



R U S S C O

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Официальная газета общества | Выпуск 5 • 2015

МОЖНО ЛИ ИЗБЕЖАТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ОБЛУЧЕНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ РАДИКАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ХОРОШИМ ПРОГНОЗОМ?



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

У большого числа больных рак молочной железы возникает в пожилом возрасте. С развитием ранней диагностики все большее число заболеваний выявляется в ранних стадиях, что позволяет выполнить радикальную резекцию вместо радикальной мастэктомии. Однако больным после радикальной резекции необходимо проведение лучевой терапии на оставшуюся ткань молочной железы. Эта процедура небезопасна при наличии сопутствующей патологии сердечной мышцы (атеросклероз с нарушением кровоснабжения сердечной мышцы, уменьшение сократительной функции миокарда и другие) особенно если речь идет о лучевой терапии на левую молочную железу. Одновременно, рак

молочной железы у пожилых протекает менее агрессивно и часто сочетается с наличием рецепторов стероидных гормонов в опухоли. В этом случае гормональная терапия может успешно элиминировать как отдаленные микрометастазы, так и рост опухолевых клеток в зоне операции. Проведенные исследования по изучению роли лучевой терапии после радикальной резекции исключали больных старше 70 лет, поэтому невозможно экстраполировать полученные результаты у молодых на пожилых пациенток. В связи с этим представляется актуальным изучение роли адъювантной лучевой терапии молочной железы в случае выполнения радикальной резекции у больных пожилого возраста.

В исследование PRIME II было включено 1326 больных раком молочной железы в возрасте старше 65 лет с низким риском (отсутствие метастазов в подмышечных лимфоузлах, наличие рецепторов стероидных гормонов, T1 или T2 до 3 см в максимальном размере, отсутствие опухолевых клеток в краях резекции, разрешалась либо степень дифференцировки опухоли 3 либо наличие лимфоваскулярной инвазии, но не оба признака вместе) после выполнения радикальной резекции. Все больные должны были получать адъювантную гормонотерапию. Больные рандомизировались в группу наблюдения или в группу лучевой терапии на оставшуюся часть молочной железы (40-50 Гр за 15-25 фракций). Основным критерием эффективности была частота локального рецидива в прооперированной молочной железе.

Согласно рандомизации 668 больных получали адъювантную гормонотерапию только и у 658 больных к проводимой гормонотерапии до-

бавляли лучевую терапию. Группы были сравнимы по своим демографическим характеристикам и свойствам опухолевого процесса. При медиане наблюдения 5 лет частота рецидива в оперированной молочной железе после проведенной лучевой терапии и без составила 1,3% и 4,1% соответственно (HR=5,19 p=0,0007). Абсолютное уменьшение 5-летней частоты локального рецидива составило 2,9%. Для того, чтобы предотвратить один случай локального рецидива необходимо выполнить лучевую терапию у 32 больных. В случае возникновения локального рецидива (31 больная) мастэктомия и широкая резекция была выполнена у 14 и 13 больных соответственно. Частота отдаленных метастазов, рака в контралатеральной молочной железе и случаев рака других локализаций была одинакова в обеих группах. При проведении многофакторного анализа было показано, что только отсутствие лучевой терапии было единственным фактором, предсказывающим возникновение локального рецидива. При проведении внепланового анализа было показано, что риск локального рецидива повышался у больных с низким содержанием рецепторов стероидных гормонов в опухоли.

Общая 5-летняя выживаемость составила 93,9% для обеих групп. Зарегистрировано 89 смертей, 12 из которых были следствием прогрессирования рака молочной железы: у 8 (16%) из 49 больных в группе наблюдения и у 4 (10%) из 40 больных в группе лучевой терапии.

Проведенное исследование четко продемонстрировало важную роль облучения оставшейся части молочной железы в снижении частоты локального рецидива. Радикальная резекция с последующей адъювантной гормонотерапией и

лучевой терапией позволяет добиться прекрасного местного контроля: частота локального рецидива составляет только 1,3%. Отказ от проведения лучевой терапии увеличивает частоту локального рецидива до 4,1%. Достаточно ли этой цифры для того, чтобы отказаться от проведения лучевой терапии у больных пожилого возраста? Авторы считают, что да. При этом делается замечание, что такой отказ нежелателен у больных с низким содержанием стероидных рецепторов в опухоли. Низкая частота локального рецидива и возможность его хирургического удаления не оказывают влияния на общую продолжительность жизни. Большинство смертей в группе больных старше 65 лет наблюдается от причин, не связанных с прогрессированием рака молочной железы. Поэтому отказ от поголовного проведения лучевой терапии у больных раком молочной железы старше 65 лет с низким риском прогрессирования не ухудшит отдаленные результаты лечения и позволит существенно уменьшить нагрузку на существующие отделения лучевой терапии. Кроме того, в настоящее время больные пожилого возраста с T1-2 часто отказываются от выполнения резекции и выполняют мастэктомию из-за необходимости последующей лучевой терапии. Теперь это объяснение не может служить оправданием расширения объема оперативного вмешательства.

Литература

Kunkler I.H., Williams L.J., Jack W.J.L. et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomized controlled trial. *Lancet Oncology* 20015, 16:266-73.

FDA ОДОБРИЛО РАМУЦИРУМАБ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило рекомбинантное анти-VEGFR-2 моноклональное антитело рамуцирумаб в комбинации с FOLFIRI для лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком, прогрессирующим на первой линии терапии бевацизумабом, оксалиплатином, фторпиримидинами. Основанием для одобрения стали результаты рандомизированного многоцентрового двойного слепого исследования 3 фазы RAISE, в которое включались больные метастатическим колоректальным раком с прогрессированием на предшествующей терапии (режимах, содержащих бевацизумаб, оксалиплатин, фторпиримидины).

