже Нового 2013 года

Подходит к концу 2012 год. Основные итоги работы Общества онкологов-химиотерапевтов были подведены членами Правления на Открытом Совете, который состоялся 15 ноября.

RUSSCO расширяется

Главным показателем работы является увеличение числа членов. В этом году в организацию вступило около 500 онкологов, подавляющее большинство — из регионов РФ, 10% — из Москвы и Петербурга. Сегодня Общество насчитывает 1000 членов, которые являются основой Общества, вся деятельность связана с ними. Увеличение числа членов — это свидетельство роста профессиональной организации. Общество становится более открытым для взаимодействия с каждым отдельным членом и не только посредством персонального предоставления печатной и электронной информации. Мнение каждого онколога-члена RUSSCO учитывается: пожелания ли это относительно мероприятий, высказанные на встречах Общества, или комментарии, оставленные на сайте, письма относительно изменения списка ЖНВЛП или предложения по разработке рекомендаций. В новом году мы также ждем предложений от наших членов, которые можно оставлять в соответствующих разделах на сайте www.rosoncogweb.ru или отправлять по электронной почте info@russco.org.

В 2012 члены, вступившие ранее, были освобождены от оплаты вноса. В следующем году членский взнос не изменится и составит 500 рублей. Новые члены будут освобождены от оплаты вноса на один, текущий год.

Увеличение числа членов связано с открытием новых региональных отделений, количество которых возросло на 40% и достигло 30. Мы признательны Председателям региональных отделений за сотрудничество, организацию мероприятий, желание развивать Общество.

Совет Правления также расширился. Согласно Уставу, Совет правления Общества онкологов-химиотера-

певтов является основным органом, принимающим решения по деятельности и влияющим на политику. Во главе Совета находится Председатель. До настоящего года в Совет правления входило 13 человек. На заседании в мае 2012 г. члены правления высказались за расширение состава и предложили кандидатуры. Путем закрытого голосования были определены новые члены Совета. Они являются хорошо известными людьми, ведущими специалистами в области лекарственного лечения и поддерживающей терапии в онкологии.

Интерес у профессионального сообщества вызывает и Программа совершенствования молекулярно-генетической диагностики с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения, которая активно осуществляется Обществом с марта 2012 г. Уже 300 врачей из различных учреждений приняли в ней участие. Присоединиться к программе можно на сайте www.cancergenome.ru

Общество разработало Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных новообразований (РФ)

В этом году экспертный совет Общества онкологов-химиотерапевтов, включающий 21 рабочую группу, под руководством профессора В.М. Моисеенко разработал «Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей», которые основаны на принципах доказательной медицины. Мы надеемся, что рекомендации помогут врачам в ежедневной работе и позволят систематизировать подходы к лекарственному лечению в нашей стране. В основу рекомендаций заложен принцип оптимального и минимального выбора лечения. Оптимальный выбор предусматривает назначение пациенту самого лучшего лечения на сегодняшний день с позиций доказательной медицины. Минимальные рекомендации позволяют не оставить пациента без лечения в случае отсутствия «са-

мого лучшего». Они также предусматривают назначение препарата с доказанной эффективностью, хотя она может быть ниже, чем у «самого лучшего». Не секрет, что в условиях недофинансирования здравоохранения врачи сталкиваются с фактом отсутствия, например, таргетных препаратов. Следовательно, должна быть какая-то альтернатива. Ее и предлагает Общество в качестве минимальных рекомендаций. В таком виде рекомендации по лекарственному лечению издаются впервые.

Сборник составлен на 200 страницах и охватывает большинство злокачественных опухолей. Общий тираж — 5000 экземпляров; 3200 экземпляров были распространены среди участников Российского онкологического конгресса. Рекомендации находятся в свободном доступе в разделе «Рекомендации лечения» на сайте www.rosoncogweb.ru, и каждый онколог может ими воспользоваться в любую минуту.

Образовательная программа

В 2012 г. Общество проводило конференции, симпозиумы, семинары, школы, круглые столы, конкурсы и вебинары. В 94 мероприятиях приняли участие 3018 человек. Российский онкологический конгресс, организованный в этом году Обществом, собрал 3200 онкологов. Таким образом, более 6000 человек были вовлечены в образовательную программу RUSSCO. Задача на 2013 год — повысить привлекательность мероприятий до 10.000 участников. Для этого ведутся переговоры с международными обществами, такими как ASCO, ESMO, ESGO, CSCO, JSMO, региональными отделениями RUSSCO.

Уже точно известно, что совместно с ASCO состоится Breast Cancer Symposium в Москве, 12 ноября 2013 года, а 13 ноября с ESGO — «Рак шейки матки». Уникальное мероприятие для молодых онкологов пройдет в Санкт-Петербурге 14-16

июня. Общество вместе с ASCO организует в России ICTW — Международный курс по организации клинических исследований, успешно проводящийся в различных странах. Подробности подачи заявки на грант — на сайте www.rosoncogweb.ru

В январе Совет правления рассмотрит проведение еще одного интересного и важного мероприятия — конференции «Международные симпозиумы и конгрессы 2013. Лучшее». Конференция состоится предположительно в конце июня в Сочи.

В рамках ежегодного Конгресса ASCO (31.05-04.06.2013) в Чикаго состоится спутниковый симпозиум RUSSCO (2 июня). Приглашаем коллег, которые будут на ASCO, посетить наш симпозиум.

По просьбам членов Московского регионального отделения в 2013 году будет возобновлен цикл семинаров «Как лечить...», на которых ведущие специалисты ответят на вопрос как лечить различные злокачественные новообразования. Цикл откроет январский семинар «Как лечить рак яичников», на котором профессор Тюляндин С.А. рассмотрит, что же изменилось в лечении этой опухоли спустя 2 года (первый семинар состоялся в январе 2011).

В 2013 продолжит выходить газета RUSSCO и журнал «Злокачественные опухоли», который должен быть утвержден ВАК. Редакционный совет приглашает членов Общества и других онкологов публиковать результаты своих исследований, обзорные статьи, клинические случаи и гарантирует авторам, что благодаря развитой сети распространения изданий, о них непременно узнает профессиональное сообщество. Редакция делает все, чтобы повысить качество газеты и журнала, тем самым, цитирование авторов.

Высокой популярностью пользуется программа WEB-RUSSCO, включающая вебинары, телеконференции, архив видео-лекций, веб-сайт RosOncoWeb. Как пока-

зывает наш опыт, всё больше онкологов пользуется интернетом, как основным ресурсом получения новой информации. Согласно статистике YouTube, видео-лекции RUSSCO посмотрело 19.677 человек. Вебсайт ежедневно посещает 411 человек. Среднее число участников вебинаров составляет 30 человек, что соответствует количеству, например, на региональных мероприятиях. Следовательно, Общество планирует и дальше развивать программу WEB-RUSSCO. С 2013 года количество вебинаров будет увеличено, обновление новостей онкологии на сайте будет проводиться не реже 1 раза в 3 дня.

Новый 2013-й: прогресс в онкологии

Анализируя события в онкологии последних лет, можно смело говорить о прогрессе в лекарственном лечении злокачественных новообразований. За один год регистрируется не менее 10 новых препаратов, проводится более 100 клинических исследований 3 фазы, появляются новые прикладные знания о молекулярно-генетических механизмах, позволяющие разрабатывать по-настоящему таргетные препараты. Теперь практически для каждой опухоли есть эффективная вторая и последующие линии терапии, что, несомненно, повлияет на продолжительность жизни больных. Создаются, и главное, регистрируются препараты «сложных» конструкций — слитые белки-«ловушки» факторов роста, конъюгаты антител с цитостатиками, полностью человеческие антитела. Всё больше исследований свидетельствуют о повышении качества жизни онкологических больных. Открывается новый мир препаратов поддерживающей терапии.

Развитие онкологии в 2013 году продолжится. Профессиональное общество онкологов-химиотерапевтов будет способствовать этому развитию. С Новым 2013 годом, годом прогресса и новых возможностей!

К ВОПРОСУ О СТАНДАРТЕ ОБОРУДОВАНИЯ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ОТДЕЛЕНИЙ



С.А. ТЮЛЯНДИН

Председатель Общества онкологов-химиотерапевтов, заместитель директора по научной работе, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, доктор медицинских наук, профессор, Москва

На сайте Министерства здравоохранения РФ появился Проект приказа Минздрава России от 18 октября 2012 г. Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология». Как можно предположить, всякий раз, когда общество сталкивается с новыми вызовами, власть реагирует на это новыми, своевременными законами, приказами и прочими регулирующими нашу жизнь нормами.

Наряду с явными прорывами (примером которых может служить выделение особого типа медицинской помощи онкологическим больным — паллиативной помощи), к сожалению, данный проект не лишен очевидных изъянов. Я остановлюсь на одном из них, который мне ближе по роду моей деятельности — на стандарте оснащения химиотерапевтического отделения, или как его называют в проекте приказа — отделения лекарственной терапии.

Несмотря на колоссальные достижения в этой области онкологии, появление нового типа лекарств с новыми механизмами действия, подавляющее большинство «лекарств» (особенно по объемам применения), которые используются в онкологии, все же являются химиотерапией. Той самой химиотерапией, которая произошла от химического оружия, применяемого в Первую мировую войну, и которая унаследовала все эффекты этого

класса вооружений. О токсичности химиопрепаратов много пишут, читают лекции, проводят исследования. И, к счастью, за долгие годы применения мировой медицина сумела выработать правила обращения с такими неудобными лекарствами. Такие правила позволяют относительно безопасно применять их не только у больных, но защитить персонал, с юных лет работающих в отделениях «лекарственной терапии», окружающую среду и жителей ближайших к таким больницам территорий.

В новом приказе, как и в предыдущей версии, предусмотрено наличие в отделении ламинарной камеры. Предполагается, что химиопрепараты (цитотоксические вещества, яды) по-прежнему будут приготавливаться непосредственно в отделении в процедурных кабинетах химиотерапии в этих самых ламинарных камерах «для стерильного разведения лекарственных препаратов». Беда в том, что стерильность лекарственных препаратов — это только одна сторона проблемы. На другой стороне — безопасность персонала, пациентов и их родственников, жителей прилегающих районов.

Данные о воздействии таких препаратов на медицинский персонал крайне скудны, а подобная проблема более менее широко стала обсуждаться в последнее десятилетие. Появились сообщения о возможных генетических нарушениях, предрасполагающих к развитию опухолей, а так же к развитию заболеваний печени, потенциальной возможностью выкидышей, мертворождением, врожденной патологией и низким весом новорожденного, или нарушением менструального цикла и бесплодием.

Международное агентство по изучению рака (МАИР, IACR) довольно большое количество противоопухолевых препаратов относит к 1 или 2-й группе, что означает наличие установленной связи между воздействием этих препаратов и риском возникновения злокачественных опухолей.

В приказе нет никаких указаний на то, что оборудование кабинета, в котором проводится приготовление цитостатиков, следует производить особым образом. Ламинарная камера не имеет каких-либо указаний на класс защиты (а он должен быть высоким — «защита оператора и окружающей среды»), нет также

указаний на оборудование системы вентиляции (закрытый контур, открытый через фильтр и т.д.). По сути, установка шкафа в неподготовленное помещение не решает проблем с безопасностью персонала и окружающей среды. Данная камера должна быть подключена к специальному каналу вентиляции, обеспечивающему приток стерильного воздуха и не допускающего выход контаминированного цитостатиками воздуха в окружающую среду без его фильтрации. Регулярное обслуживание фильтров обязательное условие правильного функционирования системы очистки воздуха. Рабочие места могут действовать по принципу рециркулируемого или отработанного воздуха. Поверхности потолков, полов, крепежей, полок, столов и шкафов в буферной зоне должна быть гладкой, непроницаемой и не иметь трещин и царапин, что обеспечивает чистоту.

По опыту зарубежных коллег мы можем лишь добавить, что с целью поддержания асептики и предотвращения распространения паров и аэрозолей цитотоксических препаратов за пределы рабочей зоны следует организовать шлюзовую систему входа в данное помещение, при этом внутренние и наружные двери не должны открываться одновременно. Шлюзовое пространство предназначено для раздельного хранения личной и рабочей одежды (верхняя одежда, обувь и т.д.).

Отдельно следует упомянуть необходимость ношения специальной одежды персоналом, который работает с растворами цитостатиков: перчатки из нитрила (а не обычные хирургические латексные перчатки), очки, халаты с непромокаемой поверхностью — все это позволяет снизить риски токсического действия цитостатиков на организм медработников. Хирургические маски не служат как средство респираторной защиты и не предотвращают вдыхание аэрозолей. Их единственная цель — это защита от брызг препарата.

Системы утилизации токсичного мусора также должны быть предусмотрены при работе подобного кабинета. В настоящее время имеются системы герметичной упаковки токсичных отходов, что не позволяет им испаряться и образовывать вредные аэрозоли. Новейшие технологические решения — так называемые «закрытые системы» — комплект переходников, которые исключают попадание цитостатиков в окружающую среду, а элементов окружающей среды (главным образом речь идет о микроорганизмах) — во флаконы с цитостатиками. Проблема безопасности персонала, безопасности окружающей среды — это серьезнейшая проблема, которая к настоящему времени уже имеет ряд технологичных, элегантных решений, и эти решения должны быть рассмотрены на уровне профильного Министрства.

Еще одной проблемой является хранение лекарственных препаратов (в том числе цитостатиков) непосредственно в отделениях. Следует помнить, что даже для препаратов с комнатным режимом хранения температура не должна превышать 25 градусов Цельсия, что в большинстве случаев требует установки систем кондиционирования воздуха.

Возможным способом организации службы лекарственной терапии опухолей в рамках одного стационара является централизованное хранение и приготовление растворов с цитостатиками в аптеках квалифицированным фармацевтом с последующей доставкой готовых к введению флаконов в отделения. Такая система широко распространена в зарубежных клиниках и имеет много преимуществ в плане безопасности персонала, условий хранения и разведения лекарственных препаратов и помогает избежать дополнительного расхода дорогостоящих медикаментов.

К счастью, проект этого нужного и своевременного приказа выложен в открытом доступе, и мы можем попытаться повлиять на его содержание. Мы надеемся, что наши предложения будут рассмотрены и обсуждены с привлечением специалистов по гигиене труда, профпатологов. Мы, в свою очередь, готовы работать на общий результат, которым должно стать о снижение смертности от злокачественных новообразований, их профилактика среди здорового населения и повышение качества жизни больных, по повышению доступности современных способов лечения для всех жителей нашей страны и их безопасное применение.

Результаты рандомизированного исследования 3 фазы AVANT: Бевацизумаб в комбинации с оксалиплатин-содержащей химиотерапией в адьювантном режиме для лечения рака ободочной кишки

Известно, что бевацизумаб улучшает результаты оксалиплатин-содержащей химиотерапии метастатического колоректального рака. Задачей исследования AVANT было оценить эффективность комбинации бевацизумаба и оксалиплатин-содержащей химиотерапии в адьювантном режиме у пациентов с операбельным раком ободочной кишки III стадии или II стадии при высоком риске.

3451 пациент из 330 центров 34 стран был включен в рандомизированное открытое исследование 3 фазы. Хирургическое вмешательство выполнялось не позднее 4-8 недель до дня рандомизации. В соотношении 1:1:1 больные были распределены в 3 группы:

- 1) FOLFOX4 (оксалиплатин 85 мг/м², лейковорин 200 мг/м², 5-фторурацил 400 мг/м² болюсно плюс 600 мг/м² 22-часовая продолжительная инфузия в 1-й день; лейковорин 200 мг/м², 5-фторурацил 400 мг/м² болюсно плюс 600 мг/м² 22-часовая продолжительная инфузия во 2-й день) каждые 2 недели, 12 циклов
- 2) бевацизумаб 5 мг/кг плюс FOLFOX4 (каждые 2 недели, 12 циклов) с последующим назначением монотерапии бевацизумабом 7,5 мг/кг каждые 3 недели (8 циклов за 24 недели)
- 3) бевацизумаб 7,5 мг/кг плюс XELOX (оксалиплатин 130 мг/м² день 1-й каждые 2 недели плюс капецитабин 1000 мг/м² дважды в день, дни 1-15-8 циклов) с последующим назначением монотерапии бевацизумабом 7,5 мг/кг каждые 3 недели (8 циклов за 24 недели).

Первичной конечной точкой была безрецидивная выживаемость, анализируемая у всех пациентов с III стадией.

2867 больных имели III стадию болезни, из которых 955 получили режим FOLFOX4, 960 — бевацизумаб и FOLFOX4, 952 — бевацизумаб и XELOX. При медиане наблюдения 48 месяцев 237 (25%) больных из 1 группы, 280 (29%) — из 2 группы и 253 (27%) — из 3 группы имели прогрессирование болезни, развитие новой опухоли или умерли. HR по безрецидивной выживаемости для FOLFOX4 против бевацизумаба-FOLFOX4 было 1,17 (95% ДИ 0,98-1,39; p=0,07), для бевацизумаба-XELOX против FOLFOX4 было 1,07 (0,90-1,28; p=0,44). При минимальной медиане наблюдения 60 месяцев HR для общей выживаемости было: для FOLFOX4 против бевацизумаба-FOLFOX4-1,27 (1,03-1,57; p=0,02), для бевацизумаба-XELOX против FOLFOX4-1,15 (0,93-1,42; p=0,21).