1072 пациента были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы:

- рамуцирумаб + FOLFIRI (N=536)
- плацебо + FOLFIRI (N=536)

Главным критерием эффективности была общая выживаемость. Медиана общей выживаемости составила 13,3 мес. для рамуцирумаб + химиотерапия и 11,7 мес. для плацебо + химиотерапия. Отличия были статистически достоверными [HR] = 0,85; 95% ДИ = 0,73-0,98; P = 0,023. Медиана выживаемости без прогрессирования также была лучше для рамуцирумаб - 5,7 мес. против 4,5 мес. (HR = 0,79; P < 0,001). Рекомендуемая доза рамуцирумаб - 8 мг/кг в виде 60-минутной внутривенной инфузии каждые 2 недели.

Источник: вебсайт FDA

Начало на стр. 1

ПОИСК ОПТИМАЛЬНОЙ АДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАСТАЗАМИ В ПОДМЫШЕЧНЫЕ ЛИМФОУЗЛЫ

Любимой комбинацией при лечении рака молочной железы на ранних стадиях является чередование таксанов и антрациклинов. При этом используется либо двойная комбинация АС (доксорубин 60 мг/м² и циклофосфан 600 мг) или ЕС (эпирубин 90 мг/м² и циклофосфан 600 мг/м²) либо тройные комбинации FAC (5-фторурацил 500 мг/м², доксорубин 50 мг/м², циклофосфан 500 мг/м²) или FEC (5-фторурацил 600 мг/м², эпирубин 90 мг/м² и циклофосфан 600 мг/м²). Остался открытым вопрос о значении 5-фторурацила в тройной комбинации.

Ранее проведенные исследования показали перспективность уменьшения интервалов между курсами лечения с 2 недель (стандартный интервал) до 2 недель (уплотненный интервал). Однако в большинстве исследований химиотерапия со стандартным интервалом отличалась от химиотерапии с уплотненным интервалом, что не позволяло сделать окончательный вывод о том, является ли улучшение результатов лечения следствием уменьшения интервалов или изменением схемы химиотерапии.

Итальянские авторы решили в одном рандомизированном исследовании ответить на эти два вопроса. Первый – нужен ли нам 5-фторурацил? И второй – нужно ли нам уменьшать интервалы между курсами, чтобы добиться максимального эффекта. Это позволяет добиться дизайн исследования 2x2. Согласно этому дизайну половина больных будет получать двойную комбинацию, а вторая половина тройную. Но

при этом половина больных будет получать эти комбинации каждые 3 недели, а вторая половина каждые 2 недели. Формально получается 4 группы, но сравнение будет производиться между теми кто получал тройную и двойную комбинацию отдельно, и отдельно среди тех кто получал их каждые две недели или три недели.

В исследование включались больные с морфологически подтвержденным операбельным раком молочной железы и метастазами в подмышечные лимфоузлы после выполнения оперативного вмешательства независимо от содержания рецепторов стероидных гормонов и гиперэкспрессии/амплификации HER2. Больные получали тройную стандартную комбинацию: FECx 4 курса и затем паклитаксел 175 мг/м² 4 курса каждые 3 недели, или двойную стандартную комбинацию: АС x 4 курса затем паклитаксел 175 мг/м² x 4 курса каждые 3 недели; или тройную уплотненную комбинацию: FECx 4 и паклитаксел в тех же дозах но каждые 2 недели; или двойную уплотненную: АС x4 и паклитаксел x 4 каждые 2 недели. При сокращении интервалов до 2 недель использовали назначение пегфилгратимав дозе 6 мг через 72 часа после каждого курса химиотерапии. Больные с положительными рецепторами стероидных гормонов после окончания химиотерапии получали гормонотерапию в течение 5 лет. Больные с гиперэкспрессией/амплификацией HER2 после 2006 года получали трастузумаб в течение года после окончания химиотерапии. Лучевая терапия после окончания

химиотерапии была обязательной в случае выполнения резекции молочной железы. Облучение региональных лимфоузлов у больных с мастэктомией выполнялась согласно рекомендациям, существующим в участвующих центрах. Основным критерием эффективности была безрецидивная выживаемость, вторичными – общая выживаемость и

Таблица 1. Безрецидивная и общая выживаемость.

	5-летняя безрецидивная выживаемость	5-летняя общая выживаемость
FECx 4 паклитаксел x 4	78%	91%
ЕС ч 4 паклитаксел	79%	92%
Каждые 3 недели	76%	89%
Каждые 2 недели	81%	94%

токсичность. За период 2003-2006 гг. в исследование было включено 2091 больная. Средний возраст больных составил 51-53 года. Стадия T1-2 зарегистрирована у более 90% пациенток в каждой группе, больные с числом пораженных лимфоузлов 4 и более составляли 36-43%. Около 80% больных в каждой группе были рецептороположительными, частота гиперэкспрессии HER2 составляла 21-24%. Запланированное число курсов получили более 90% пациенток в каждой из 4 групп. Трастузумаб получили 130 (27%) больных из 480 с гиперэкспрессией HER2, распределение больных по группам было равномерным. При среднем сроке наблюдения 7 лет прогрессирование болезни заре-

гистрировано у 521 (25%) пациентки и смерть у 266 (13%).

Показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости были одинаковыми в группах больных, получавших тройную или двойную антрациклиновую комбинации. Достоверное улучшение результатов отмечено при сокращении интервалов между курсами лечения. Достигнуто увеличение 5-летней безрецидивной выживаемости с 76% до 81% (HR=0,77 p=0,004) и общей выживаемости с 89% до 94% (HR=0,65 p=0,001). Преимущество 2-недельной химиотерапии было одинаково выражено как в группе рецепторопозитивных больных, так и в группе с отрицательными рецепторами. Частота осложнений 3-4 степени, таких как нейтропения, фебрильная нейтропения, тошнота и рвота, была достоверной выше в группе

возможности отказа от использования 5-фторурацила при последовательном назначении антрациклиновых комбинаций и паклитаксела. Другим важным итогом данного исследования является убедительное свидетельство о преимуществе уменьшения интервалов между курсами с 3 недель до 2 недель. С учетом одинаковых комбинаций выигрыш в улучшении безрецидивной и общей выживаемости достигнут благодаря сокращению интервалов. В ранних исследованиях было показано, что уплотнение химиотерапии приводит к улучшению результатов адьювантной терапии только у больных с отрицательными рецепторами. В данном исследовании уменьшение интервалов сочеталось с лучшей безрецидивной и общей выживаемости независимо от рецепторного статуса больной. В рассматриваемом исследовании паклитаксел вводили в дозе 175 мг/м². В настоящее время получены данные, что еженедельное введение паклитаксела в дозе 80 мг/м² в течение 12 недель обладает лучшей эффективностью и хорошей переносимостью по сравнению с 3 недельным введением. Поэтому можно предположить, что использование паклитаксела в еженедельном режиме может обеспечить дополнительное улучшение результатов лечения. Таким образом, оптимальной комбинацией для проведения адьювантной химиотерапии больным раком молочной железы с наличием метастазов в подмышечных лимфоузлах является последовательное использование 4 курсов АС (доксорубин и циклофосфан) или ЕС (эпирубин и циклофосфан) каждые 2 недели и еженедельное введение паклитаксела в течение 12 недель.

Литература

Del Mastro L., De Placido S., Bruzzi P. et al. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open label, 2x2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology*, published online March 2, 2015.

FEC-паклитаксел в сравнении с ЕС-паклитаксел. Использование колониестимулирующих факторов при 2-недельном интервале химиотерапии достоверно уменьшило частоту нейтропении 3-4 степени и фебрильной нейтропении в сравнении с 3-недельным режимом. Частота других осложнений существенно не отличалась в группах с 2- и 3-недельным интервалом.

Таким образом данное исследование показало, что последовательное назначение тройной комбинации FECи паклитаксела сочетается с большей токсичностью и не улучшает отдаленные результаты лечения больных операбельным раком молочной железы по сравнению с комбинацией ЕС-паклитаксел. Эти данные свидетельствуют о воз-

ОНКОИММУНОЛОГИЯ: СУЩЕСТВЕННЫЙ ПРОРЫВ В ЛЕЧЕНИИ МЕЛАНОМЫ

Появление препаратов нового поколения, направленных на усиление противоопухолевого иммунитета, существенным образом изменяет наше представление об эффективности современной иммунотерапии. Препарат ипилимумаб является моноклональным антителом, которое блокирует рецептор CTLA-4 на мембране Т-лимфоцитов, ответственных за реализацию противоопухолевого иммунитета. Блокируя этот рецептор, ипилимумаб препятствует его контакту с лигандом B7, в результате которого происходит подавление активности Т-лимфоцита. Первоначально для изучения клинической активности ипилимумаба была выбрана метастатическая меланома. В мартовском номере *Journal of Clinical Oncology* представлены отдаленные результаты применения ипилимумаба у больных метастатической меланомой. В анализ были включены 1257 больных метастатической меланомой,

ранее получавшие лечение по поводу метастатической болезни и 604 нелеченных пациента, которые получали ипилимумаб в рамках 10 клинических исследований. Большинство больных получило ипилимумаб в дозе 3 мг/кг (965 больных) или 10 мг/кг (706). Медиана продолжительности жизни составила 11, 4 месяца для всех больных и 13,5 и 10,7 месяцев для ранее нелеченных и леченных пациентов соответственно. Показатель 3-летней общей выживаемости составил 22%, 26% и 20% соответственно. Медиана общей продолжительности жизни составила 11, 4 месяца для больных, получавших ипилимумаб в дозе 3 мг/кг, 11,1 месяца для 10 мг/кг и 12,4 месяца для других дозировок, 3-летняя общая выживаемость 21%, 24% и 20% соответственно. Срок наблюдения более 3 лет осуществлен у 254 больных. При этом отмечено плато кривой выживаемости после 3 лет с минимальным количеством

пациентов, демонстрирующих прогрессирование заболевания после этого срока. Это крупнейший анализ, демонстрирующий возможность потенциального излечения с применением ипилимумаба каждого 4-го ранее нелеченного больного и каждого 5-го ранее уже получавшего лечение по поводу метастатической меланомы. Это реальный прорыв в лечении этого страшного заболевания, резистентного к современной химиотерапии и интерферонам. Эффект лечения не зависит от дозы препарата и вероятно определяется антигенностью опухоли и иммунореактивностью больного. Одновременно стал доступен анализ рандомизированного исследования, в котором больным с нерезектабельной III стадией или метастатической меланомой назначали либо дакарбазин, либо комбинацию дакарбазина и ипилимумаба. В исследование было включено

502 больных, которые получали дакарбазин каждые 3 недели 8 курсов. Ипилимумаб назначали в дозе 10 мг/кг и вводили одновременно с дакарбазином в 1, 4, 7 и 10 недели, а затем при отсутствии побочных эффектов ипилимумаб продолжали вводить, начиная с недели 24 каждые 12 недель. Медиана продолжительности жизни составила 9,1 месяца для дакарбазина и 11,2 месяца для комбинации (HR=0,69 p<0,05). Все больные прослежены 5 лет и более, 3 и 5-летняя общая продолжительность жизни составила 12% и 21%, 8,8% и 18,2% соответственно. Таким образом, добавление ипилимумаба к дакарбазину в два раза увеличило число больных, достигших 5-летней общей выживаемости. Вместе с тем, результаты данного исследования оставляют много вопросов. Самый главный касается целесообразности объединения химиотерапии и ипилимумаба одновременно. С учетом предыду-

щего исследования, где показатель 3-летней выживаемости при монотерапии ипилимумабом в дозе 10 мг/кг составил 24%, результаты комбинации (3-летняя общая выживаемость 21%) свидетельствуют об отсутствии явных преимуществ. В данном исследовании была использована доза 10 мг/кг, которая обладает равной противоопухолевой эффективностью с дозой 3 мг/кг, но демонстрирует при этом большую токсичность. Монотерапия ипилимумабом была использована в качестве адьювантной терапии у больных меланомой III стадии после иссечения опухоли и лимфатических лимфоузлов. Ипилимумаб назначали в дозе 10 мг/кг каждые 3 недели 4 введения и затем каждые 3 месяца в течение 3 лет. В контрольной группе больные получали плацебо. В исследование были включены 951 больной и ос-

Продолжение на стр. 5

Начало на стр. 3

новным критерием эффективности была медиана времени до прогрессирования.