Таким образом, можно сделать вывод, что добавление бевацизумаба в адьювантном режиме не увеличивает безрецидивную выживаемость больных раком ободочной кишки III стадии. Данные по общей выживаемости свидетельствуют о некотором положительном влиянии бевацизумаба. Однако, авторам, основываясь на результатах настоящего и других исследований, не рекомендуют использовать бевацизумаб в адьювантном режиме у этих больных.

Источник: Aimery de Gramont et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. The Lancet Oncology, Volume 13, Issue 12, Pages 1225-1233, December 2012

ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫЙ РАК:

Что назначить в первой и второй линии терапии?

Как бороться с побочными эффектами?

Существуют ли новые препараты для лечения костных осложнений?

Смотреть видео на сайте

www.rosoncweb.ru

РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ III СТАДИИ: КАК ПОВЛИЯТЬ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ?

Колоректальный рак — это третье по частоте злокачественная опухоль, как у мужчин, так и у женщин, и четвертая ведущая причина смерти от онкологических заболеваний в мире [1]. Согласно оценкам, заболеваемость колоректальным раком в мире составляет 1,2 миллиона в год. В западных странах медиана постановки диагноза приходится на 71 год, при этом примерно в 25% случаях опухоли толстой кишки диагностируются на III стадии [2]. Основным прогностическим фактором для оценки выживаемости и рецидивов после оперативного лечения для локализованных форм заболевания является система стадирования TNM [3]. Трехлетняя безрецидивная выживаемость (БВ) у пациентов с III стадией рака толстой кишки без проведения послеоперационной химиотерапии составляет от 44 до 52% [4,5].

Этот обзор посвящен адъювантной химиотерапии у пациентов с III стадией рака толстой кишки. Целью было проиллюстрировать то, что адъювантная химиотерапия позволяет улучшить выживаемость у пациентов с III стадией рака толстой кишки в 3 раза. Также в статье описываются попытки, которые не увенчались успехом, и обсуждаются следующие этапы в развитии этой области.

Химиотерапевтические препараты «старого» поколения и 5-фторурацил/левамизол

Первыми препаратами, которые были изучены в исследованиях по раку толстой кишки, были алкилирующий агент тиотеп и антиметаболиты фтордезоксигуанидин и 5-фторурацил (5-ФУ), который был открыт Чарльзом Гейдельбергом в 1957 г. [6]. Первые исследования по адъювантной терапии с использованием различных способов назначения препаратов были проведены в конце 1960-х и в начале 1970-х гг. Однако во всех этих исследованиях ее эффективность доказана не была, за исключением исследований с использованием 5-ФУ. В соответствии с критериями того времени положительные результаты были получены при внутрикишечном и внутривенном назначении 5-ФУ, однако, в небольшом числе рандомизированных исследований со включением недостаточного количества пациентов не было показано каких-либо статистически значимых результатов [7]. В 1988 г. Вуэй и соавт. выполнили метаанализ 17 исследований с участием 6791 пациента с колоректальным раком (в среднем 400 пациентов на исследование) и выявили небольшие преимущества с точки зрения общей выживаемости (ОВ) при использовании режимов на основе 5-ФУ (отношение рисков [ОР] 0,83) [8]. Авторы также сделали заключение о необходимости проведения более крупных исследований.

Адъювантная терапия у пациентов с раком толстой кишки: первый этап (1990)

Первое исследование, в котором было продемонстрировано значение адъювантной химиотерапии для пациентов с III стадией рака толстой кишки (TX, N1 или N2, M0), было опубликовано Моертел в 1990 г. [4]. В этом исследовании было показано увеличение ОВ и БВ у пациентов, получавших химиотерапию

5-ФУ/левамизолом в течение одного года, по сравнению с пациентами, получавшими левамизол в форме монотерапии или не получавшими химиотерапию. По прошествии периода наблюдения длительностью 6,5 лет, у пациентов, получавших 5-ФУ/левамизол, было показано снижение частоты рецидивов на 40% и предполагаемое снижение общей частоты летальных исходов на 33% [4]. Согласно оценкам, проведенным на основании кривых выживаемости, трехлетняя БВ и пятилетняя ОВ составили соответственно 64% и 63% [4,5]. Эти результаты продемонстрировали впечатляющий прогресс химиотерапии, и адъювантная терапия 5-ФУ/левамизолом стала стандартом лечения для больных с III стадией рака толстой кишки.

В двух других исследованиях были выявлены преимущества адъювантной химиотерапии 5-ФУ и лейковорина (ЛВ) по сравнению с отсутствием лечения у пациентов с раком толстой кишки [9,10]. В Международном многоцентровом комбинированном анализе исследований по колоректальному раку (IMPACT) было показано снижение относительного риска смерти на 22% при применении 5-ФУ/ЛВ [9].

Модулирование терапии 5-ФУ с применением левамизола или лейковорина

После публикации результатов исследования NSABP C-04 в 1999 г. [11], в котором были показаны небольшие преимущества с точки зрения БВ для терапии 5-ФУ/ЛВ по сравнению с ФУ/левамизолом у пациентов из группы высокого риска со II и III стадией рака толстой кишки, добавлять левамизол к ФУ перестали. Комбинация 5-ФУ (большое введение или короткая инфузия) и ЛВ, назначаемая либо ежедневно в течение 5 дней каждый месяц (в соответствии с режимом у клиники Мейо), либо еженедельно в течение 6 месяцев (в соответствии с режимом Roswell Park), стала новым стандартом лечения для пациентов с III стадией рака толстой кишки [11,12]. Так, в Международном исследовании 0089 (INT-0089) было показано, что режим Roswell Park и режим клиники Мейо, 5-ФУ/ЛВ/левамизол и 5-ФУ/левамизол (контрольная группа) являются эквивалентными. В исследовании на четырех группах лечения авторы сделали заключение, что 5-ФУ/ЛВ (в режиме Roswell Park или в режиме клиники Мейо) может заменить

5-ФУ/левамизол [12]. Интересно отметить, что также было проведено сравнение режима ЛВ5ФУ2 (применение два раза в неделю (ЛВ с последующим болюсом и с 22-часовой инфузией 5-ФУ) с ежемесячным введением 5-ФУ/ЛВ (модифицированный режим клиники Мейо) в исследовании GERCOR C96-1, в которое были включены пациенты со II и III стадией рака толстой кишки [13]. Статистически значимого улучшения БВ выявлено не было, однако, режим ЛВ5ФУ2 стал рассматриваться как другой приемлемый стандарт лечения в связи с лучшим профилем безопасности. Наконец, в метаанализе ACCENT (Конечные точки для рака толстой кишки при применении адъювантной химиотерапии), в который были включены отдельные данные по более 20000 пациентов, наблюдаемым в течение более 8 лет, было подтверждено абсолютное улучшение ОВ на 10% у пациентов с III стадией рака толстой кишки, которые получали адъювантную химиотерапию фторпиримидинами по сравнению с только хирургическим лечением. [14].

Пероральные фторпиримидины, капецитабин и урацил/тегафур (UFT) эквивалентны 5-ФУ/ЛВ

Пероральные препараты более удобны в применении, чем внутривенная химиотерапия, по крайней мере, когда речь идет о монотерапии. В исследовании X-ACT проводилось сравнение болюсного введения 5-ФУ/ЛВ (режим клиники Мейо) с пероральной терапией капецитабином в течение 6 месяцев у пациентов с III стадией рака толстой кишки. БВ была по меньшей мере эквивалентной (HR 0,87, p<0,0001 (задачей исследования было достижение равной эффективности или большей)) [15]. В исследовании NSABP S-06C проводилось сравнение пероральной терапии урацилом и тигафуром (UFT) +ЛП по сравнению с режимом Roswell Park. Результаты этого исследования свидетельствовали о сходных значениях БВ и ОВ [16].

Трехлетняя БВ стала новой конечной точкой в исследованиях по адъювантной терапии. Традиционной конечной точкой в клинических исследованиях по адъювантной химиотерапии рака толстой кишки была пятилетняя ОВ. В метаанализе исследований по адъювантной химиотерапии ACCENT было показано, что трехлетняя БВ является предиктором пятилетней ОВ и может рассматриваться как приемлемая первичная конечная точка при проведении исследований по адъювантной химиотерапии рака толстой кишки. На основании этих данных Агентство по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) одобрило трехлетнюю БВ в качестве первичной конечной точки для исследований по адъювантной химиотерапии рака толстой кишки III стадии [17]. Использование трехлетней БВ в качестве основной конечной точки позволяет уменьшить длительность исследования, время разработки препарата и стоимость, и, следовательно, этот подход позволяет укоротить доступ для пациентов к новым и более эффективным вариантам лечения.

Комбинация оксалиплатин+фторпиримидины более эффективна, чем монотерапия фторпиримидинами: второй этап (2004)

Использование комбинации фторпиримидинов и оксалиплатина привело к статистически значимому улучшению выживаемости по данным трех рандомизированных контролируемых исследований III фазы (таблица 1) [18-20].

Таблица 1. Сравнение фторпиримидинов (5-ФУ/ЛВ) и комбинации оксалиплатин/фторпиримидины (5-ФУ/ЛВ) у пациентов с III стадией рака толстой кишки: выживаемость по данным трех рандомизированных контролируемых исследований III фазы.

	MOSAIC [61] стадия III	MOSAIC [18] стадия III	NSABP 07 [20] стадия III	NO1698 [19] стадия III
Безрецидивная выживаемость (БВ)				
Время наблюдения, годы	3	5	5	3
БВ без оксалиплатина vs. с оксалиплатином, %	65.3 vs. 72.2	58.9 vs. 66.4	57.8 vs. 64.4	66.5 vs. 70.9
Абсолютные отличия в БВ, %	+6,3	+7,5	+6,6	+4,4
HR (95% CI)	0,76 (0,62-0,92)	0,78 (0,65-0,93)	0,78 (0,68-0,90)	0,80 (0,69-0,93)
P	<0,005	<0,005	<0,0007	<0,0045
Общая выживаемость (ОВ)				
Время наблюдения, годы	3	6	5	4,75
ОВ без оксалиплатина vs. с оксалиплатином, %	-	68.7 vs. 72.9	73.8 vs. 76.5	-
Абсолютные отличия в ОВ, %	-	+4,2	+2,7	+3,4
HR (95% CI)	-	0,80 (0,65-0,97)	0,85 (0,72-1,00)	0,87 (0,72-1,05)
P	-	<0,023	<0,052	<0,1486

В исследовании MOSAIC (Многоцентровое международное исследование по применению оксалиплатина/5-ФУ/ЛВ для адъювантной терапии рака толстой кишки) было проведено сравнение эффективности режима ЛВ5ФУ2 и такого же режима в комбинации с оксалиплатином (FOLFOX4) у пациентов с II и III стадией рака толстой кишки. Пациентам по рандомизированному принципу назначали либо 12 циклов ЛВ5ФУ2 в режиме 2 раза в неделю, либо FOLFOX4 [18]. У пациентов с III стадией заболевания режим FOLFOX4 улучшал БВ на 24% (HR 0,76, p<0,005). На основании этих результатов режим FOLFOX4 был одобрен в качестве схемы адъювантной химиотерапии после оперативного лечения у пациентов с III стадией рака толстой кишки. При обновленном анализе результатов пятилетней БВ составила 58,9% для ЛВ5ФУ2 и 66,4% для FOLFOX4 (HR 0,78, p<0,005). Были выявлены преимущества с точки зрения HR у пациентов, получавших FOLFOX4: шестилетняя ОВ при сравнении ЛВ5ФУ2 и FOLFOX4 составила 68,7% и 72,9% соответственно (HR 0,80, p=0,023) [18]. В исследовании Национальный проект по хирургическому лечению и адъювантной химиотерапии рака молочной железы и колоректального рака (NSABP) C-07 была проведена оценка режима FLOX (т.е., добавление оксалиплатина к еженедельному болюсу 5-ФУ/ЛВ) у пациентов со II и III стадией рака толстой кишки [20]. При обеих стадиях преимущества с точки зрения трехлетней БВ, обеспечиваемые оксалиплатином, были сравнимы с преимуществами, показанными в исследованиях MOSAIC (HR 0,80, p=0,004). При более длительном наблюдении было выявлено увеличение БВ на 6,6% через 5 лет (57,8% по сравнению с 64,4%, p=0,0007) у пациентов с III

стадией заболевания, при этом преимущества с точки зрения ОВ были статистически незначимыми: пятилетняя ОВ составила 73,8% для 5-ФУ/ЛВ и 76,5% для FLOX (HR 0,85, p=0,052).

Однако в обоих исследованиях применение комбинации 5-ФУ/оксалиплатин сопровождалось значительно более выраженными токсическими эффектами по сравнению с монотерапией 5-ФУ, что проявлялось в большем риске тяжелой цитопении, тошноты,

рвоты, диареи и периферической нейропатии [18,20]. Наконец, преимущества режима XELOX (т.е., капецитабин/оксалиплатин) по сравнению с болюсным введением 5-ФУ/ЛВ в качестве адъювантной химиотерапии у пациентов с раком толстой кишки III стадии были показаны в исследовании NO1698 [19]. Haller и соавт. сообщили о трехлетней БВ, равной 66,5%, при применении 5-ФУ/ЛВ (в режиме клиники Мейо и Roswell Park) по сравнению с 70,9% при применении XELOX (HR 0,80, p=0,0045). Как и ожидалось для оксалиплатина, в этих трех исследованиях нейросенсорные токсические эффекты развились у большинства пациентов, однако, частота периферической сенсорной нейропатии снижалась в течение периода наблюдения [18]. По данным исследования NSABP C-07 предварительные результаты, сообщаемые самими пациентами, свидетельствуют о том, что симптомы нейротоксичности, связанной с оксалиплатином, через 6 лет после окончания лечения не достигают клинически значимого уровня [21]. Суммарная доза оксалиплатина, назначавшаяся в исследовании NSABP C-07, была приблизительно на 30% ниже по сравнению с исследованием MOSAIC, однако, эффективность лечения при этом была сравнимой. Запланированная в соответствии с протоколом доза составила 1,020 мг/м² (12 циклов) в исследовании MOSAIC и 765 мг/м² (9 циклов) в исследовании NSABP C-07, хотя медиана дозы оксалиплатина, которая была введена пациентам, составила 810 мг/м² (9,5 циклов) в исследовании MOSAIC и 667 мг/м² (7,8 циклов) в исследовании NSABP C-07 [18,20]. В клинической практике необходимо прекращать применение оксалиплатина в случае развития нейропатии 2 степени тяжести (например, парестезия, дизестезия, влияющая на функции, но не

нарушающая повседневную активность [т.е., перманентная дизестезия]) или 3 степени тяжести (например, парестезия/дизестезия, сопровождающаяся болью и функциональными нарушениями). При возникновении необходимости в отмене оксалиплатина в связи с периферической нейропатией в соответствии с протоколом следовало назначать 5-ФУ/ЛВ или капецитабин (т.е., суммарно в течение 6 месяцев).

Может ли режим mFOLFOX6 заменить FOLFOX4?

Режим mFOLFOX6 (оксалиплатин 85 мг/м² внутривенно и лейковорин 400 мг/м² в течение 2 часов, с последующим болюсным введением 400 мг/м² 5-ФУ и с последующим внутривенным введением 5-ФУ в дозе 2,400 мг/м² в течение 46 часов) более удобен для пациентов и более дешевый по сравнению с режимом FOLFOX4 (т.е., 1 день по сравнению с 2 днями в амбулаторном отделении). Кроме того, данных об увеличении токсичности в связи с повышением дозы 5-ФУ получено не было. К настоящему времени ни в одном исследовании не было проведено сравнение режима FOLFOX4 и mFOLFOX6 в адьювантных условиях. Однако в исследовании NSABP C-08 [22], в котором проводилась оценка mFOLFOX6 в сочетании с бевацизумабом или без бевацизумаба у пациентов с III стадией колоректального рака, трехлетняя БВ была практически идентичной трехлетней БВ, установленной у пациентов, получавших режим FOLFOX в группе оксалиплатина в исследовании NSABP C-07, и у пациентов, которые получали режим FOLFOX4 в исследовании MOSAIC [18,20].

Можно ли добиться преимуществ при проведении адьювантной химиотерапии у пациентов из более старшей возрастной группы?

Значение и приемлемость адьювантной химиотерапии на основе 5-ФУ у пациентов старше 70 лет были продемонстрированы в комбинированном анализе, проведенном Sargent и соавт. [23], которые не выявили влияния возраста на эффективность химиотерапии. Более того, за исключением лейкопении в одном исследовании частота токсических эффектов химиотерапии у пациентов более старшего возраста была такой же.