При медиане наблюдения 2,7 года медиана времени до прогрессирования составила 17,1 мес. в группе плацебо и 26,1 мес. в группе ипилимумаба (HR=0,75 p=0,0013). Показатель 3-летней безрецидивной выживаемости составил 34,8% и 46,5% соответственно. Для больных с микроскопическими метастазами в лимфоузлы этот показатель составил 39,2% и 57,6% соответственно, при удалении пальпируемых лимфоузлов 31,7% и 37,8% соответственно.

Лечение ипилимумабом обладало серьезной токсичностью и 54% больных испытывали осложнения 3-4 степени. Основными побочными эффектами были желудочно-кишечные и гепатотоксичность. Столь высокая токсичность заставила 52% больных в группе ипилимумаба досрочно прекратить терапию, включая 39% пациентов на начальном периоде лечения. Смертельные исходы вследствие колита и перфорации кишечника (3 больных), миокардита (1) и мультиорганной недостаточности (1) отмечены у 5 (1%) пациентов.

Авторы делают вывод о том, что адъювантная терапия ипилимумабом способна уменьшить частоту прогрессирования после оперативного лечения меланомы III стадии с высоким риском. Однако используемая доза и режим лечения обладает серьезной токсичностью, и окончательный вывод о практической рекомендации назначения ипилимумаба адъювантно можно будет сделать после получения данных об общей выживаемости. Возможно меньшие дозы ипилимумаба будут более безопасной и не менее эффективной альтернативой изученному режиму.

Очевидно, что арсенал для лечения меланомы пополнился эффективных препаратом с новым механизмом противоопухолевого действия основанным на иммуномодулирующем эффекте. Ипилимумаб способен излечивать больных на всех стадиях болезни и является первым препаратом из все пополняющей группы лекарств, повышающих эффективность противоопухолевого иммунитета. Так что настало время освежить свои знания в иммунологии!

Литература

Schadendorf D., Hodi F.S., Robert C. et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J.Clin.Oncol.* 2015; 33. ©

Maio M., GrobJ.-J., Aamdal Set al. Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33:1191-1196.

Eggermont A.M.M., Chiarion-Sileni V., GrobJ.-J. et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015, published online April 1, 2015

В ФИЛАДЕЛЬФИИ СОСТОЯЛСЯ ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС AACR 2015

Американская ассоциация по изучению рака (AACR) объединяет специалистов, занимающихся фундаментальной онкологией и трансляционными исследованиями во всем мире. Ассоциация была создана в 1907 году 11 врачами, которых заинтересовал вопрос изучения рака. Сегодня AACR – это крупнейшее ведущее профессиональное сообщество. Пятая часть всех цитируемых в онкологии публикаций приходится на журналы AACR, а в комитеты AACR входят Нобелевские лауреаты. Ежегодный конгресс AACR является крупнейшим в мире онкологическим мероприятием. В этом году конгресс состоялся в Филадельфии (США).

ПЕМБРОЛИЗУМАБ ИЛИ ИПИЛИМУМАБ ПРИ ДИСSEМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМЕ КОЖИ? РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 3 ФАЗЫ

На открытии ежегодного конгресса Американской ассоциации по изучению рака (AACR) проф. Antoni Ribas с соавт. представил долгожданные результаты клинического исследования 3 фазы, в котором сравнивалась эффективность пембролизумаба и ипилимумаба у больных с метастатической меланомой кожи.

834 пациента с диссеминированной меланомой были включены в исследование в 16 странах и рандомизированы в соотношении 1:1 в группы:

- пембролизумаба 10 мг/кг каждые 2 недели
- пембролизумаба 10 мг/кг каждые 3 недели
- ипилимумаба 3 мг/кг каждые 3 недели

Больные были стратифицированы по ECOG (0 или 1), числу линий терапии (одна или две) и экспрессии PD-L1 (положительная или отрицательная). Большинство пациентов имели экспрессию PD-L1 (80,5%), не получали лечения в анамнезе (65,8%), были с M1c стадией меланомы (65,3%) и со статусом ECOG 0 (68,7%). Мутация BRAF V600 выявлена у 36,2% больных, при этом около 50% - получили ранее ингибитор BRAF.

Основными критериями эффективности были выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ). 6-месячная ВБП составила 47,3% для пембролизумаба 2 недели, 46,4% для пембролизумаба 3 недели и 26,5% для ипилимумаба. Различия между обоими режимами пембролизумаба и ипилимумабом оказались достоверными (HR=0,58; P<0,001). 1-летняя ОВ также была в пользу пембролизумаба и составила для пембролизумаба 2 недели, пембролизумаба 3 недели и ипилимумаба 74,1%, 68,4% и 58,2%

соответственно (HR=0,63 и HR=0,69; P=0,0005 и P=0,0036). Частота ответов при назначении пембролизумаба каждые 2 недели была 33,7%, каждые 3 недели - 32,9% в сравнении с 11,9% для ипилимумаба (все различия P<0,001). Эффективность между двумя режимами пембролизумаба статистически не отличалась. Частота побочных эффектов 3-5 степени токсичности была ниже для пембролизумаба - 13,3% (2 недели), 10,1% (3 недели), 19,9% (ипилимумаб).

Авторы сделали вывод, что пембролизумаб увеличивает продолжительность ВБП и ОВ больных диссеминированной меланомой, а также снижает частоту серьезных нежелательных явлений по сравнению с ипилимумабом.