Пациенты старше 70 лет хорошо переносят адьювантную терапию при применении режима FOLFOX4, при этом по сравнению с пациентами более молодого возраста у более старшей возрастной группы была выявлена только более высокая частота нейтропении и тромбоцитопении (49% по сравнению с 43%, $p=0,04$ и 5% по сравнению с 2%, $p=0,04$ соответственно) [24]. В комбинированном анализе двух ключевых исследований по адьювантной терапии, в которых проводилось сравнение 5-ФУ/оксалиплатина с монотерапией 5-ФУ, не были продемонстрированы преимущества с точки зрения БВ и ОВ у пациентов более старшего возраста, несмотря на положительную тенденцию для времени до развития рецидивов [25]. С другой стороны, в исследовании NO1698 [19] и по данным ретроспективного анализа, проведенного по результатам исследования MOSAIC [26] была выявлена эффективность лечения как у молодых пациентов, так и в популяции пациентов более старшего возраста. В связи с этим дать официальные рекомендации не представляется возможным. С клинической точки зрения решение о добавлении оксалиплатина к фтор-

пиримидинам при проведении адьювантной химиотерапии должно быть основано, по крайней мере, на учете общего состояния пациента и сопутствующих заболеваний. Помимо учета этих специфических для рака прогностических факторов настоятельно рекомендуется проведение полноценного гериатрического обследования с целью определения приемлемости химиотерапии.

Отсутствие преимуществ иринотекана в условиях адьювантной химиотерапии

Как обсуждалось, 5-ФУ позволяет добиться относительно больших преимуществ с точки зрения ОВ у пациентов с III стадией рака толстой кишки. Интересно, что эти преимущества наблюдаются несмотря на относительно низкий ответ по данным рентгенологических исследований, который составил от 15 до 20% [27]. При добавлении оксалиплатина и иринотекана у пациентов с метастатическим заболеванием частота ответов на лечение увеличивается более чем в 2 раза, что может свидетельствовать о синергичных цитотоксических эффектах в отношении опухолевых клеток при колоректальном раке [27]. В связи с этим было выдвинуто предположение о том, что оксалиплатин может увеличивать выживаемость без прогрессирования после оперативного лечения и повышать ОВ при его добавлении к 5-ФУ [18-20]. Возможно, фактором, который предопределил такие результаты, было применение терапии иринотеканом в анамнезе в адьювантном режиме. При прямом сравнении с оксалиплатином при метастатическом раке толстой кишки было показано, что сам по себе иринотекан в основном эквивалентен оксалиплатину (при добавлении к 5-ФУ) [27]. Несмотря на это, в четырех рандомизированных исследованиях по применению иринотекана в адьювантном режиме у пациентов со II и III стадией рака толстой кишки не было продемонстрировано преимуществ: улучшение частоты ответов и ОВ при метастатическом раке вовсе не означает эффективность того же лечения в адьювантном режиме [28-30]. К настоящему времени причины неэффективности иринотекана остаются неизвестными, однако, важно понимать, что даже получение вдвое большей частоты ответов на лечение при применении оксалиплатина сопровождалось лишь очень умеренным улучшением БВ (HR от 0,78 до 0,8) и ОВ (HR от 0,8 до 0,85) в исследованиях MOSAIC и NSABP C-07 соответственно [18,20].

Отсутствие преимуществ у моноклональных антител в адьювантной терапии: в чем мы ошиблись?

Первым биологическим препаратом, который не показал свою эффективность в адьювантных условиях, был бевацизумаб. В экспериментах на мышных моделях метастазов (введение в хвостовую вену), проведенных в 1990 гг., было продемонстрировано выраженное ингибирование метастазов за счет истощения фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что гипотетически могло свидетельствовать о возможности в том числе и адьювантного применения этого препарата у человека [31]. Имеются веские документальные подтверждения, что бевацизумаб обеспечивал улучшение выживаемости без прогрессирования и ОВ в нескольких исследованиях у пациентов с метастатическим колоректальным раком, при этом в ключевом рандомизированном исследовании было продемон-

стрировано впечатляющее снижение риска летального исхода при применении бевацизумаба (HR 0,66) [32]. В связи с этим авторы возлагали большие надежды на успех применения бевацизумаба в адьювантных условиях.

Первым опубликованным исследованием по применению бевацизумаба в адьювантном режиме было исследование NSABP C-08 [22]. В это исследование по рандомизированному принципу включено 2710 пациентов со II и III стадией колоректального рака после хирургического лечения, которым назначали стандартный 6-месячный курс FOLFOX или FOLFOX+бевацизумаб в дозе 5 мг/кг через неделю с последующим назначением монотерапии бевацизумабом в течение 6 месяцев. Набор больных в это исследование был произведен очень быстро, что отражает энтузиазм к применению нового препарата в этих условиях. Однако результаты были разочаровывающими: первичные конечные точки — 3-летняя БВ при применении бевацизумаба статистически значимо не увеличилась (ОР 0,87, $p=0,08$), хотя наблюдалось улучшение БВ через один год, что может свидетельствовать о том, что биологических эффект бевацизумаба не обеспечивает излечения или о том, что рецидив выявлялся позже в связи с более поздним проведением обследования в группе пациентов, получавших бевацизумаб (т.е., медиана до первого обследования была меньше в контрольной группе). В европейском исследовании AVANT (авастин в адьювантном режиме) с участием 3451 пациентов, которое проводилось по тому же дизайну, что и исследование NSABP C-07, но включало третью группу, где назначался капецитабин/оксалиплатин/бевацизумаб, были получены сходные негативные результаты. В этом исследовании также были выявлены транзитные преимущества в течение первого года [23]. В отличие от исследования NSABP C-08 в исследовании AVANT была продемонстрирована статистически незначимая тенденция к уменьшению выживаемости у пациентов в обеих группах, где применялся бевацизумаб, по сравнению с применением только режима FOLFOX. Ни в одном из исследований полученные результаты не были связаны с повышением токсичности лечения вследствие применения бевацизумаба.

В чем же мы ошиблись с бевацизумабом? Возник вопрос о научной обоснованности (относительно) краткосрочного ингибирования VEGF. Принято считать, что концепция адьювантной химиотерапии заключается в уничтожении опухолевых клеток, но мы не знаем, обладает ли бевацизумаб таким эффектом. Если придерживаться гипотезы о статическом эффекте в отношении ингибирования VEGF, тогда в идеале бевацизумаб должен применяться в течение длительного периода времени. При этом решение об окончании терапии может потенциально в любое время грозить рецидивом. Мы никогда не знаем, позволяет ли длительное использование бевацизумаба добиться преимуществ. На некоторых экспериментальных моделях было показано, что бевацизумаб работает при метастатических опухолях за счет нормализации аберрантной опухолевой неоваскулярной сети [34]. Этот механизм предположительно не будет работать и давать преимущества при опухолевых метастазах. В настоящее время неизвестно, будут ли продолжены дальнейшие исследования по бевацизумабу (или по другим стратегиям, направленным на VEGF).

Антитела, которые предотвращают связывание лигандов

с рецептором эпидермального фактора роста (EGFR) — это еще один класс препаратов, который был недавно изучен для применения в адьювантных условиях. Как цетуксимаб, так и панитумумаб показали высокую активность в подгруппах пациентов с метастатическим заболеванием [35]. По данным анализа, который включал пациентов с диким типом KRAS в опухолях, для обоих антител было показано увеличение частоты ответов на лечение приблизительно на 10% при добавлении к режимам FOLFOX или FOLFIRI (5-ФУ/лейковорин/иринотекан). Такое увеличение частоты ответов на лечение и сходный ответ на монотерапию по сравнению с ответом на 5-ФУ могут свидетельствовать, что антитела к EGFR усиливают процессы разрушения опухолевых клеток, и это делает препараты привлекательными для применения в условиях адьювантной терапии. С учетом этих данных Центральной северной группой по лечению рака (NCCTG) было спланировано исследование N0147, которое было проведено многочисленными объединенными группами исследователей США и Канады. Дизайн исследования N0147 подвергся нескольким изменениям до того, как был принят итоговый протокол, описывающий назначение режима FOLFOX с цетуксимабом или без него у пациентов с колоректальным раком III стадии после хирургической резекции [36,38]. Представляющая интерес подгруппа пациентов, в которую по рандомизированному принципу больные были распределены для получения режима FOLFIRI с цетуксимабом или без него, была исключена из исследования, когда стало ясно, что иринотекан не эффективен при добавлении к 5-ФУ в этих условиях [38]. В течение исследования N0147 появились данные по KRAS, и в исследование было внесено дополнение, согласно которому в него стали включать только пациентов с диким типом KRAS в опухолях. Итоговый объем выборки составил 1864 пациента с диким типом KRAS. Очевидной стала одна проблема, связанная с токсичностью. Явная угроза безопасности была выявлена у пациентов старше 70 лет, у которых имела место высокая частота досрочного окончания участия в исследовании в связи с токсическими эффектами, что привело к внесению другого изменения в протокол исследования. Однако, несмотря на все внесенные поправки, результаты исследования N0147 оказались разочаровывающими. Даже у пациентов с диким типом KRAS, которые получали цетуксимаб, не было выявлено преимуществ по БВ (HR 1,2; P — статистически незначимо) [36]. Кроме того, у пациентов с мутацией KRAS было выявлено негативное влияние терапии [37]. У пациентов старше 70 лет HR составило 1,79 ($P=0,03$) со статистически значимым преимуществом в группе, где применялся только режим FOLFOX [36].

Почему цетуксимаб оказался неэффективным? В этом случае отрицательному результату могли способствовать непредвиденные токсические эффекты, которые потребовали укорочения терапии. Однако, как и для иринотекана, точные причины неудач лечения не известны. А может рост метастазов вовсе не зависит от лигандов EGFR? Могут ли опухоли на ранних стадиях иметь биологические отличия и в меньшей степени зависеть от сигнального пути EGFR?

Любопытно, но данные исследования N0147 свидетельствуют о том, что цетуксимаб может помочь добиться преимуществ у пациентов, прекративших терапию на основе иринотекана, однако, интерпретация этих данных затруднена в связи с маленьким объемом выборки [38].

На докладе, представленном на ASCO-GI симпозиуме в 2011 г., исследователи N0147 продемонстрировали выраженную тенденцию к преимуществам в группе FOLFIRI (HR для трехлетней БВ 0,4, $p<0,05$; HR для трехлетней ОВ 0,3, $p=0,08$) [38]. Учитывая общие данные по иринотекану, пока остается не ясным, будут ли проводиться дополнительные крупные исследования.

Современные исследования по адьювантной терапии

Потребность в эффективной адьювантной терапии колоректального рака сохраняется. Принципы изучения препаратов до конца неясны. Правильно ли использовать препараты, показавшие эффективность при метастатических формах? Ведь патогенез при микрометастазах может быть другим. Кроме того, существует проблема — отсутствие новых молекул, обладающих явной эффективностью при метастатической форме заболевания. Последним таким препаратом был панитумумаб, одобренный FDA в 2006 г.

В связи с отсутствием препаратов, которые можно было бы протестировать в адьювантных условиях, возникли вопросы, связанные с продолжительностью терапии. В конце 1980-х гг. и в начале 1990-х гг. в исследовании INT-0089 была продемонстрирована не меньшая эффективность адьювантной химиотерапии 5-ФУ/ЛВ в течение 6 месяцев и терапии 5-ФУ/левомизолом в течение 12 месяцев [12]. Кроме того, в исследовании GERCOR, было показано, что при назначении режима ЛВ5ФУ2 в течение 6 и 9 месяцев можно добиться сравнимых результатов [13]. Таким образом, стандартной стала терапия длительностью 6 месяцев. Учитывая кумулятивный токсический эффект оксалиплатина в отношении нейропатии, которая может сохраняться у пациентов в течение многих лет после адьювантной химиотерапии [18], вопрос о необходимости продолжительности адьювантной терапии приобретает важное значение. Более того, в одном небольшом исследовании, проведенном Шау и соавт., была продемонстрирована не меньшая эффективность режима с длительной внутривенной инфузией 5-ФУ в течение 3 месяцев по сравнению с режимом клиники Мейо (5-ФУ/ЛВ) для адьювантной терапии у пациентов со II-III стадией колоректального рака [39]. Для решения проблемы выбора длительности адьювантной химиотерапии было запущено как минимум 5 рандомизированных исследований, задачей которых было установить не меньшую эффективность комбинированной терапии фторпиримидином/оксалиплатином в течение 3 месяцев по сравнению с 6 месяцами. Планируемое количество пациентов в этих протоколах составляет от 1000 до 9500. Исследователи пришли к соглашению обобщить данные по всем пациентам с III стадией заболевания, включенным в эти исследования, и доказать не меньшую эффективность «короткой» терапии по сравнению с длительной (дизайн noninferiority). Так был спланирован проспективный комбинированный анализ «Международная оценка длительности адьювантной химиотерапии» (IDEA). Эффективность будет доказана, если при сравнении ОВ между группами Эффективность будет доказана, если двухсторонний тест для HR при сравнении терапии длительностью 3 и 6 месяцев будет ниже 1,10, что проявится в различии в БВ приблизительно на 1,5%.

Вопросы, связанные с дополнительной терапией

Эпидемиологические научные исследования показали, что диета и другие составляющие образа жизни влияют на риск развития колоректального рака [40]. Ожирение, употребление жареного мяса, западный образ питания, употребление алкоголя и курение влияют на риск развития колоректального рака. И наоборот, физическая активность, употребление кальция, витамина D, заместительной терапии эстрогенами в постменопаузе, прием аспирина, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и, возможно, фалатов, снижает риск развития колоректального рака. В настоящий момент остается неизвестным, влияют ли эти факторы на исходы у пациентов с уже установленным диагнозом колоректального рака. Недавно появились данные по факторам, которые могут влиять на снижение риска рецидивов и смерти у выживших пациентов с колоректальным раком.

Факторы, влияющие на энергетический баланс, и исходы колоректального рака

В многочисленных проспективных когортных исследованиях было протестировано влияние физической активности до и после установления диагноза колоректального рака и изменений физической активности до и после установления диагноза [41-45]. Haydon и соавт. сообщили, что физическая активность до установления диагноза ассоциировалась с улучшением БВ на 51% у пациентов со стадией II и III колоректального рака [46]. Физическая активность до установления диагноза не оказывала влияния на смертность, специфически связанную с колоректальным раком, у женщин с диагнозом I-III стадии, которые принимали участие в исследовании Nurse's Health Study (Оценка состояния здоровья медсестер), однако, физическая активность после установления диагноза улучшала исходы. По сравнению с женщинами, у которых физическая активность была менее 3 метаболических эквивалентов (MET) — часов в неделю (т.е., которые считались довольно неактивными), пациентки, у которых уровень физической активности составлял 18 MET-часов в неделю (т.е., эквивалентное одному часу ходьбы со средней скоростью в день минимум 6 дней в неделю), скорректированное HR для летальности, специфически связанной с колоректальным раком, составило 0,39 (95% ДИ, 0,18-0,82), а скорректированное HR для общей летальности составило 0,43 (95% ДИ, 0,25-0,74) [41]. Более того, у женщин, которые увеличили свою активность после установления диагноза, HR для смерти от колоректального рака составило 0,48 (95% ДИ 0,24-0,97), а HR для смерти от любых причин составило 0,51 (95% ДИ 0,30-0,85) по сравнению с пациентками, которые не изменили свою физическую активность. Сходные результаты были выявлены в когорте врачей мужского пола, которые участвовали в исследовании Health Professionals Follow-up Study (Наблюдение за состоянием здоровья врачей) [44]. Эти результаты в дальнейшем были подтверждены данными проспективного когортного исследования Национального института рака (Исследование группы В по раку и лейкозу [GALGB] 89803) [42]. Среди 832 пациентов с III стадией колоректального рака, у которых не было рецидивов приблизительно через 6 месяцев после адъювантной химиотерапии, физическая активность после установления диагноза улучшала БВ приблизительно на 50% дополнительно к

эффекту оперативного лечения и адъювантной химиотерапии. Кроме того, недавно было установлено, что в когорте из Австралии физическая активность после установления диагноза снижала общую летальность приблизительно на 25% у >1800 выживших пациентов со стадией I-III колоректального рака [45]. Эти данные стали основой для многонационального исследования, проведенного в Канаде и в Австралии, «Здоровье кишечника и пожизненное изменение физической активности» (CHALLENGE), которое было спланировано для определения влияния трехлетней структурированной физической активности под контролем специалистов на исходы заболевания у 92 выживших пациентов со стадией II и III колоректального рака, завершивших адъювантную химиотерапию в течение предыдущих 2-6 месяцев [47]. Недавно в это исследование был открыт набор испытуемых.

Хотя сначала считалось, что больные колоректальным раком с высокой физической активностью имеют более низкий индекс массы тела и что физические упражнения снижают массу тела, в большинстве исследований, изучавших ожирение и выживаемость у больных колоректальным раком, была показана очень умеренная взаимосвязь или ее отсутствие с этим показателем [48]. Только в одном исследовании сообщалось о влиянии изменения веса на исходы у выживших больных колоректальным раком. Пациенты, включенные в исследование GALGB 89803, регистрировали свой вес в процессе химиотерапии и приблизительно в течение 6 месяцев после завершения химиотерапии. Согласно полученным результатам изменение индекса массы тела не коррелировало с БВ или с ОБ [49].