Источник: Ribas et al. AACR 2015 Annual Meeting

КОМБИНАЦИЯ НИВОЛУМАБА И ИПИЛИМУМАБА ИЛИ МОНОТЕРАПИЯ ИПИЛИМУМАБОМ ПРИ ДИСSEМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМЕ? РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 2 ФАЗЫ

В клиническом исследовании 1 фазы было показано, что комбинация ниволумаба и ипилимумаба приводит к повышению частоты объективных ответов у больных меланомой. На конгрессе Американской ассоциации по изучению рака (AACR 2015) были представлены результаты 2 фазы рандомизированного двойного слепого исследования.

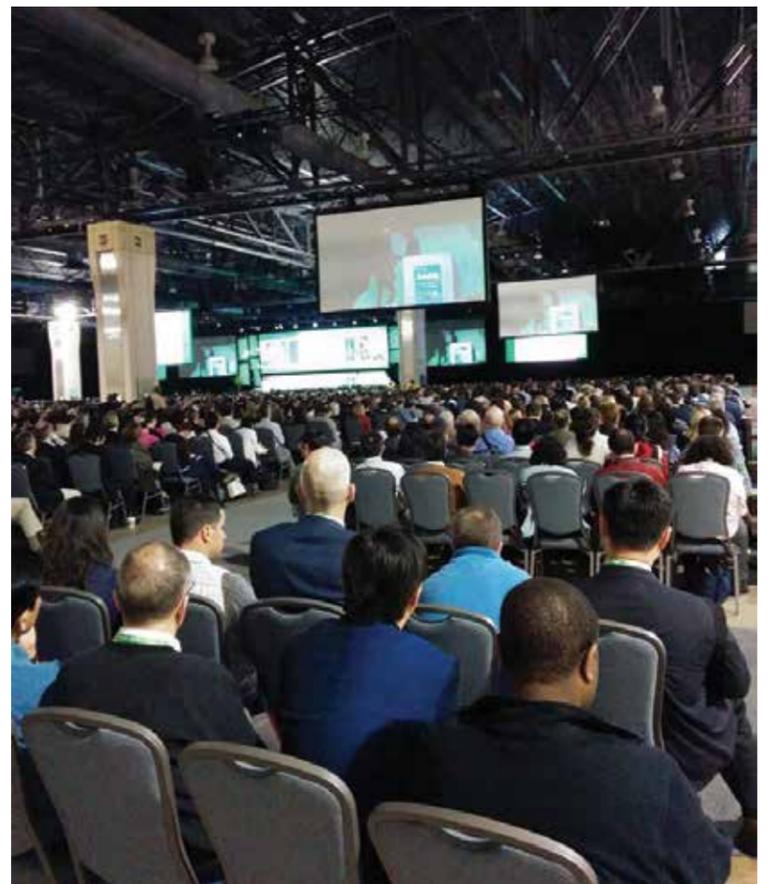
142 пациента с метастатической меланомой, ранее не получавших терапию, были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы:

- ниволумаба 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг
- плацебо + ипилимумаб 3 мг/кг

Главным критерием эффективности была частота объективных ответов, оцененная исследователями, в группе больных с диким типом BRAF V600.

Частота ответов составила 61% в группе комбинированной терапии и 11% в группе монотерапии ипилимумабом. Различия были статистически достоверными (P<0,001). Частота полных ответов в группе с ниволумабом составила 22%, в другой же группе полных ответов не наблюдали. Медиана длительности ответа не была достигнута. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе комбинированной терапии не достигнута, в группе только ипилимумаба - 4,4 мес. Риск прогрессирования или смерти составил 0,4 (отличия в пользу ниволумаба + ипилимумаб достоверны P<0,001). Частота нежелательных явлений 3-4 степени токсичности составила 54% и 24% в группах комбинации и монотерапии соответственно.

Следовательно, комбинация ниволумаба и ипилимумаба достоверно повышает частоту объективных



ответов и улучшает показатели выживаемости без прогрессирования у больных метастатической меланомой, которые ранее не получали лекарственное лечение.

Источник: Hodi et al. AACR 2015 Annual Meeting

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМБИНАЦИИ ОЛАПАРИБА И КАРБОПЛАТИНА У БОЛЬНЫХ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНЫМ РМЖ И РАКОМ ЯИЧНИКОВ

На конгрессе AACR 2015 Victoria L. Chiou с соавт. представили результаты первого клинического при-

ответов на лечение в общей группе составила 45%, из которых полных ответов - 2% (РМЖ, продолжительность ответов - 23 мес.) и частичных ответов - 43% (20 ответов - рак яичников, 3 - РМЖ, продолжительность - 9 мес.). Наилучшие результаты достигнуты у больных с мутацией gBRCA: 65% против 17% (P<0,001). При изучении фармакодинамики было показано, что комбинация олапариба и карбоплатина чаще приводила к нарушению ДНК (comet DNA damage assay), чем терапия каждым препаратом в отдельности. Связи нарушения ДНК с частотой нежелательных явлений 3-4 степени в различных режимах выявлено не было. Нежелательные явления 3-4 степени включали

	Цикл 1	Цикл 2	Циклы 3-8	Циклы 9+
Группа А	Олапариб табл 200 мг 2 раза в сут дни 1-7 ⇒ карбоплатин АUC4 день 8	Карбоплатин АUC4 день 1 ⇒ Олапариб табл 200 мг 2 раза в сут дни 2-8	Олапариб табл 200 мг 2 раза в сут дни 1-7, карбоплатин АUC4 день 1 или 2	Поддерживающая терапия Олапарибом табл 300 мг 2 раза в сут
Группа В	Карбоплатин АUC4 день 1 ⇒ Олапариб табл 200 мг 2 раза в сут дни 2-8	Олапариб табл 200 мг 2 раза в сут дни 1-7 ⇒ Карбоплатин АUC4 день 8		

менения комбинации олапариба и карбоплатина у больных трижды негативным раком молочной железы (РМЖ) и раком яичников. Основанием для проведения настоящего исследования 1 фазы стали результаты доклинического исследования, в котором комбинация препаратов показала положительные результаты. 59 женщин (медиана возраста 59 лет), из которых 47 - с раком яичников (26 gBRCAm+), 10 - с трижды негативным РМЖ (4 gBRCAm+), 2 - с раком и саркомой тела матки, были рандомизированы в группу А и в группу В.