Хотя взаимосвязь с развитием колоректального рака найдена для многих компонентов диеты, только в одном крупном проспективном когортном исследовании была изучена связь питания и исходов у выживших больных раком толстой кишки [50]. В исследовании CALGB 89803 участники заполняли опросник по частоте употребления различных пищевых продуктов в течение адъювантной химиотерапии и 6 месяцев после ее завершения. На основании этих данных было определено два основных вида диеты: диета, характеризующая осторожный подход к выбору питания (потребление фруктов, овощей, птицы и рыбы), и западный тип питания (потребление мяса, жирной пищи, очищенных зерновых продуктов и сладостей). Для пациентов был установлен относительный уровень употребления продуктов из обоих типов диет. У пациентов на западной диете уровень потребления мяса, жировой пищи, очищенных зерновых продуктов и сладостей). Для пациентов был установлен относительный уровень употребления продуктов из обоих типов диет. У пациентов на западной диете уровень потребления мяса, жировой пищи, очищенных зерновых продуктов и сладостей). Для пациентов был установлен относительный уровень употребления продуктов из обоих типов диет. У пациентов на западной диете уровень потребления мяса, жировой пищи, очищенных зерновых продуктов и сладостей).

Витамин D и исходы колоректального рака

Помимо исследований факторов, влияющих на энергетический баланс, появились работы по изучению эффектов аспирина, НПВП и витамина D. В проспективных когортных исследованиях было продемонстрировано, что аспирин и НПВП снижают риск развития колоректального рака, а в нескольких рандомизированных исследованиях было показано, что эти препараты снижают число в последующем возникающих полипов у пациентов с адено-

матозными полипами в анамнезе [51-54]. В первых исследованиях авторы продемонстрировали благоприятное влияние этих препаратов у больных раком толстой кишки [55]. В когорте пациентов с III стадией колоректального рака из исследования CALGB 89803 регулярный прием аспирина (что определяется как постоянное использование аспирина в процессе адъювантной химиотерапии и в течение 6 месяцев после ее завершения) сопровождался статистически значимым улучшением БВ на 54% по сравнению с пациентами, которые регулярно аспирин не использовали ($p < 0,001$) [55].

Аналогичным образом у пациентов с I-III стадией колоректального рака в исследовании Nurse's Health Study и в исследовании Health Professional Follow-up Study у пациентов, регулярно принимавших аспирин, было выявлено небольшое, но статистически значимое снижение летальности, связанной с колоректальным раком, по сравнению с пациентами, которые аспирин не принимали (HR 0,72; 95% ДИ 0,54-0,97, $p = 0,03$) [56].

Все больше научных доказательств свидетельствует в пользу взаимосвязи между витамином D и развитием колоректального рака. В метаанализе 5 эпидемиологических исследований было выявлено снижение риска колоректального рака на 51% у пациентов с высокими уровнями 25 (ОН) D в плазме по сравнению с пациентами с наименьшими ($p < 0,0001$) [58]. В двух недавних анализах, проведенных Ng и соавт., с использованием групп больных из исследования по состоянию здоровья медсестер и исследования по наблюдению за состоянием здоровья врачей, было показано, что как высокие сывороточные уровни витамина D связаны с уменьшением опухоли-специфической летальности, снижением общей летальности и снижением одновременно двух этих показателей [59,60].

Заключение

Адъювантная терапия заняла важное место в лечении больных колоректальным раком III стадии. Пятилетняя выживаемость повысилась с 50% при проведении только хирургического лечения (до 1990 г.) до >70% при проведении адъювантной химиотерапии фторпиримидинами в комбинации с оксалиплатином после хирургического лечения (с 2003 г.). Однако, несмотря на этот прогресс, мы столкнулись и со многими разочарованиями. Так, пришлось признать, что три из четырех классов препаратов, одобренных с 1995 г. для лечения метастатического колоректального рака, не влияют на вероятность излечения у пациентов со II и III стадией. Опыт этих исследований должен научить нас в будущем избегать высоко затратных неудачных попыток. Кроме того, мы должны понимать, что у пациентов течение заболевания может быть разным. Необходимо избирательно подходить к изучению препаратов в отдельных группах больных. Стоит ли проводить исследования адъювантных режимов препаратов, показавших скромные преимущества в отношении выживаемости при метастатических формах? Наверное, такое изучение представляется нецелесообразным. Во избежание токсичности следует проводить поиск молекул, эффективных в моноржиме в адъювантной терапии. Наконец, помимо стандартного лекарственного лечения важное значение имеет оценка роли питания у больных колоректальным раком.

Литература

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127:2893-2917.
2. Chou JF, Row D, Gonen M, et al. Clinical and pathologic factors that predict lymph node yield from surgical specimens in colorectal cancer: a population-based study. *Cancer*. 2010;116:2560-2570.

3. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:1471-1474.
4. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med*. 1990;322:352-358.
5. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med*. 1995;122:321-326.
6. Heidelberger C, Chaudhuri NK, Dameberg P, et al. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature*. 1957;179:663-666.
7. Moertel CG. Chemotherapy of gastrointestinal cancer. *N Engl J Med*. 1978;299:1049-1052.
8. Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Chalmers TC. Adjuvant therapy of colorectal cancer. Why we still don't know. *JAMA*. 1988;259:3571-3578.
9. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet*. 1995;345:939-944.
10. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15:246-250.
11. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol*. 1999;17:3553-3559.
12. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol*. 2005;23:8671-8678.
13. Andre T, Colin P, Louvet C, et al. Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol*. 2003;21:2896-2903.
14. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol*. 2009;27:872-877.
15. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:2696-2704.
16. Lembersky BC, Wiewand HS, Petrelli NJ, et al. Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol*. 2006;24:2059-2064.
17. Sargent DJ, Wiewand HS, Haller DG, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol*. 2005;23:8664-8670.
18. Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009;27:3109-3116.
19. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:1465-1471.
20. Kuebler JP, Wiewand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol*. 2007;25:2198-2204.
21. Land SR, Kopeck J, Cecchini RS, et al. Neurotoxicity from oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: NSABP C-07. *J Clin Oncol*. 2007;25:2205-2211.
22. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol*. 2011;29:11-16.
23. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med*. 2001;345:1091-1097.
24. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, et al. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:4085-4091.
25. Jackson McCleary NA, Meyerhardt J, Green E, et al. Impact of older age on the efficacy of newer adjuvant therapies in 12,500 patients (pts) with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. *J Clin Oncol*. 2009;27:15s (suppl); abstr 4010.
26. Tournigand C, Andre T, Bachet J, et al. FOLFOX4 as adjuvant therapy in elderly patients (pts) with colon cancer (CC): subgroup analysis of the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:15s (suppl); abstr 3522.
27. Lucas AS, O'Neil BH, Goldberg RM. A decade of advances in cytotoxic chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2011;10:238-244.
28. Papadimitriou CA, Papakostas P, Karina M, et al. A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with irinotecan, leucovorin and fluorouracil versus leucovorin and fluorouracil for stage II and III colon cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study. *BMC Med*. 2011;9:10.
29. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol*. 2007;25:3456-3461.
30. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol*. 2009;27:3117-3125.

31. Warren RS, Yuan H, Matli MR, et al. Regulation by vascular endothelial growth factor of human colon cancer tumorigenesis in a mouse model of experimental liver metastasis. *J Clin Invest*. 1995;95:1789-1797.
32. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:2335-2342.
33. De Gramont A, Van Cutsem E, Tabernero J, et al. AVANT: Results from a randomized, three-arm multinational phase III study to investigate bevacizumab with either XELOX or FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone as adjuvant treatment for colon cancer. *J Clin Oncol*. 2011; (suppl); abstr 362.
34. Carmeliet P, Jain RK. Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10:417-427.
35. Stein S, Cohen DJ, Hochster HS. Treatment paradigms with epidermal growth factor receptor-targeted therapies in colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2010; 9 Suppl 1: S44-S50.
36. Alberts SR, Sargent DJ, Smyrk TC, et al. Adjuvant mFOLFOX6 with or without cetuximab (Cet) in KRAS wild-type (WT) patients (pts) with resected stage III colon cancer (CC): results from NCCTG Intergroup Phase III Trial N0147. *J Clin Oncol*. 2010;28:18s (suppl); abstr CRA3507.
37. Goldberg RM, Sargent DJ, Thibodeau SN, et al. Adjuvant mFOLFOX6 plus or minus cetuximab (Cet) in patients (pts) with KRAS mutant (m) resected stage III colon cancer (CC): NCCTG Intergroup Phase III Trial N0147. *J Clin Oncol*. 2010;28:15s (suppl); abstr 3508.
38. Huang J, Sargent DJ, Mahoney MR, et al. Adjuvant FOLFIRI with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer: NCCTG Intergroup phase III trial N0147. *J Clin Oncol*. 2011; (suppl); abstr 363.
39. Chau I, Norman AR, Cunningham D, et al. A randomised comparison between 6 months of bolus fluorouracil/leucovorin and 12 weeks of protracted venous infusion fluorouracil as adjuvant treatment in colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2005;16:549-557.
40. Wei EK, Giovannucci E, Wu K, et al. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *Int J Cancer*. 2004;108:433-442.
41. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol*. 2006;24:3527-3534.
42. Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, et al. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Clin Oncol*. 2006;24:3535-3541.
43. Haydon AM, Macinnis R, English D, et al. Effect of physical activity and body size on survival after diagnosis with colorectal cancer. *Gut*. 2006; 55:62-67.
44. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Ogino S, et al. Physical activity and male colorectal cancer survival. *Arch Intern Med*. 2009;169:2102-2108.
45. Baade PD, Meng X, Youl PH, et al. The impact of body mass index and physical activity on mortality among patients with colorectal cancer in Queensland, Australia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20:1410-1420.
46. Haydon AM, Macinnis RJ, English DR, et al. Physical activity, insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding protein 3, and survival from colorectal cancer. *Gut*. 2006;55:689-694.
47. Courneya KS, Booth CM, Gill S, et al. The Colon Health and Life-Long Exercise Change trial: a randomized trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Curr Oncol*. 2008;15:271-278.
48. Meyerhardt JA, Ma J, Courneya KS. Energetics in colorectal and prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:4066-4073.
49. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Impact of body mass index and weight change after treatment on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from Cancer and Leukemia Group B 89803. *J Clin Oncol*. 2008;26:4109-4115.
50. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. *JAMA*. 2007;298:754-764.
51. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med*. 2003;348:891-899.
52. Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, et al. A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology*. 2006;131:1674-1682.
53. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med*. 2006;355:873-884.
54. Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, et al. Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer. *JAMA*. 2005;294:914-923.
55. Fuchs C, Meyerhardt JA, Heseltine DL, et al. Influence of regular aspirin use on survival for patients with stage III colon cancer: findings from Intergroup trial CALGB 89803. *J Clin Oncol*. 2005;23: (suppl); abstr 3530.
56. Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin use and survival after diagnosis of colorectal cancer. *JAMA*. 2009;302:649-659.
57. Kerr DJ, Dunn JA, Langman MJ, et al. VICTOR: a phase III placebo-controlled trial of rofecoxib in colorectal cancer patients following surgical resection. *J Clin Oncol*. 2008;26: (suppl); abstr 4038.
58. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2007;32:210-216.
59. Ng K, Meyerhardt JA, Wu K, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and survival in patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26: 2984-2991.
60. Ng K, Wolpin BM, Meyerhardt JA, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and survival in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2009;101:916-923.
61. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:2343-2351.

Головной офис:
119021 Москва,
ул. Тимура Фрунзе, 16/3,
офис 316-318,
тел/факс (499) 245 50 78
e-mail: info@russco.org

R U S S C O

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ



♦ МОСКВА

председатель – **Возный Эдуард Кузьмич**
д.м.н., профессор, действительный член Академии медико-технических наук, член Российского общества медицинских онкологов, член ESMO, ASCO, Российского общества медицинских радиологов



♦ САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

председатель – **Орлова Рашида Вахидовна**
руководитель отделения химиотерапии СПбКОД, профессор кафедры онкологии Санкт-Петербургской медицинской академии послепломного образования, главный онколог Специализированного онкологического центра при КБ № 122 им. Л.Г. Соколова



♦ АРХАНГЕЛЬСК

председатель – **Бурдаева Ольга Николаевна**
заведующая химиотерапевтическим отделением ГБУ АО Архангельского клинического онкологического диспансера, врач высшей категории



♦ АСТРАХАНЬ

председатель – **Шабеева Марина Михайловна**
онколог высшей категории, к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии АГМА



♦ ВЛАДИВОСТОК

председатель – **Гурина Людмила Ивановна**
д.м.н., заместитель главного врача Приморского онкологического диспансера, Заслуженный врач РФ



♦ ВОЛГОГРАД

председатель – **Шевелева Людмила Петровна**
заведующая химиотерапевтическим отделением ГБУЗ «ВОКОД №1», врач высшей категории



♦ ВОЛОГДА

председатель – **Усова Людмила Леонидовна**
заведующая отделением химиотерапии Вологодского областного онкологического диспансера, к.м.н.



♦ ВОРОНЕЖ

председатель – **Потапов Юрий Николаевич**
профессор кафедры онкологии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко, заведующий отделением химиотерапии Воронежского областного клинического онкологического диспансера



♦ ГРОЗНЫЙ

председатель – **Хамидов Мурат Мовляевич**
заведующий отделением химиотерапии №2 ГУ «Республиканский Онкологический Диспансер» ЧР РФ



♦ ЕКАТЕРИНБУРГ

председатель – **Емельянов Дмитрий Евгеньевич**
заместитель директора по лечебной работе, к.м.н.



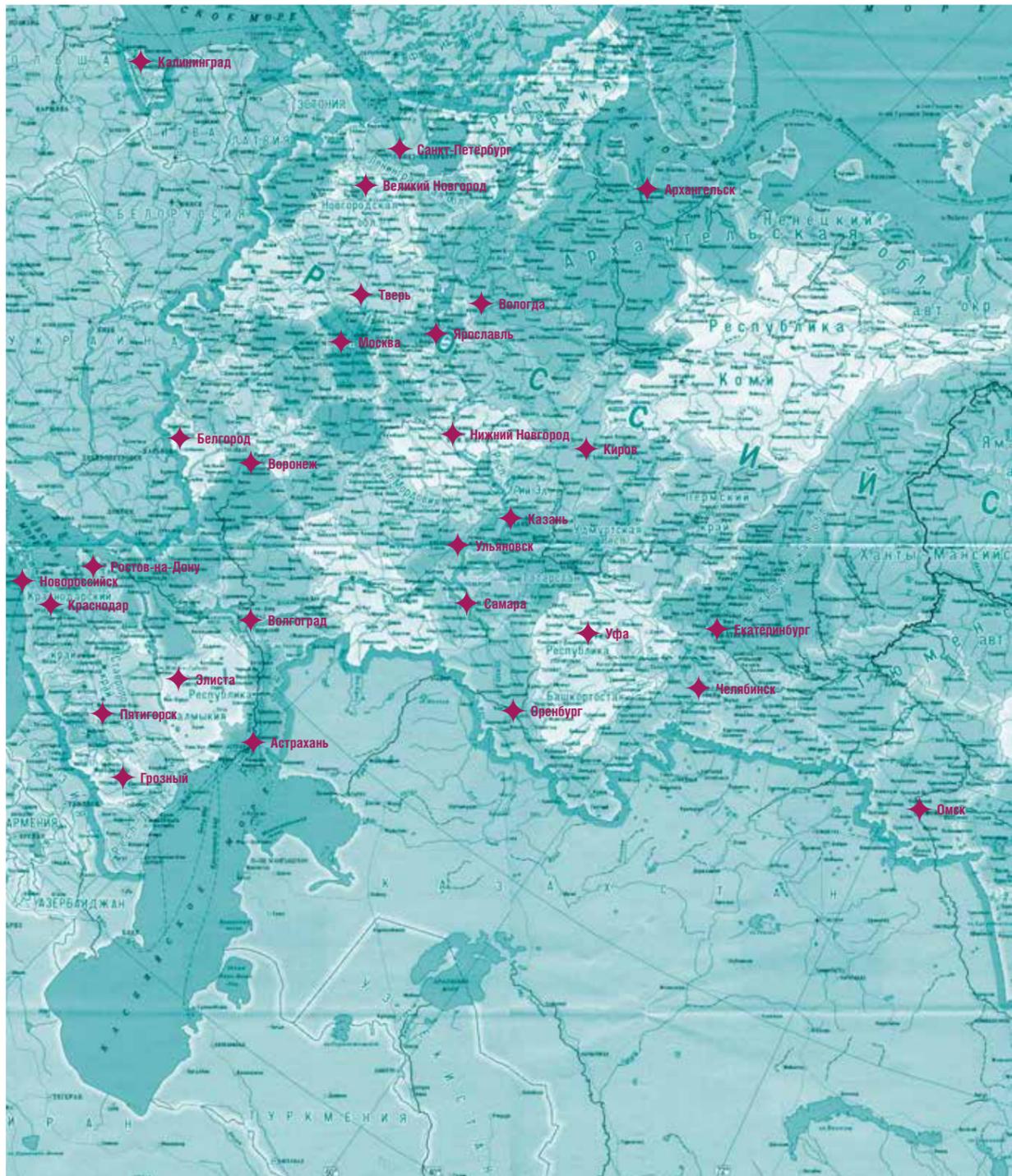
♦ КАЗАНЬ

председатель – **Хасанова Альфия Ирековна**
врач-онколог отделения химиотерапии №1 Республиканского онкологического клинического диспансера РТ, аспирант кафедры онкологии и хирургии КГМА



♦ КАЛИНИНГРАД

председатель – **Ермаков Александр Евгеньевич**
заведующий отделением химиотерапии Калининградской областной клинической больницы, врач-онколог высшей категории



♦ КРАСНОДАР

председатель – **Давиденко Ирина Сергеевна**
заведующая отделением химиотерапии №2, к.м.н., врач-онколог высшей квалификационной категории



♦ НОВОРОССИЙСК

председатель – **Леонов Михаил Генрихович**
главный онколог ГУЗ мэрии Новосибирска, д.м.н., профессор, главный онколог управления здравоохранения г. Новороссийска, президент НКО «Фонд помощи онкологическим больным», д.м.н.