нейтропению (22%), анемию (12%), тромбоцитопению (10%), гиперчувствительность к карбоплатину (3%).

Таким образом, по предварительным результатам, полученным в исследовании 1 фазы, комбинация олапариба 200 мг 2 раза в день в течение 7 дней и карбоплатина АUC4 21 день является переносимой и эффективной.

Источник: Chiou et al. AACR 2015 Annual Meeting

Продолжение на стр. 7

Начало на стр. 5

МОЖЕТ ЛИ ИНГИБИРОВАНИЕ FGFR2 ПОВЫШАТЬ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ РАКА ЯИЧНИКОВ К ХИМИОТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ ПРЕПАРАТОВ ПЛАТИНЫ?

На конгрессе AACR 2015 были представлены результаты доклинического исследования эффективности аллостерического ингибитора рецептора фактора роста фибробластов 2 типа (FGFR2) алофаниба (RPT835) в комбинации с химиотерапией карбоплатином и паклитаксолом при раке яичников. Авторы впервые показали, что клетки линии серозного рака яичников SKOV-3 экспрессируют FGFR2. При добавлении препарата RPT835 отмечалось дозозависимое подавление пролиферации клеток по сравнению с группой контроля. В двух параллельных исследованиях *in vivo* клетки SKOV-3 были перевиты иммунодефицитным мышам. В одном исследовании RPT835 назначался перорально ежедневно в дозе 50 мг/кг в комбинации со стандартной химиотерапией (паклитаксел+карбоплатин). В другом исследовании препарат вводился внутривенно в дозе 50 мг/кг 1 раз в неделю или ежедневно также в комбинации со стандартной химиотерапией. Группы контроля включали животных, получавших дистиллированную воду (негативный контроль), и животных, получавших только химиотерапию (позитивный контроль). Главным критерием эффективности были

достоверные отличия в торможении роста опухоли между экспериментальными и контрольными группами.

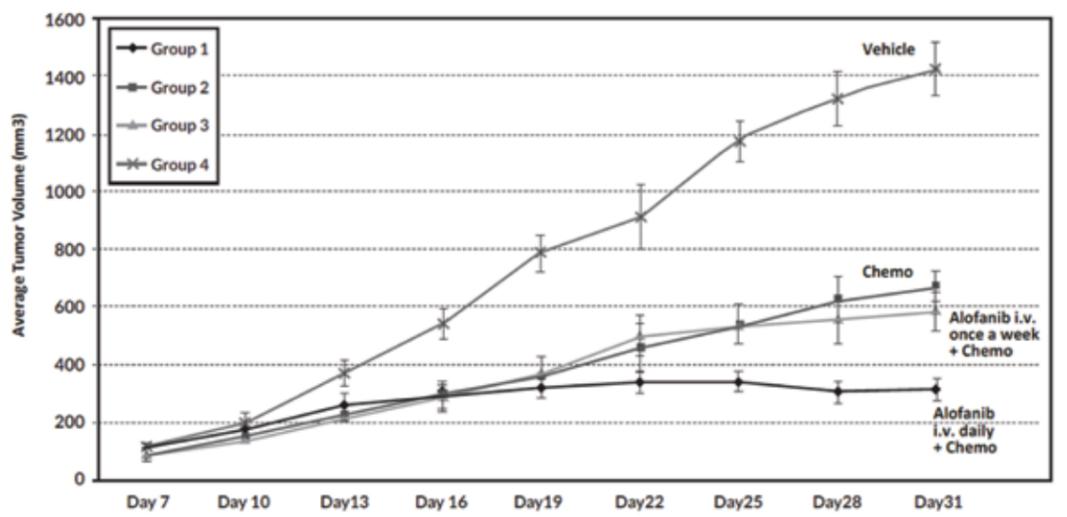
При назначении RPT835 внутривенно ежедневно в комбинации с химиотерапией достигнуты наилучшие результаты - торможение роста опухоли составило 80% по сравнению с негативным контролем и 53% по сравнению только с химиотерапией (P<0,001).

При изучении патоморфоза исследователи отметили, что структура опухолей в группе RPT835 и в группе только химиотерапии отличалась. Так, опухоли в группе RPT35 состояли из некротических масс с большими участками внутриклеточной дистрофии. Терапевтического патоморфоза в группе только химиотерапии выявлено не было. Средняя масса опухолевой ткани в экспериментальных группах была на 10% меньше, чем в группе только химиотерапии (P<0,05).

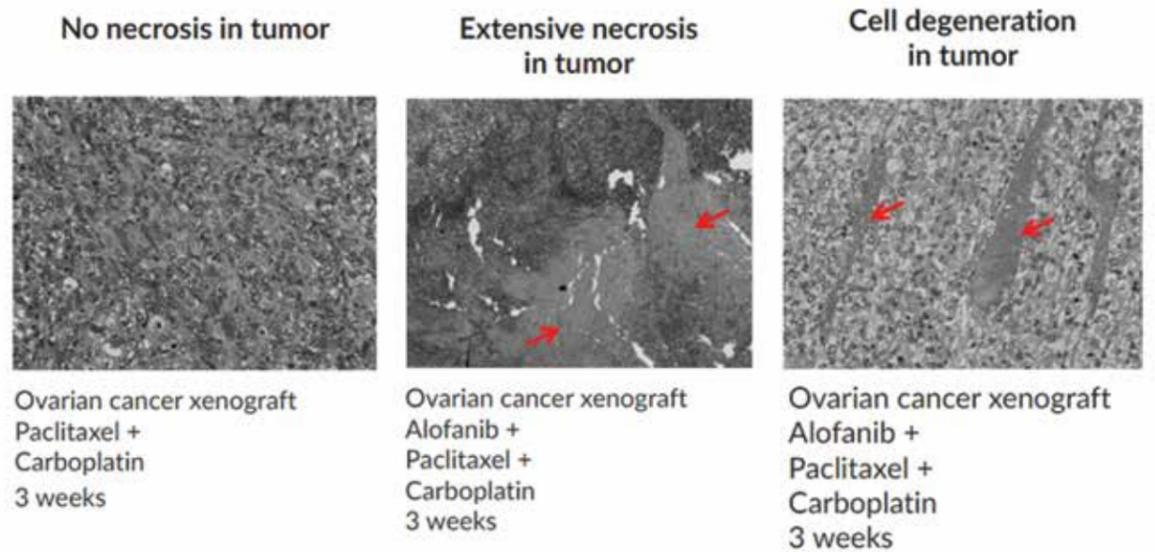
Кроме влияния на клетки опухоли, RPT835 значимо угнетал ангиогенез. Число сосудов в опухолях экспериментальных групп было на 48,9% меньше, чем в группе только химиотерапии (P<0,0001).

Обобщая результаты исследований, авторы делают вывод, что внутривенное ежедневное введение препарата RPT835 в комбинации с паклитаксолом и карбоплатином может быть эффективным у больных платинорезистентным раком яичников. В клиническом исследовании 1 фазы будет продолжено изучение препарата в этой группе пациенток.

Источник: Tjulandin et al. AACR 2015 Annual Meeting



Внутривенное ежедневное введение RPT835 (предложенное МНН - алофаниб) достоверно ингибирует рост серозного рака яичников



Терапевтический патоморфоз ткани опухоли яичника при использовании ингибитора FGFR2

Артериальная гипертензия у больных метастатическим почечно-клеточным раком, получавших акситиниб или сорафениб в рамках исследования AXIS

В рамках рандомизированного исследования 3 фазы AXIS акситиниб продемонстрировал лучшие результаты эффективности, чем сорафениб у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (ПКР), получавших в первой линии терапии ингибиторы тирозинкиназы. Кроме того, в исследованиях было показано, что у больных с наличием артериальной гипертензии эффективность терапии акситинибом выше.

Задачей анализа, результаты которого были опубликованы в последнем номере журнала Targeted Oncology, было проанализировать окончательную частоту гипертензии в группах и последствия, к которым может привести повышение АД.

Частота гипертензии в группе акситиниба составила 40,4% (145 из 359 больных), а в группе сорафениба - 29% (103 из 355 больных). Частота гипертензии 3 степени токсичности была 15,3% и 10,7% для акситиниба и сорафениба соответственно. В каждой группе только 1 пациент (0,3%) имел гипертензию 4 степени токсичности. В связи с повышением давления, перерыв в лечении акситинибом пришлось сделать у 12,8% больных, снизить дозу препарата - 4,5% пациентам, и только в одном случае - отменить лечение. Около 50% больных с гипертензией 3-4 степени получили акситиниб более 9 месяцев. Осложнения, связанные с развитием гипертензии, практически не встречались (<1%).

Авторы делают вывод, что гипертензия встречалась чаще у пациентов, получавших акситиниб, а не сорафениб. Между тем, развитие гипертензии крайне редко приводило к необходимости отменить препарат или к осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы. Во время терапии акситинибом, безусловно, требуется мониторинг артериального давления.

Источник: Brian I. Rini et al. Targeted Oncology, March 2015, Volume 10, Issue 1, pp 45-53

РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 3 ФАЗЫ CEREBEL: СРАВНЕНИЕ ЧАСТОТЫ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ В ЦНС У ПАЦИЕНТОК С HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ РМЖ, ПОЛУЧАВШИХ ЛАПАТИНИБ+КАПЕЦИТАБИН ИЛИ ТРАСТУЗУМАБ+КАПЕЦИТАБИН

Трастузумаб существенно улучшил показатели лечения больных метастатическим HER2-положительным раком молочной железы (РМЖ). Однако, по данным различных авторов, частота развития метастазов в головной мозг колеблется от 10 до 48%, а медиана общей выживаемости в этой группе составляет 4-13 месяцев. Одной из причин неэффективности трастузумаба в группе пациенток с метастазами в головной мозг является невозможность преодоления гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

Задачей рандомизированного исследования 3 фазы CEREBEL было сравнение эффективности низкомолекулярного ингибитора лапатиниба, способного проникать через ГЭБ, с эффективностью трастузумаба на частоту метастазирования в ЦНС у больных HER2-положительным метастатическим

РМЖ. Оба препарата использовались в комбинации с капецитабином.

540 больных изначально без метастазов в ЦНС были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу лапатиниба и капецитабина (N=271) или в группу трастузумаба и капецитабина (N=269). Главным критерием эффективности была частота метастазов в ЦНС (ЦНС как первая локализация метастазов). Дополнительными критериями считались выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ).

Частота метастазов в ЦНС была 3% в группе лапатиниба и 5% в группе трастузумаба. Достоверных отличий между группами не отмечалось (P = 0,360). Показатели ВБП и ОВ были лучше в группе трастузумаба (HR=1,30; 95% ДИ, 1,04-1,64; HR=1,34; 95% ДИ, 0,95-1,64, соот-

ветственно). Медиана ВБП составила 6,6 мес. и 8,1 мес. в группах лапатиниба и трастузумаба; медиана ОВ - 22,7 мес. и 27,3 мес. Частота ответов между группами достоверно не отличалась - 27% и 32% (P = 0,2731). В группе лапатиниба серьезные нежелательные явления были выявлены у 13% больных, а в группе трастузумаба - в 17% случаев.