♦ НОВОСИБИРСК

председатель – **Сидоров Сергей Васильевич**
главный онколог ГУЗ мэрии Новосибирска, д.м.н., профессор, заведующий маммологическим отделением МБУЗ «Городская клиническая больница № 1», заведующий кафедрой хирургических болезней медицинского факультета Новосибирского государственного университета



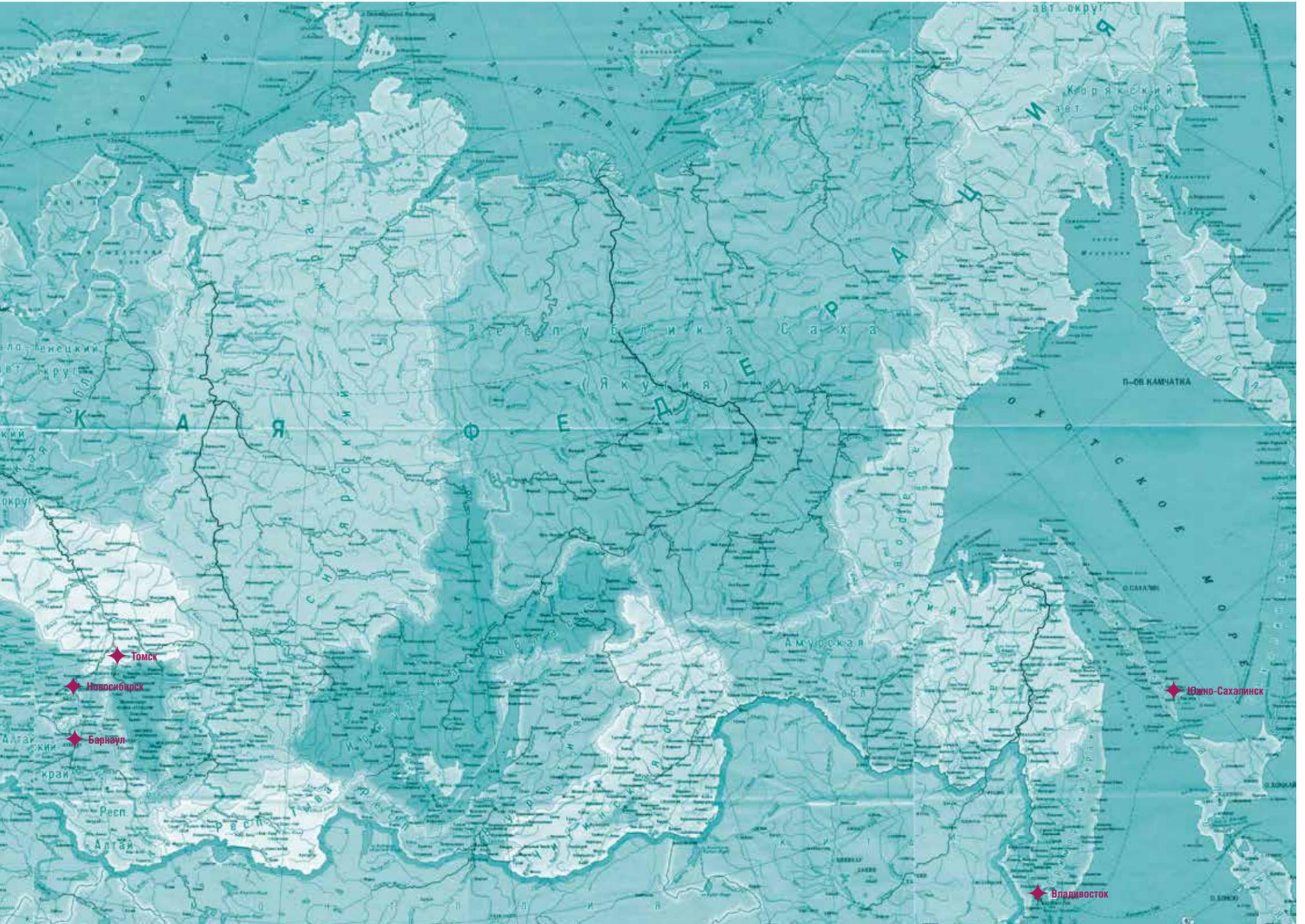
♦ ОМСК

председатель – **Стаценко Галина Борисовна**
заместитель главного врача по клиничко-экспертной работе, врач высшей квалификационной категории по организации здравоохранения и общественному здоровью

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОТДЕЛЕНИЯ Общества онкологов-химиотерапевтов

Как создать и зарегистрировать
региональное отделение –
см. сайт

www.rosoncweb.ru



♦ ПЯТИГОРСК

председатель – **Владимиров Владимир Иванович**
д.м.н., врач-химиотерапевт ГБУ СК
«Пятигорский онкологический диспансер»



♦ УФА

председатель – **Сакаева Дина Дамировна**
д.м.н., заместитель главного врача по химиотерапии ГУЗ «Башкирский республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РБ», профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии БГМУ «Башкирский государственный медицинский университет»



♦ САМАРА

председатель – **Копп Михаил Валерьевич**
руководитель отделения химиотерапии №1 Самарского областного клинического онкологического диспансера, профессор



♦ ЧЕЛЯБИНСК

председатель – **Гладков Олег Александрович**
д.м.н., Заслуженный врач РФ, заведующий отделением химиотерапии
ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер»



♦ ТВЕРЬ

председатель – **Гордеева Оксана Андреевна**
врач отделения химиотерапии Тверского областного клинического онкологического диспансера



♦ ЮЖНО-САХАЛИНСК

председатель – **Краснова Марина Евгеньевна**
к.м.н., врач высшей квалификационной категории ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер»



♦ УЛЬЯНОВСК

председатель – **Данилова Людмила Алексеевна**
к.м.н., старший преподаватель кафедры, заведующая отделением химиотерапии
опухолей Областного клинического онкологического диспансера



♦ ЯРОСЛАВЛЬ

председатель – **Чепоров Сергей Валентинович**
к.м.н., врач высшей квалификационной категории, заведующий отделением химиотерапии и дневного стационара
ГУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница»

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ – ОДИН ИЗ ВАРИАНТОВ ВЫБОРА ИЛИ НОВЫЙ СТАНДАРТ ЛЕЧЕНИЯ?



Е.В. АРТАМОНОВА

ведущий научный сотрудник
отделения изучения новых
противоопухолевых лекарств РОНЦ
им. Н.Н.Блохина РАМН, доктор
медицинских наук, Москва

Ежегодно в мире регистрируется более 1235000 новых случаев КРП и более 609000 обусловленных им летальных исходов [1]. В структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований колоректальной рак (КРП) занимает третье ранговое место, что позволяет считать данную патологию очень серьезной медицинской проблемой. Примерно у 25% пациентов в момент установления диагноза уже имеются отдаленные метастазы [2,3]. Кроме того, из числа радикально оперированных больных еще у 40-60% в различные сроки наступают диссеминация процесса, поэтому контингент нуждающихся в проведении современной и адекватной химиотерапии, чрезвычайно велик.

Основой химиотерапии метастатического КРП (мКРП), по-прежнему, являются фторпиримидины, оксалиплатин и иринотекан, которые применяются последовательно или в различных комбинациях, или в монорежимах; показатели 5-летней выживаемости не превышают 7-8% [4].

Grothey A et al. [5] оценили корреляцию между процентом пациентов, получивших в процессе своего лечения все три активных при данной форме заболевания препарата, и медианой общей выживаемости, зарегистрированной в том или ином исследовании. Показано, что последовательное использование всех эффективных цитостатиков и режимов полихимиотерапии на их основе достоверно увеличивает медиану общей выживаемости (ОВ) больных мКРП. Кроме того, достигнутый в последнее десятилетие прогресс связан с интеграцией таргетных агентов — бевацизумаба (Авастин), цетуксимаба (Эрбитукс) и панитумумаба (Вектибикс) — в системную терапию мКРП. Появление таргетных препаратов позволило уверенно перешагнуть психологически важный рубеж медианы ОВ в 20 мес., увеличив ее до 24-28 мес. Активизация хирургической тактики принципиально улучшила результаты лечения больных с резектабельным поражением, однако в отношении пациентов с неоперабельными метастазами существенного прогресса за последние 1-2 года исследований не отмечено. Можно предположить, что дальнейший путь к увеличению продолжительности жизни больных нерезектабельным мКРП во многом связан с оптимизацией лечебной стратегии и более рациональным использованием всех имеющихся в нашем арсенале возможностей.

Каковы же возможные пути оптимизации стратегии лечения мКРП?

В отношении эффективности различных режимов химиотерапии в мировой литературе разногласий нет: считается до-

казанным, что струйные введения 5-фторурацила при мКРП уступают инфузионным [6], а эффективность всех современных комбинированных режимов (FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, XELIRI) при использовании их в первой линии лечения существенно не различается [7, 8, 9, 10, 11, 12].

Исключением является режим FOLFOXIRI, который включает в себя все три активных препарата (иринотекан, оксалиплатин, инфузию 5-фторурацила/лейковорин). Комбинация отличается более высокой эффективностью и токсичностью, поэтому ее целесообразно использовать у отдельных пациентов для перевода в резектабельное состояние [13].

В отличие от эффективности, оптимальная продолжительность химиотерапии первой линии все еще является предметом жарких дискуссий. Так, на сегодняшний день в отношении больных с нерезектабельным метастатическим КРП клиницист может выбрать целых три различных стратегии:

1. Продолжение химиотерапии до прогрессирования или неприемлемой токсичности (независимо от общего числа курсов) — очевидно, что такая тактика сопряжена с серьезной токсичностью и значимым ухудшением качества жизни.
2. Стратегия «stop and go»: проведение какого-то определенного числа курсов (как правило, в течение 3 или 6 мес. непрерывно), затем прекращение терапии (так называемые «химиотерапевтические каникулы») и возобновление лечения после прогрессирования болезни. При этом выбор режима — того же самого, или нового — определяется «свободным» от химиотерапии интервалом времени.
3. «Поддерживающая» терапия (maintenance), при которой после определенного числа курсов активной индукционной комбинированной химиотерапии больные переводятся на менее токсичное «поддерживающее» лечение — как правило, монотерапию фторпиримидинами или таргетным препаратом. Она продолжается либо до прогрессирования болезни, либо в течение фиксированного промежутка времени, после чего вновь возобновляется более активная терапия. Предполагается, что такой подход может увеличить время до прогрессирования болезни, что в целом скажется на увеличении продолжительности жизни больных.

I. Исследования оптимальной продолжительности химиотерапии первой линии.

Подавляющее большинство современных режимов комбинированной химиотерапии не может проводиться непрерывно без серьезной токсичности и следующей за ней существенной модификации схемы, включая редукцию доз цитостатиков, увеличение интервалов между циклами или полную остановку введений. Целью проведения исследований, рассматриваемых в данном разделе, стала оценка возможности прерывания проводимой химиотерапии первой линии без ущерба в эффективности лечения.

В рандомизированном исследовании OPTIMOХ 1 [14], включавшем 620 больных мКРП, сравнили химиотерапию в режиме FOLFOX4

каждые 2 нед. непрерывно до прогрессирования болезни (группа А) и концепцию «поддерживающего» лечения: 6 циклов FOLFOX7, затем 12 циклов без оксалиплатина (инфузия 5-фторурацила/лейковорин), затем вновь возобновление FOLFOX7 (группа В). Дизайн исследования представлен на рисунке 1, результаты — в таблице 1.

Медиана выживаемости без прогрессирования болезни (ВБП), медиана общей выживаемости (ОВ) и частота объективного ответа (ОО) были одинаковыми в сравниваемых группах. Токсичность лечения 3-4 степени чаще регистрировалась в группе непрерывной химиотерапии по сравнению с «поддерживающей». Таким образом, прекращение только оксалиплатина после 6 циклов инициальной ХТ и проведение «поддерживающего» лечения фторпиримидинами не ухудшает выживаемость, позволяя снизить токсичность и улучшить качество жизни больных.

Следующим шагом стала оценка возможности полного прерывания химиотерапии первой линии у больных мКРП. В рандомизированном исследовании OPTIMOХ 2 сравнили стратегию поддерживающей терапии (контрольная группа n=98: лечение аналогично группе В из программы OPTIMOХ 1) и стратегию «химиотерапевтических каникул» или stop and go (экспериментальная группа, n=104: 6 циклов FOLFOX7, прекращение лечения до прогрессирования болезни, последующее возобновление режима FOLFOX7), рисунок 1, таблица 2.

Основной целью исследования стала длительность контроля заболевания, которая была выше в группе «поддержки» (13,1 мес.) по сравнению с прерыванием лечения (9,2 мес., p=0,046). Поддерживающая терапия имела также преимущества по ВБП (8,6 vs 6,6 мес.) и ОВ (23,8 vs 19,5 мес.), частота объективного ответа была одинаковой. Таким образом, полное прекращение терапии после 6 циклов первой линии привело к ухудшению результатов лечения больных мКРП [15]. При обсуждении результатов этих исследований был сделан вывод о том, что полное прекращение ХТ не должно быть запланировано изначально. Без ухудшения показателей выживаемости такая стратегия может быть использована у больных с объективным ответом, нормализацией уровня РЭА к трем месяцам терапии, при этом прекращать само лечение можно не раньше, чем через 6 мес. от его начала [16].

Еще в одном широком рандомизированном исследовании III фазы COIN, включавшем 2445 пациентов, сравнили непрерывную и интермиттирующую терапию мКРП [17] и, кроме того, оценили эффективность добавления цетуксимаба к оксалиплатин-содержащим режимам ХТ. Больные рандомизированы на 3 группы:

А (контрольная) — непрерывная химиотерапия до прогрессирования по схеме XELOX или FOLFOX (по выбору исследователя);

В — непрерывная химиотерапия до прогрессирования по схеме XELOX или FOLFOX + цетуксимаб;

С — прерывистая (интермиттирующая) химиотерапия: режим XELOX или FOLFOX в течение 12 нед., затем наблюдение с оценкой каждые 6 нед., при прогрессировании — возобновление того же режима ХТ.

Основной целью исследования была общая выживаемость. Для

больных, которые начали лечение по протоколу, медиана ОВ в группе А (непрерывная ХТ) составила 19,6 мес., в группе С (прерывистая ХТ) — 18,0 мес., медиана времени до неудачи лечения — 9,2 мес. vs 8,7 мес. соответственно, различия не достоверны. В период с 6 до 9 мес. от начала терапии прогрессирование отмечалось у несколько большей пропорции пациентов интермиттирующей группы по сравнению с непрерывной, в отдаленные сроки показатели выравнивались: 2 года живы без прогрессии 7,7% и 7,6% соответственно. Основные показатели качества жизни были несколько выше в группе С, однако контроль боли через 24 недели терапии достоверно лучше обеспечивался с помощью непрерывного лечения (HR=1,38; p=0.00029). Достаточно неожиданными оказались результаты включения цетуксимаба (группа В), который не улучшил результаты лечения больных мКРП без мутации KRAS [18]. Показатели ОВ практически не различались и составили для химиотерапии (группа А, без мутации n=367) 17,9 мес., для ХТ + цетуксимаб (группа В, без мутации n=362) — только 17,0 мес. (HR=1.04, p=0.67); ВБП оказалась абсолютно одинаковой: 8,6 мес. и 8,6 мес. соответственно. Авторы не рекомендовали добавление цетуксимаба к режиму XELOX у больных мКРП без мутации KRAS, в обсуждении также

отмечалась несколько меньшая медиана ОВ, достигнутая в данном исследовании, по сравнению с другими программами.

Возможность прерывистого назначения иринотекан-содержащего режима оценили в рандомизированном исследовании GISCAD, включавшем 337 больных мКРП. Больные получали либо непрерывную, либо интермиттирующую (2 мес. лечения — 2 мес. перерыв — 2 мес. лечения и т.д.) терапию. Не отмечено существенных различий между группами в ВБП (HR=0.88) и ОВ (HR=1.03) [19].

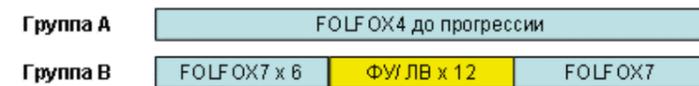
II. Оптимальная продолжительность терапии бевацизумабом.

Неоангиогенез — важнейшее свойство опухоли и один из универсальных механизмов опухолевой прогрессии, а антиангиогенная стратегия занимает важнейшее место в современной таргетной терапии злокачественных новообразований. Бевацизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGF-A), который является одним из наиболее мощных стимуляторов неоангиогенеза и продуцируется на всем протяжении роста и развития опухоли.

Рисунок 1. Дизайн исследований OPTIMOХ 1 и 2

Исследования по определению оптимальной продолжительности 1-ой линии ХТ мКРП

OPTIMOХ 1



OPTIMOХ 2



Таблица 1. Результаты исследования OPTIMOХ 1

Показатель	Группа А FOLFOX4 до прогрессии	Группа В FOLFOX7x6 → LV/5FUx12 → FOLFOX7	p
Эффективность:			
Медиана ВБП мес.	9,0	8,7	NS*
Медиана ОВ мес.	19,3	21,2	NS
Общий ответ %	58,5	59,2	NS
Токсичность (% больных):			
Любая 3-4 степени	54,4%	48,7%	NS
Нейропатия 3 ст.	17,9%	13,3%	0.12

* NS – not significant (не значимо)

Таблица 2. Результаты исследования OPTIMOХ 2

Показатель	Группа 1 FOLFOX7x6 → LV/5FUx12 → FOLFOX7	Группа 2 FOLFOX7x6 → перерыв до прогрессии → FOLFOX7	p
Эффективность:			
Медиана ДКЗ* мес.	9,0	8,7	NS*
Медиана ВБП мес.	19,3	21,2	NS
Медиана ОВ мес.	58,5	59,2	NS
Токсичность (% больных):			
Медиана длительности 2-го этапа ХТ**	54,4%	48,7%	NS
Общий ответ %	17,9%	13,3%	0.12

* ДКЗ – длительность контроля заболевания

** – поддерживающий (гр.1) и свободный от ХТ (гр.2) этапы

В большом числе рандомизированных исследований II-III фазы было показано, что бевацизумаб улучшает результаты химиотерапии и в первой, и во второй линии лечения и характеризуется гибким режимом дозирования, позволяющим удобно встроить препарат как в двухнедельные (FOLFOX, FOLFIRI), так и в трехнедельные (XELOX, XELIRI) режимы. Кроме того, бевацизумаб может эффективно комбинироваться с любым режимом ХТ мКРР: в рандомизированных исследованиях III фазы подтверждено увеличение показателей выживаемости при добавлении препарата к схемам с иринотеканом и оксалиплатином, независимо от применяемого фторпиримидина (струйное или инфузионное введение 5-фторурацила или пероральный капецитабин) [7, 8, 20, 21, 22]. Выигрыш от включения бевацизумаба не зависит от статуса K-RAS и реализуется как у больных без мутации («дикий» тип), так и у пациентов с мутацией [23, 24].

Таким образом, отсутствие каких-либо преимуществ той или иной комбинации и гибкий режим дозирования позволяют называть бевацизумаб универсальным химиотерапевтическим партнером, который может эффективно использоваться с любым режимом химиотерапии мКРР.

II.1. Первая линия ХТ.

Анализ оптимальной продолжительности применения бевацизумаба в 1-й линии ХТ мКРР был проведен в исследовании NO16966, в котором оценива-

лась эффективность режимов FOLFOX/XELOX +/- бевацизумаб [25]. В группе с бевацизумабом прогрессирование непосредственно на терапии зарегистрировано только у 29% пациентов, а большинство больных прекратили лечение досрочно по причинам, не связанным с прогрессированием, причем останавливались не только введения цитостатиков, но и бевацизумаба. Подгрупповой анализ показал, что больные, продолжавшие лечение бевацизумабом до прогрессии, имели достоверные преимущества в выживаемости по сравнению с теми, кто прекратил введение препарата (медиана ВВП 10,4 мес. vs 8,1 мес., HR=0,63; p<0,0001).

II.2. Продолжение бевацизумаба после прогрессии.

Теоретические предположения о целесообразности дальнейшего (после первого прогрессирования) проведения антиангиогенной терапии первоначально были подтверждены в крупных наблюдательных исследованиях. Так, в исследовании BRiTE [26] проанализировали результаты лечения больных, получавших стандартную терапию первой линии в комбинации с бевацизумабом (n=1953). При прогрессировании (n=1445) решение о дальнейшей тактике принималось лечащим врачом. При проведении второй линии лечения без бевацизумаба (n=531) медиана ОВ составила 19,9 мес., при продолжении бевацизумаба со сменой режима ХТ (n=642) медиана ОВ достигла 31,8 мес. (HR=0,48; p<0,001). Схожие данные были получены в иссле-

довании ARIES [27]: медиана ВВП при продолжении бевацизумаба после первого прогрессирования составила 14,1 мес. и была в 2 раза больше, чем при проведении ХТ без него — 7,5 мес. (HR=0,52; p<0,001).

Оба эти исследования были наблюдательными, и вот, наконец, на ASCO 2012 г. были представлены долгожданные результаты рандомизированного исследования III фазы TML, в котором оценили целесообразность продолжения бевацизумаба при мКРР [28]. В исследование включено 820 больных с прогрессированием болезни после первой линии ХТ с бевацизумабом. Основная группа продолжала бевацизумаб со второй линией ХТ, контрольная получала только химиотерапию. Кривые общей выживаемости представлены на рисунке 2.

Рандомизированное исследование подтвердило, что продолжение бевацизумаба после первого прогрессирования, по сравнению с его отменой, привело к достоверному увеличению как общей выживаемости (медиана ОВ 11,2 vs 9,8 мес.; HR=0,81; p=0,0062), так и выживаемости без прогрессирования болезни (медиана ВВП 5,7 vs 4,1 мес.; HR=0,68; p<0,0001).

III. Бевацизумаб в «поддерживающей» терапии мКРР.

III.1. Поддерживающая терапия бевацизумаб + фторпиримидины.

После программ по оценке эффективности препарата 1-й и 2-й линии ХТ мКРР бевацизумаб — как самостоятельно, так и в комбинации с фторпиримидинами — изучался в целой серии исследований по поддерживающей терапии.

В исследовании CONcePT [29] сравнили непрерывную химиотерапию по схеме FOLFOX7 + бевацизумаб и поддерживающую стратегию: 8 курсов FOLFOX7 + бевацизумаб, затем поддерживающая фаза без оксалиплатина — 8 циклов 5-FU/LV + бевацизумаб, затем вновь 8 циклов FOLFOX7 + бевацизумаб. Результаты представлены в таблице 3.

У больных, переведенных на поддерживающую терапию комбинацией 5FU/LV + бевацизумаб, отмечены меньшие проявления токсичности, включая периферическую полинейропатию, и они дольше могли получать лечение. Это привело к достоверному выигрышу в выживаемости по сравнению с непрерывной ХТ (медиана ВВП 12,0 vs 7,3 мес., p=0,044).

Возможность поддерживающей терапии бевацизумабом в комбинации с капецитабином оценили в исследовании NCT00623805 [30]. Контрольная группа получала режим XELOX + бевацизумаб до прогрессирования, большим основной группы после 6 циклов такого же лечения отменяли оксалиплатин и продолжали капецитабин с бевацизумабом. Медиана ВВП составила 8,3 и 9,9 мес. соответственно, данные по ОВ пока не представлены.

III.2. Поддерживающая монотерапия бевацизумабом.

В испанском исследовании MACRO сравнили стратегию непрерывного лечения и перевод на поддерживающую монотерапию бевацизумабом после 6 курсов инициальной терапии [31, 32]. В исследование включено 480 больных, которые были рандомизированы на две группы:

1. XELOX+бевацизумаб каждые 3 нед. до прогрессирования болезни (n=239);
 2. XELOX+бевацизумаб всего 6 циклов, затем поддерживающая терапия бевацизумабом до прогрессирования (n=241).
- Существенных различий между группами по выживаемости

без прогрессирования болезни, общей выживаемости и частоте объективного ответа не отмечено (таблица 4). Таким образом, поддерживающая монотерапия бевацизумабом позволяет сохранить высокое качество жизни и избежать развития тяжелой кумулятивной токсичности без ущерба в эффективности лечения.

При изучении кривых ВВП (рисунок 3) можно отметить, что большая пропорция больных группы поддерживающей терапии прогрессирует начиная с 10-11 мес. от начала всего лечения. При обсуждении результатов исследования MACRO было высказано предположение о целесообразности возобновления комбинированной ХТ не дожидаясь прогрессирования болезни (например, после 6 циклов поддерживающей монотерапии бевацизумабом).

Окончательно вопрос о преимуществах той или иной лечебной стратегии будет решен по результатам нескольких продолжающихся рандомизированных исследований. Например, в программе AIO больные после 6 мес. индукционной оксалиплатин-содержащей химиотерапии рандомизируются на 3 группы:

1. поддерживающая терапия бевацизумаб + фторпиримидины (5FU/LV или капецитабин);
2. поддерживающая терапия одним бевацизумабом;
3. полное прекращение лечения.

Результаты исследования ожидаются [33].

Таким образом, благодаря многочисленным широким рандомизированным исследованиям сегодня мы с уверенностью можем сказать, что активная комбинированная химиотерапия мКРР не должна проводиться непрерывно до прогрессирования болезни. Перерыв (так называемые «химиотерапевтические каникулы») может быть оправданным, однако стратегия «поддерживающей» терапии имеет преимущества перед полным прекращением лечения.

Бевацизумаб доказал свою эффективность в качестве «поддерживающего» препарата и может использоваться либо самостоятельно, либо в комбинации с фторпиримидинами (5-фторурацилом/лейковорином или капецитабином). При прогрессировании болезни целесообразно продолжить бевацизумаб со сменой режима химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-027766.pdf> (GLOBOCAN 2008 (IARC) — Section of Cancer Information (6/3/2011) — p. 13 // Int J Cancer 2010, V 127 (12): p. 2893-2917.
2. Myers M.H., Gloeckler L.A. Cancer patients survival rates. CA 39: 21, 1989.
3. Wingo P.A., Tong T., Bolden S. Cancer statistics. CA 1995; 45:8-30.
4. Weitz J, Koch M, Debus J et al. Colorectal cancer. Lancet 2005; 365: 153-65.
5. Grothey A., Sargent D, Goldberg RM, et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. J Clin Oncol 2004; 22:1209-1214.
6. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors. Meta-Analysis Group In Cancer. J Clin Oncol. 1998;16 (11):3537-41.
7. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study. JCO 2008; 26: 2012-2019.
8. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. Br J Cancer. 2011;105 (1): 58-64.
9. Grothey A. A comparison of XELOX with FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. Nat Clin Pract Oncol. 2009;6 (1):10-1.
10. Tournigand C, André T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol. 2004; 22 (2): 229-37.
11. Jordan K, Kellner O, Kegel T et al. Phase II trial of capecitabine/irinotecan and capecitabine/oxaliplatin in advanced gastrointestinal cancers. Clin Colorectal Cancer. 2004; 4 (1): 46-50.
12. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2004; 22: 23-30.
13. Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. J Clin Oncol. 2007; 25 (13): 1670-6.
14. Tournigand C, Cervantes A, Figer A et al. OPTIMOX1: A randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer — a GERCOR study. JCO 2006; 24: 394-400.
15. Chibaudel B, Maindault-Goebel F, Lledo G et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. JCO 2009; 27: 5727-5733.
16. Perez-Staub N, Chibaudel B, Figer A et al. Who can benefit from chemotherapy holidays after first-line therapy for advanced colorectal cancer? A GERCOR study. J Clin Oncol 2008, 26 (Suppl.): 4037.
17. Adams RA, Meade AM, Seymour MT et al. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. Lancet Oncol. 2011 June 4; 12 (7): 642-653.
18. Maughan TS, Adams RA, Smith CG et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. Lancet. 2011; 377 (9783): 2103-14.
19. Labianca R., Sobrero, A., Isa, L., Cortesi, E., Barni, S., Nicoletta, D. et al. (2011) Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised «GISCAD» trial. Ann Oncol 22: 1236-1242.
20. Kabbinnavar F, Hurwitz HL, Fehrenbacher L et al. Phase II randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2003; 21: 60.
21. Kabbinnavar FF, Schulz J, McCleod M et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. J Clin Oncol 2005; 23: 3697-705.
22. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 350: 2335-42.
23. Rosen O, Yi J, Hurwitz HI et al. Clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2008, 19 (Suppl 6): vi 19, abstract 0-035.
24. Hurwitz HI, Yi J, Ince W et al. The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. Oncologist 2009; 14 (1): 22-28.
25. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC). 2007 GI Cancers Symposium, abstr.238.
26. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: Results from a large observational cohort study (BRiTE). J Clin Oncol 2008; 26: 5326-5334.
27. Cohn AL, Bekaii-Saab T, Bendell JC et al. Clinical outcomes in bevacizumab (BV) — treated patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from ARIES observational cohort study (OCS) and confirmation of BRiTE data on BV beyond progression (BBP). J Clin Oncol 2010; 28 (15 suppl): 3596.
28. Arnold D, Andre T, Bannoun J et al. Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: results of randomized phase III intergroup study. J Clin Oncol 2012, 30 (15 S): abstr. CRA 3503.
29. Grothey A, Hart LL, Rowland KM et al. Intermittent oxaliplatin (oxali) administration and time-to-treatment-failure (TTF) in metastatic colorectal cancer (mCRC): Final results of the phase III CONcePT trial. JCO 2008; 26 (15 suppl): 4010.
30. Yalcin S, Uslu R, Dane F et al. A randomized, multicenter phase III trial of bevacizumab plus capecitabine as maintenance treatment after initial treatment with bevacizumab plus XELOX in previously untreated metastatic colorectal cancer. JCO 2011; 11 (4 suppl): 474.
31. Tabernero J, Aranda E, Gomez A et al. Phase III study of first-line XELOX plus bevacizumab (BEV) for 6 cycles followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent (s/a) BEV as maintenance therapy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): The MACRO Trial (Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors [TTD]). JCO 2010; 28 (15 suppl): 3501.
32. Diaz-Rubio E, Gomaz-Espana A, Massuti B et al. First-Line XELOX Plus Bevacizumab Followed by XELOX Plus Bevacizumab or Single-Agent Bevacizumab as Maintenance Therapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer: The Phase III MACRO. Oncologist 2012, 17: 15-25.
33. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00973609>. Randomized three arm phase III trial on induction treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin- and bevacizumab-based chemotherapy for 24 weeks followed by maintenance treatment with a fluoropyrimidine and bevacizumab vs. bevacizumab alone vs. no maintenance treatment and reinduction in case of progression for first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer.

Публикуется с разрешения автора.

Рисунок 2. Общая выживаемость в исследовании TML

Продолжение бевацизумаба после прогрессии (TML): общая выживаемость

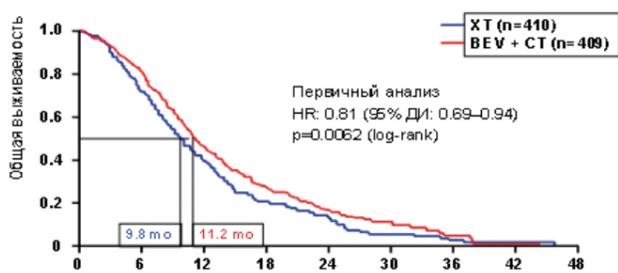


Таблица 3. Результаты исследования CONcePT

Показатель	Группа 1 FOLFOX7 + бевацизумаб до прогрессии	Группа 2 FOLFOX7+ BEV x8 → LV/5FU + BEV x 8 → FOLFOX7+ BEV x8	P
Медиана ВНЛ* мес.	4,2	5,6	0,002
Медиана ВВП мес.	7,3	12,0	0,044

* ВНЛ – время до неудачи лечения

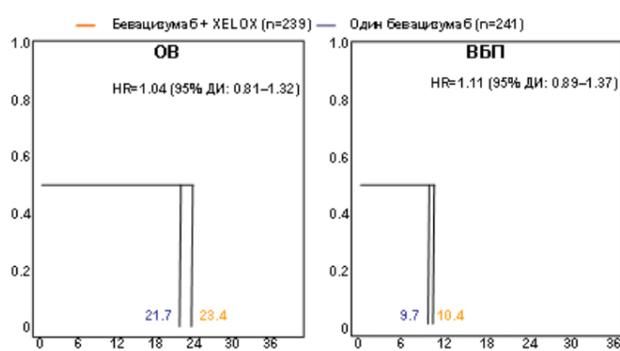
Таблица 4. Результаты исследования MACRO

Показатель	XELOX + BEV до прогрессии	XELOX+ BEV x6 → BEV до прогрессии	HR
Медиана ВВП мес.	10,4	9,7	1,11
Медиана ОВ мес.	23,4	21,7	1,04
ОО %*	47	49	0,89

* – подтвержденный ОО

Рисунок 3. Кривые выживаемости в исследовании MACRO

**Поддерживающая терапия бевацизумабом (MACRO):
Одинаковые показатели выживаемости**



НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Афлиберцепт одобрен для лечения метастатического колоректального рака

3 августа 2012 г. Управление по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA, США) одобрило афлиберцепт (Zaltrap, Залтрап) в комбинации с FOLFIRI (лейковорин, 5-фторурацил, иринотекан) для лечения метастатического колоректального рака.

Афлиберцепт — это рекомбинантный полностью человеческий слитый белок, напоминающий антитело, полученный путем слияния экстрацеллюлярной части рецептора VEGF (в качестве антиген-связывающего фрагмента (Fab) и IgG (в качестве Fc-фрагмента). Афлиберцепт связывает VEGF-A и VEGF-B, а также фактор роста плаценты, что приводит к подавлению ангиогенеза в опухоли. Ранее, в нескольких исследованиях, было показано, что рецептор VEGF гиперэкспрессирован на клетках рака толстой кишки, плотность сосудов в опухоли высокая, и это приводит к увеличению риска метастазирования по сравнению с другими новообразованиями. Следовательно, ингибирование пути VEGF/VEGFR является патогенетически оправданным.

Эффективность и безопасность афлиберцепта были изучены в рандомизированном исследовании III фазы (VELOUR). Больные метастатическим колоректальным раком, которые ранее получали химиотерапию с оксалиплатином или бевацизумаб с последующим прогрессированием, были рандомизированы в группу афлиберцепта (4 мг/кг внутривенно) в комбинации с FOLFIRI (N=612) или группу плацебо в комбинации с FOLFIRI (N=614). Лечение продолжалось до прогрессирования болезни или неприемлемой токсичности. Основной точкой эффективности была выбрана общая выживаемость (рис. 1).

В группе больных, получавших афлиберцепт, медиана об-

щей выживаемости составила 13,5 мес., что было достоверно лучше, чем в группе плацебо — 12,06 мес. [HR, 0,817; 95.34% ДИ, 0,713-0,937; P =0,0032]. Кроме того, афлиберцепт достоверно улучшал показатели выживаемости без прогрессирования по сравнению с плацебо (6,9 мес. vs. 4,7 мес., P<0,0001). Частота ответов составила 19,8% для афлиберцепта и 11,1% для плацебо (P=0,0001), соответственно.

На основании этих данных FDA приняло решение о регистрации препарата. В России препарат проходит одобрение.

Регорафениб одобрен для лечения метастатического колоректального рака

27 сентября 2012 г. новый таргетный препарат Регорафениб (торговое название в США — Stivarga) одобрен Управлением по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) для лечения больных метастатическим колоректальным раком, получавших ранее режимы химиотерапии на основе фторпириимидинов, оксалиплатина, иринотекана или таргетные препараты. В России препарат проходит одобрение.

Регорафениб — пероральный мультикиназный таргетный ингибитор рецепторов VEGF. Кроме того, регорафениб подавляет различные онкогенные и стромальные киназы, в том числе KIT, RET, PDGFR, FGFR и RAF, способствуя, тем самым, прекращению пролиферации злокачественных клеток и влияя на ангиогенез. В процессе доклинических исследований регорафениб проявлял противоопухолевую активность, подавляя рост опухолей на ряде моделей ксенотрансплантатов посредством антиангиогенного и антипролиферативного механизмов.

Основанием для регистрации стали данные, полученные в рандомизированном исследовании III фазы CORRECT. В данном исследовании 760 пациентов с мета-

статическим колоректальным раком, получавших в первой линии с прогрессированием стандартные режимы таргетной или химиотерапии, были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу регорафениба (160 мг, перорально, 3 недели лечения, 1 неделя перерыва) плюс наилучшая поддерживающая терапия (N=505) или в группу плацебо плюс наилучшая поддерживающая терапия (N=255). Основной точкой эффективности была выбрана общая выживаемость. Вторичные критерии включали выживаемость без прогрессирования, частоту ответов, безопасность.

Результаты были представлены в этом году на ASCO-GI в Сан-Франциско. Медиана общей выживаемости была достоверно лучше для регорафениба — 6,4 мес. по сравнению с 5 мес. для плацебо (HR 0.773, 95% ДИ: 0.635, 0.941; P=0.0051). Выживаемость без прогрессирования также была в пользу исследуемого препарата (HR 0.493, 95% ДИ: 0.418, 0.581; P<0.000001). Частота ответов была невысокой: 1,6% и 0,4% соответственно. Однако контроль над болезнью (объективный ответ + стабилизация болезни) чаще достигался в группе с регорафенибом — 44% и реже в группе плацебо — 15% (P<0.000001).

Наиболее частыми побочными эффектами регорафениба (3 степени токсичности и выше) были ладонно-подошвенный синдром (17%), усталость (15%), диарея (8%), гипербилирубинемия (8%) и гипертензия (7%).

Цедираниб в лечении метастатического колоректального рака

Цедираниб (cediranib) является низкомолекулярным ингибитором рецепторов фактора роста эндотелия сосудов 1-3 типов, а также c-Kit. Активность препарата в отношении колоректального рака изучалась в нескольких исследованиях.

Исследование HORIZON II (результаты опубликованы в *JCO October 10, 2012*): цедираниб плюс FOLFOX/CAPOX против плацебо плюс FOLFOX/CAPOX

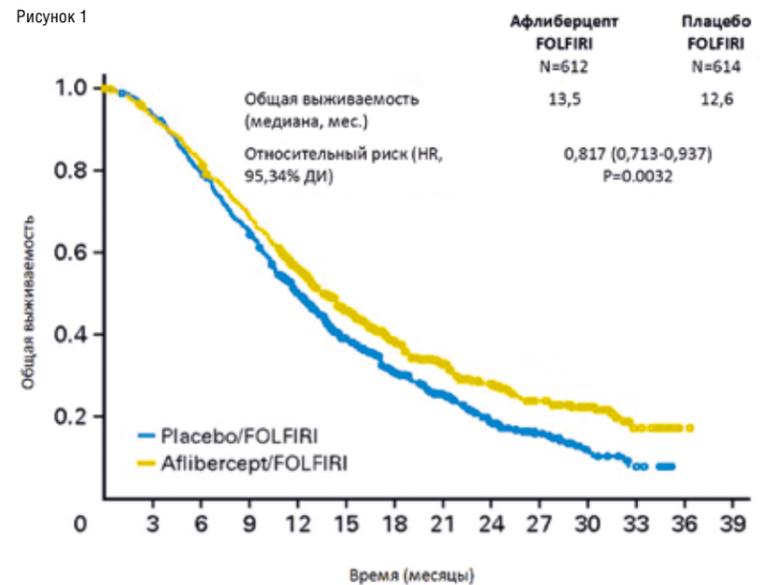
860 больных метастатическим колоректальным раком, не получавших ранее терапии, были рандомизированы в группы цедираниба (N=502) или плацебо (N=358) в комбинации с FOLFOX/CAPOX. Добавление цедираниба к химиотерапии сопровождалось достоверным увеличением выживаемости без прогрессирования (HR=0,84; 95% ДИ, 0,73-0,98; P=0,0121), однако, медиана общей выживаемости (основная точка эффективности в исследовании) между группами достоверно не отличалась (19,7 мес. для цедираниба и 18,9 мес. для плацебо; HR, 0,94; 95% ДИ, 0,79-1,12; P=0,5707). Также не было различий по вторичным конечным точкам — частоте и продолжительности ответа, частоте резекции метастазов в печень. Следовательно, был сделан вывод о неэффективности цедираниба в таком режиме.

Исследование HORIZON III (результаты опубликованы в *JCO September 10, 2012*): цедираниб плюс mFOLFOX6 против бевацизумаб плюс mFOLFOX6

1422 пациента с метастатическим колоректальным раком, ранее не получавших лечение, были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу цедираниба (N=709) или бевацизумаба (N=713) в комбинации с режимом mFOLFOX6. Основной точкой эффективности была выживаемость без прогрессирования, дополнительными — общая выживаемость и частота ответов.

Первичный анализ не выявил достоверно значимых различий между группами как по показателям выживаемости без прогрессирования (HR, 1,10; 95% ДИ, 0,97-1,25; P =0,119) и общей выживаемости (HR, 0,95; 95% ДИ, 0,82-1,10; P =0,541), так и по частоте ответов на лечение (соотношение рисков, 0,96; 95% ДИ, 0,77-1,18; P =0,672). Так, для цедираниба и бевацизумаба медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,9 и 10,3 мес., общая выживаемость — 22,8 мес. и 21,3 мес., а частота ответов — 46,3% и 47,3%. Авторы делают вывод, что эффективность режимов сравнимая, однако, ожидаемых отличий по первичной точке для цедираниба выявлено не было. Изучение ингибиторов тирозинкиназы продолжается.

Рисунок 1



RUS SCO
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

НА МЕРОПРИЯТИЯХ ОБЩЕСТВА

Министерство здравоохранения Хабаровского края
Краевой клинический центр онкологии
(г. Хабаровск)

Проф. В.М. Моисеенко,
проф. Е.Н. Имянитов
проводят в Хабаровске
Круглый стол Общества
«Немелкоклеточный рак
легкого»

Зависимость эффективности химиотерапии плюс/минус цетуксимаб от статуса мутации KRAS G13D у больных метастатическим колоректальным раком: новые данные

В журнале клинической онкологии (Tejpar et al., *JCO October 10, 2012, vol.30*) опубликованы новые данные по зависимости эффективности лечения метастатического колоректального рака от статуса мутации KRAS.

В анализ были включены 1378 больных, принимавших участие в исследованиях CRYSTAL и OPUS. Пациенты получали в первой линии химиотерапию плюс/минус цетуксимаб. 533 больных (39%) имели мутацию KRAS. У 83 (16%) пациентов найдена мутация KRAS тип G13D, у 125 (23%) — тип G12V. 325 (61%) больных имели другие типы мутации.

В многофакторном анализе было определено, что тип мутации G13D коррелирует с ответом на лечение (P=0,005) и выживаемостью без прогрессирования

(P=0,046) по сравнению с другими типами мутаций, включая G12V.

У пациентов с G13D мутацией цетуксимаб в сочетании с химиотерапией достоверно улучшал по сравнению с только химиотерапией частоту ответов (40,5% против 22%; отношение шансов, 3,38; P=0,042) и выживаемость без прогрессирования (медиана, 7,4 против 6,0 месяцев; HR, 0,47; P=0,039). У пациентов с G12V и другими типами мутаций подобных отличий выявлено не было.

Пациенты с G13D типом мутации KRAS, получавшие только химиотерапию, имели худшие результаты, чем пациенты с другими типами мутаций (частота ответов 22% против 43,2%, отношение шансов — 0,4, P=0,032).

Данные подтверждены в обоих исследованиях.

Новые возможности терапии кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы



Б.Я. АЛЕКСЕЕВ

заведующий отделением урологии МНИОИ им. П. А. Герцена, доктор медицинских наук, профессор, Москва

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии. Показатели заболеваемости и смертности от данной патологии неуклонно возрастают во всем мире. В США и ряде стран Европы РПЖ занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин (1). В России в 2010 году зарегистрировано 26268 новых случаев РПЖ. В 2010 году в структуре онкологической заболеваемости мужского населения в России РПЖ вышел на второе место с показателем заболеваемости 40,2 на 100000 мужчин. Среднегодовой прирост заболеваемости составил 9,83%, что соответствует первому месту по темпам прироста данного показателя. Неутешительным остается и показатель смертности от РПЖ. Так, в 2010 году в России от данной патологии умерло 9971 мужчин, прирост данного показателя за 10 лет составил 57,56%. Несмотря на улучшение методов диагностики и внедрение ПСА-мониторинга, заболеваемость запущенными формами РПЖ в России остаются высокими. Так, по данным 2010 г локализованный РПЖ диагностирован у 44,8% больных, местнораспространенный и метастатический — у 53,4% пациентов. Стадия заболевания не была установлена у 1,8% больных (2).

Одной из наиболее сложных проблем в лечении РПЖ является выбор оптимальной терапии у больных с кастрационно-рефрактерным опухолевым процессом (КР РПЖ). Фазу кастрационной резистентности регистрируют при развитии признаков прогрессирования РПЖ во время проведения андроген-депривационной терапии (агонисты или антагонисты ЛГРГ, хирургическая кастрация). Критериями КР РПЖ являются: 1. Кастрационный уровень тестостерона сыворотки (менее 1,7 нмоль/л или 50 нг/дл); 2. Три последовательных повышения уровня ПСА (с интервалом определения не менее 1 недели), при этом уровень маркера должен увеличиться более, чем на 50% от надира и не должен быть менее 2,0 нг/мл; 3. Если больному проводили максимальную андрогенную блокаду, необходимо отменить антиандроген и через 4 недели зафиксировать «синдром отмены» (3).

С целью определения лечебной тактики у больных КРРПЖ проведено большое число исследований, оценивавших эффективность различных препаратов, схем и тактических подходов, основными из которых являются проведение гормональной терапии (ГТ) 2 линии, цитостатической химиотерапии, иммунотерапии, таргетной терапии и лечения костных метастазов. Следует отметить, что несмотря на наличие нескольких гормональных препаратов, применяющихся для лечения КР РПЖ, в настоящее время не существует консенсуса и четких рекомендаций по применению в качестве ГТ второй линии того или иного препарата или терапевтического подхода у больных КРРПЖ, поскольку рандомизированных исследований, посвященных изучению данной проблемы проведено мало. Кроме того, большие КРРПЖ представляют гетерогенную популяцию, в которой присутствуют пациенты как с наличием отдаленных метастазов и симптомов заболевания, так и с их отсутствием, в связи с чем, в каждом конкретном случае необходим индивидуальный подход к выбору лечебной тактики. Тем не менее, общепризнанным стандартом лечения больных КР РПЖ в настоящее время является проведение химиотерапии доцетакселом, так как данный вариант терапии приводит к достоверному увеличению продолжительности жизни и улучшению качества жизни больных (3).

В 2004 году в двух рандомизированных клинических исследованиях TAX 327 (4) и Southwest Oncology Group (SWOG) 99-16 (5) впервые продемонстрировано улучшение общей выживаемости у больных КР РПЖ при применении схем химиотерапии на основе доцетаксела по сравнению с препаратом митоксантрон. В исследовании TAX 327 медиана общей выживаемости в группе больных, получавших доцетаксел в дозе 75 мг/м² каждые 3 недели, оказалась достоверно выше, чем в группе митоксантрона и составила 19,2 месяцев против 16,3 месяцев (p=0,004). Больные, прожившие более 3-х лет, также преобладали в группе доцетаксела по сравнению с группой митоксантрона (18,6% и 13,5%).

Вопрос о времени начала химиотерапии у больных КР РПЖ должен решаться индивидуально с учетом основных прогностических факторов. Несомненно, лечение доцетакселом необходимо проводить больным с наличием симптоматических проявлений метастатического процесса. Достаточно хорошо изучены факторы прогноза течения заболевания и ответа на химиотерапию доцетакселом у больных КР РПЖ. Основными неблагоприятными факторами являются анемия (уровень гемоглобина менее 130 г/л), наличие висцеральных метастазов, прогрессирование костных очагов и терапия эстрамустином в анамнезе, период удвоения уровня

ПСА менее 55 дней (6). У больных с наличием хотя бы одного предиктора плохого прогноза целесообразно начинать химиотерапию доцетакселом как можно раньше.

До недавнего времени при прогрессировании опухолевого процесса или непереносимости препарата, у больных КР РПЖ, получавших доцетаксел, единственным методом лечения оставалась симптоматическая терапия. В 2010 г FDA одобрила для клинического применения у пациентов КР РПЖ, получивших химиотерапию с включением доцетаксела, новый препарат из группы таксанов — кабазитаксел. В 2012 г кабазитаксел (Джевтана) был зарегистрирован в России.

Кабазитаксел является таксаном нового поколения, показавшим в экспериментальных доклинических исследованиях активность в отношении опухолей, резистентных к доцетакселу (7). Эффективность кабазитаксела при доцетаксел-резистентных опухолях РПЖ связана с заменой двух гидроксигрупп на метоксигруппы, что привело к отсутствию в отличие от доцетаксела сродства к гликопротеину Р, являющемуся одним из факторов резистентности к таксанам (8, 9). Наличие двух метоксигрупп также способствует проникновению препарата через гемато-энцефалический барьер, что является еще одним важным отличием кабазитаксела от доцетаксела и паклитаксела (10, 11).

В клинических исследованиях первой фазы Кабазитаксел применяли у 25 пациентов с распространенными солидными опухолями. Препарат вводили внутривенно в дозах 10 мг/м² (3 больных), 15 мг/м² (6 больных), 20 мг/м² (9 больных) и 25 мг/м² (7 больных). Эскалацию дозы проводили с учетом дозопонижающей токсичности на каждом уровне, обеспечивая оптимальную фармакокинетику препарата. Максимально переносимой дозой считали дозу, при которой как минимум у двух пациентов возникали токсические эффекты на первом курсе лечения. Противоопухолевая активность Кабазитаксела зарегистрирована у двух больных метастатическим ГРРПЖ, резистентным к гормональной терапии агонистами ЛГРГ, антиандрогенами и химиотерапии доцетакселом. У больных отмечен частичный ответ в виде снижения уровня ПСА и уменьшения размеров измеряемых очагов, а также улучшение качества жизни. К основным зарегистрированным побочным эффектам всех степеней относили нейтропению, развившуюся при дозе 25 мг/м² у двух больных. У одного из них зарегистрировали нейтропению 4 степени и у второго — умеренную фебрильную нейтропению. К негематологическим побочным эффектам умеренной выраженности относили диарею, тошноту, рвоту, слабость и нейротоксичность (12).

Для оценки эффективности препарата у больных КР РПЖ было инициировано многоцентровое рандомизированное исследование III фазы TROPIC (13). С января 2007 года по октябрь 2008 года в 146 центрах в исследование включили 755 мужчин больных метастатическим ГРРПЖ, у которых отмечено прогрессирование заболевания во время (30%) или после (70%) терапии доцетакселом. К основным критериям включения относили: возраст ≥18 лет, статус по шкале ECOG 0-2, рост ПСА и наличие измеряемых очагов для оценки по шкале RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), а также проведение медикаментозной андроген-депривационной терапии агонистами ЛГРГ или хирургической кастрацией в анамнезе. Допускали продолжение терапии бисфосфонатами, при условии, что в течение 3 месяцев доза оставалась стабильной. После стратификации по соматическому статусу (шкала ECOG), отсутствию или наличию измеряемых очагов, пациентов рандомизировали на две сопоставимые группы. 378 больных получили кабазитаксел в дозе 25 мг/м², и 377 — митоксантрон в дозе 12 мг/м². Препараты вводили внутривенно каждые 3 недели. Максимально допустимое количество введенных доз составило 10 циклов. Все пациенты дополнительно получали преднизон 5 мг дважды в сутки, перорально. Больные были сопоставимы по возрасту: в группе кабазитаксела медиана возраста составила 67 лет, в группе митоксантрона — 68 лет. Более 18,5% больных были старше 75 лет. Основной целью исследования была сравнительная оценка общей выживаемости, а главной вторичной целью — изучение выживаемости без прогрессирования. К другим вторичным целям относили определение частоты снижения уровня ПСА ≥50%, прогрессирования по уровню ПСА (увеличение ≥25% от надира), частоты объективных ответов (у пациентов с измеряемыми очагами по шкале RECIST), оценку степени снижения болевого синдрома (снижение ≥2 пунктов от начального уровня по шкале Present Pain Intensity) и времени до радиологического прогрессирования заболевания [21].

Медиана периода наблюдения в исследовании TROPIC была 12,8 месяцев. Медиана общей выживаемости в группе кабазитаксела составила 15,1 месяцев (95% Доверительный интервал [ДИ]: 14,1-16,3 месяцев) и 12,7 месяцев (95% ДИ: 11,6-13,7 месяцев) в группе митоксантрона. Риск общей смертности у мужчин, получавших кабазитаксел, был на 30% меньше, чем у мужчин, получавших митоксантрон (отношение рисков [ОР] 0,70; 95% ДИ: 0,59-0,83, p<0,0001). При анализе продолжительности жизни больных, включенных в исследование, начиная с первого введения доцетаксела, медиана выживаемости в группе кабазитаксела составила 29,4 мес, а в группе митоксантрона — 25 мес (14). Медиана выживаемости без прогрессирования в группе кабазитаксела составила 2,8 месяцев (95% ДИ: 2,4-3,0) и 1,4 месяца (95% ДИ: 1,4-1,7) в группе митоксантрона (ОР — 0,74; 0,64-0,86, p<0,0001). Следует отметить, что прогрессирование в исследовании TROPIC определяли не только как объективную прогрессию по данным лучевых методов диагностики, но и как рост уровня ПСА или усиление болевого синдрома. Объективный ответ по уровню ПСА составил 39,2% и 17,8% (p=0,002), а медиана времени до биохимического прогрессирования — 6,1 и 3,1 месяцев в группе кабазитак-

села и митоксантрона, соответственно. Частота объективного ответа по данным лучевых методов диагностики также была достоверно выше в группе больных, получавших кабазитаксел, по сравнению с частотой ответа в группе митоксантрона: 14,4% и 4,4% соответственно (p=0,0005). Однако уровень снижения болевого синдрома не различался между группами и составил 9,2 (95% ДИ: 4,9-13,5) у мужчин, получавших кабазитаксел и 7,7% (95% ДИ: 3,7-11,8) у получавших митоксантрон [21]. Медиана количества полученных циклов лечения для группы кабазитаксела и митоксантрона была 6 курсов и 4 курса, соответственно. Основной причиной для прекращения терапии в обеих группах было прогрессирование заболевания.

В данном клиническом исследовании так же, как и в исследованиях I и II фазы, наиболее часто встречающимся побочным эффектом была нейтропения. Нейтропению 3-4 стадии регистрировали у 82% больных в группе кабазитаксела и у 58% в группе митоксантрона, фебрильную нейтропению наблюдали у 8% и 1% мужчин, соответственно. К наиболее часто встречающимся негематологическим осложнениям 3-4 степени у больных, получавших терапию кабазитакселом, относили диарею (6%), усталость (5%) и астению (5%). Частота отмены лечения в связи с развившейся токсичностью составила 18% в группе кабазитаксела и 8% в группе митоксантрона. Смертность в течении исследования и 30 дней после последнего введения препарата составила 5% в группе кабазитаксела и 2% в группе митоксантрона. Следует отметить, что при детальном анализе исследования отмечается, что большинство смертей, связанных с токсичностью кабазитаксела, наблюдались в начале проведения протокола, что очевидно было связано с отсутствием необходимого опыта по использованию эффективных методов лечения нейтропении и фебрильной нейтропении.

После того как кабазитаксел был зарегистрирован для лечения больных КР РПЖ, получавших химиотерапию доцетакселом, были инициированы исследования, посвященные изучению эффективности и токсичности препарата в реальной клинической практике. В исследовании CUP, которое проводится в нескольких клиниках Германии и включает 111 больных, проводится активная профилактика и лечение гематологических осложнений терапии кабазитакселом согласно рекомендациям ASCO (15). Частота регистрации нежелательных явлений 3 и 4 степени тяжести в данном исследовании оказалась существенно меньше, чем в протоколе TROPIC (Таблица 1). Отмену лечения кабазитакселом наблюдали только у 8% больных, что свидетельствует о целесообразности активного профилактического и лечебного применения колоние-стимулирующих факторов.

В настоящее время для лечения больных КР РПЖ, получавших химиотерапию доцетакселом, помимо кабазитаксела зарегистрирован антиандрогенный препарат — абиратерона ацетат. В исследовании III фазы абиратерона также продемонстрировал увеличение показателей выживаемости в данной группе больных, однако в группе сравнения пациенты получали не митоксантрон, а плацебо и преднизолон (16). Так как исследование по последовательному применению кабазитаксела и абиратерона отсутствуют, при выборе варианта терапии КР РПЖ второй линии (после доцетаксела) целесообразно учитывать такие прогностические

факторы, как степень дифференцировки опухоли, длительность эффекта андроген-депривационной терапии, время развития прогрессирования при лечении доцетакселом.

В исследовании, проведенном в институте Gustave Roussy, 108 больных КР РПЖ проводили ГТ второй линии, включающую кетоконазол, абиратерон, диэтилстильбестрол и бикалутамид (17). Авторы изучали прогностическое значение различных факторов для оценки эффективности терапии. Такие показатели как время удвоения уровня ПСА, наличие висцеральных метастазов, тип прогрессирования (клиническое или радиологическое), время начала терапии (до или после доцетаксела), статус больного достоверно не влияли на безрецидивную выживаемость.

Единственным фактором прогноза эффективности терапии являлась продолжительность первичной андроген-депривационной терапии: в группе больных, у которых чувствительность к кастрационной терапии превышала 16 мес, частота ПСА-ответа на вторую линию терапии составила 58%, а медиана безрецидивной выживаемости 5 мес, тогда как в группе пациентов, у которых эффект андрогенной депривации продолжался меньше 16 мес, аналогичные показатели составили 18% и 3 мес. Таким образом, длительность эффекта первичной андроген-депривационной терапии должна приниматься во внимание при планировании антиандрогенной ГТ второй линии. В другом мультицентровом наблюдательном французском исследовании, включившем 381 пациента, факторами прогноза плохого ответа на терапию абиратероном являлись сумма Глисона 8-10 баллов и более, чем 1 линия химиотерапии в анамнезе (18).

В исследовании, проведенном в Royal Marsden Hospital и включающем 44 больных, получавших абиратерон после доцетаксела, показано, что ни у одного из 7 больных, у которых при лечении доцетакселом отмечено прогрессирование, не наблюдалось эффекта от терапии абиратероном (19). В то же время в исследовании TROPIC в подгруппе больных (63%), которым лечение доцетакселом было прекращено в связи с прогрессированием, преимущество общей выживаемости при лечении кабазитакселом по сравнению с митоксантроном было даже более значительным, чем в общей группе пациентов: медиана выживаемости составила 13,8 мес в группе кабазитаксела и 10,9 мес в группе митоксантрона (ОР=0,7, 95% ДИ: 0,57-0,87) (20).

Заключение. Кабазитаксел (Джевтана) в комбинации с преднизолоном является современным стандартом лечения больных КР РПЖ после химиотерапии доцетакселом. Применение кабазитаксела позволяет на 30% уменьшить риск смерти от РПЖ по сравнению с митоксантроном, приводит к увеличению безрецидивной выживаемости и частоты объективного ответа на терапию. Назначение кабазитаксела более предпочтительно по сравнению с антиандрогенной ГТ у больных с низко-дифференцированными опухолями (8-10 баллов по Глисон), при развитии прогрессирования во время лечения доцетакселом и при коротком (менее 16 мес) периоде чувствительности к андроген-депривационной терапии. Активная профилактика и лечение токсических эффектов кабазитаксела с применением колони-стимулирующих факторов позволяет существенно уменьшить частоту развития осложнений и частоту отмены препарата.

Таблица 1. Частота нежелательных явлений при терапии кабазитакселом в исследовании CUP (15)

Нежелательное явление 3-4 степени	Число больных (%)
Гематологические	
Лейкопения	12 (10,8)
Нейтропения	8 (7,2)
Анемия	5 (4,5)
Фебрильная нейтропения	4 (3,6)
Негематологические	
Боли в суставах	2 (1,8)
Диарея	1 (0,9)
Энтероколит	1 (0,9)
Рвота	1 (0,9)
Сепсис	1 (0,9)
Пиелонефрит	1 (0,9)
Гидронефроз	1 (0,9)
Почечная недостаточность	1 (0,9)
Эмболия легочной артерии	1 (0,9)
Тромбоз	1 (0,9)
Одышка	1 (0,9)

Список литературы:

- Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *European Urology* 2012 Jun; 61 (6): 53-66.
- В.И. Чиссов, В.В. Старинский. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. Москва, 2011. стр. 106.
- EAU Guidelines 2012 edition; 142-148.
- Berthold DR, Pond GR, Soban F et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26:242-5.
- Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-20.
- Eisenberger M, Garret-Mayer ES, Ou Yang Y et al. Multivariate prognostic nomogram incorporation PSA kinetics in hormone-refractory metastatic prostate cancer (HRPC). Abstract ASCO, *J Clin Oncol* 2007; 25 (18S): #5058.
- Sanofi-Aventis. Jevtana prescribing information. June 17, 2010. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/201023lbl.pdf. Accessed February 2, 2011.
- Jordan MA, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat Rev Cancer*. 2004;4 (4):253-265.
- Borst P, Evers R, Kool M, Wijnholds J. A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92 (16):1295-1302.
- Kingston DG. Tubulin-interactive natural products as anticancer agents. *J Nat Prod*. 2009;72 (3):507-515.
- Channing J, Paller, Emmanuel S, Antonarakis. Cabazitaxel: a novel second-line treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Drug Design, Development and Therapy* 2011;5:117-124.
- Mita AC, Denis LJ, Rowinsky EK, et al. Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as a 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2009;15 (2):723-730.
- De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet*. 2010;376 (9747):1147-1154.
- Sartor AO, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Survival benefit from first docetaxel treatment for cabazitaxel plus prednisone compared with mitoxantrone plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) enrolled in the TROPIC trial [abstract 4525]. *J Clin Oncol* 2011;29 (Suppl).
- Heidenreich A, Albers P, Bokemeyer C, et al. Results of a compassionate use programme in Germany with cabazitaxel plus prednisone for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with a docetaxel-containing regimen [abstract 128]. Presented at: European Association of Urology annual congress; February 24-28, 2012; Paris, France.
- De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1995-2005.
- Loriot Y, Massard C, Albiges L, et al. Personalizing treatment in patients with castrate-resistant prostate cancer: a study of predictive factors for secondary endocrine therapies activity [abstract 213]. *J Clin Oncol* 2012;30 (Suppl 5).
- Azria D, Massard C, Tosi D, et al. An ambispective observational study in the safety and efficacy of abiraterone acetate in the French temporary authorizations for use (ATU): predictive parameters of response [abstract 149]. *J Clin Oncol* 2012;30 (Suppl 5).
- Mukherji D, Pezaro CJ, Bianchini D, et al. Response to abiraterone acetate in the postchemotherapy setting in patients with castration-resistant prostate cancer whose disease progresses early on docetaxel [abstract 17]. *J Clin Oncol* 2012;30 (Suppl 5).
- De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. A subgroup analysis of the TROPIC trial exploring reason for discontinuation of prior docetaxel and survival outcome of cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) [abstract 4526]. *J Clin Oncol* 2011;29 (Suppl).



ДЖЕВТАНА® – ЗА ГРАНЬЮ ВОЗМОЖНОГО!¹⁻⁵
Увеличение общей выживаемости больных метастатическим гормонорезистентным раком предстательной железы после химиотерапии доцетакселом¹⁻⁵

ДЖЕВТАНА®
(кабазитаксел)

Библиография: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Джевтана® (кабазитаксел). Российская Федерация. Номер регистрационного удостоверения: ЛП-001500
2. Gannay EG, Sartor O, Halabi S, Vogelzang NJ. Second-line chemotherapy for advanced hormone-refractory prostate cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2008;6(2):118-122, 127-132. 3. Rosenberg JE, Weinberg VK, Kelly WK, et al. Activity of second-line chemotherapy in docetaxel-refractory hormone-refractory prostate cancer patients: randomized phase 2 study of isabiplatine or mitoxantrone and prednisone. *Cancer*. 2007;110(3):556-563. 4. Sternberg CN, Petrylak DP, Sartor O, et al. Multinational, double-blind, phase III study of prednisone and either sipuletrine or placebo in patients with castrate-refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPARC trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5431-5438. 5. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. for the TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147-1154.

Влияет ли абиратерон на уровень боли и частоту костных осложнений у пациентов с метастатическим раком предстательной железы?

В декабрьском номере журнала *Lancet Oncology* (C. J. Logothetis et al. *The Lancet Oncology*, Vol. 13, Issue 12, Pages 1210-1217, December 2012) опубликованы результаты анализа данных по влиянию абиратерона ацетата на уровень боли и частоту костных осложнений у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Анализ проводился в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 3 фазы COU-AA-301. В данное проспективное исследование в 147 центрах 13 стран были включены 1195 пациентов, в прошлом получавших химиотерапию на основе доцетаксела в первой или второй линии. Пациенты были рандомизированы в группу абиратерона в комбинации с преднизолоном или в группу плацебо. Задачей настоящего анализа было сравнить уровень боли (интенсивность, влияние боли на ежедневную активность) и время до

наступления события, связанного с поражением костей (патологический перелом, компрессия спинного мозга, паллиативная лучевая терапия на кость, хирургическое лечение костных осложнений) в обеих группах.

Медиана времени наблюдения составила 20,2 мес. Абиратерон не только достоверно снижал исходный уровень боли по сравнению с преднизолоном (45,0% против 28,8%, P=0,0005), но и быстрее (медиана времени до исчезновения боли — 5,6 мес. против 13,7 мес., P=0,0018). При использовании абиратерона период контроля над болью был достоверно дольше (4,2 (3,0-4,9) мес. для абиратерона и 2,1 (1,4-3,7) мес. для преднизона, P=0,0056). В общей популяции медиана времени до развития костных событий была достоверно лучше для абиратерона+преднизон по сравнению с плацебо+преднизон и составила 25 мес. (95% ДИ 25-не достигнута) и 20,3 мес. (95% ДИ 16,9-не достигнута), соответственно (P=0,0001).

Таким образом, на вопрос, влияет ли назначение абиратерона на уровень боли и частоту костных осложнений у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, можно ответить утвердительно.

Газета Общества онкологов-химиотерапевтов

Издается 2 раза в месяц. Выпуск 12.2012 – тираж 3000 экз. Заказ 500.

Распространяется бесплатно.

Адрес редакции: 119021 Москва, ул. Тимура Фрунзе, 16/3, офис 21-22, тел. (499) 245 50 78, email: info@russco.org.

При перепечатке материалов необходимо получить разрешение редакции.