Авторы считают, что отличия в частоте метастазирования HER2-положительного РМЖ в ЦНС при использовании комбинации лапатиниб+капецитабин или комбинации трастузумаб+капецитабин отсутствуют. Назначение трастузумаба приводило к лучшим показателям ВБП и ОВ.

Источник: Xavier Pivot, ... Vladimir Semiglazov. JCO May 10, 2015 vol. 33 no. 14 1564-1573

ХИМИЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО III СТАДИИ: О НАСУЩНОМ



Н.В. Дензина
ГУЗ областной
клинический
онкологический
диспансер, г. Ульяновск
Ульяновский
государственный
университет, кафедра
онкологии и лучевой
диагностики

Более трети всех впервые выявленных пациентов с диагнозом немелкоклеточный рак лёгкого (НМКРЛ) составляют больные с изначально диагностированной III стадией, многие из которых на момент установки диагноза являются неоперабельными в силу разных причин, а посему проблема выбора оптимальной схемы консервативного лечения у этих сложной категории пациентов является весьма актуальной. Если учесть, что часть больных из другой трети – с изначально установленной IV стадией процесса – а также пациенты с опухолями I-II стадий, не подлежащие операции, тоже могут получать консервативное химиолучевое лечение, становится ясно, почему поиск наиболее эффективной комбинации вот уже несколько десятилетий заботит учёные умы.

Консервативное лечение может подразумевать лучевую терапию, результаты которой в изолированном варианте сложно назвать удовлетворительными (средняя выживаемость больных составляет примерно 10 месяцев), и химиолучевое лечение, в последовательной либо одновременной комбинации методов. Именно химиолучевое лечение в настоящее время признано стандартом лечения неоперабельного НМКРЛ, позволяющим улучшить результаты как локального контроля, так и общей выживаемости [1].

Одновременное применение облучения и химиотерапии имеет ряд бесспорных теоретических обоснований. Во-первых, проведение только одного вида лечения с последующим переходом к другому чревато более высоким риском прогрессирования, подразумевающим, что примерно треть пациентов не получит лечение в полном объёме, просто не дойдя до следующего этапа. Во-вторых, последовательная комбинация методов означает невозможность затянутости лечебного курса, что абсолютно неприемлемо для НМКРЛ, относяще-

гося к наиболее быстро репопулирующим опухолям. Два исследования, опубликованные в 2000 году, подтвердили, что пролонгирование лечения крайне негативно сказывается и на общей, и на раково-специфической выживаемости больных НМКРЛ и чревато весьма массивными потерями в этих показателях [2,3]. Наконец, логика одновременного применения лучевой терапии и химиотерапии была обоснована и сформулирована ещё в 70х годах прошлого века. Помимо воздействия на первичную опухоль и на её микрометастазы, подавляющее большинство из известных химиотерапевтических агентов, в том числе и платина как основа схем для НМКРЛ, оказывают радиосенсибилизирующее действие на опухолевые клетки, механизмы которого весьма разнообразны.

В отношении эффективности одновременного химиолучевого лечения при НМКРЛ современная наука располагает не только большим количеством рандомизированных исследований по этой проблеме, но и двумя мета-анализами. Первый из них, O'Rourke et al., 2010 года, из базы данных Cochrane, основан на сравнительном анализе результатов лечения 2728 больных НМКРЛ из 19 рандомизированных исследований [4]. Он показал, что химиолучевое лечение приводит к снижению риска смерти от НМКРЛ на 14% по сравнению с только лучевой терапией, кроме того, авторы продемонстрировали увеличение общей 3-летней выживаемости на 10% по сравнению с последовательным применением химиотерапии и лучевой терапии. Без сомнения, интенсификация лечения не проходит бесследно для большего числа пациентов: число тяжёлых эзофагитов, а также анемий и лейкопений регистрировалось значительно чаще при одновременном химиолучевом лечении, а количество смертельных случаев в процесс лечения было в 2 раза больше (4% против 2% при последовательном применении). Второй мета-анализ, Auperine et al., 2010 года, основан на результатах лечения меньшего количества больных (1295 пациентов из 6 рандомизированных исследований), но, тем не менее, демонстрирует схожие выводы [5]. Одновременное химиолучевое лечение больных НМКРЛ даёт выигрыш в 5,7% в общей выживаемости за 3 года, преимущества в выживаемости признаются стандартом лечения больных нерезектабельным НМКРЛ III стадии, находящихся в удовлетворительном состоянии при минимальной потере веса.

К сожалению, зачастую выясняется, что далеко не все пациенты к моменту начала лечения способны получать токсичную химиолучевую терапию, как по причине ослабленного состояния при выраженной потере веса, так и из-за значительных

размеров первичной опухоли или массивного поражения средостения. Во многих случаях лечение начинается с индукционной химиотерапии с последующим подключением облучения. А что, если и сохранным пациентам, подходящим для химиолучевого лечения, с целью улучшения отдалённых результатов проводить индукционную химиотерапию или завершать радикальное химиолучевое лечение консолидирующими курсами ПХТ?

В отношении индукционной лекарственной терапии многие исследователи высказались весьма негативно. Так, исследование CALGB (Cancer And Leukemia Group B) 2007 года показало, что проведение 2 курсов карбоплатин/паклитаксел с последующим облучением на фоне этих же препаратов даёт лишь незначительное преимущество в средней выживаемости (12 месяцев против 14, $p=0.3$) и 2-летней выживаемости (29% против 31%) при более выраженной гематологической токсичности в группе индукционной химиотерапии [6]. В исследовании Belani et al. (2005), когда авторы сравнивали результаты лечения 3 групп пациентов с различными комбинациями химиотерапии и облучения, наихудшие показатели выживаемости были отмечены именно в группах последовательного химиолучевого лечения, индукционной ПХТ с последующим химиолучевым лечением, нежели в группе консолидирующей химиотерапии [7].

Но в то же время рандомизированное клиническое исследование III фазы Hanna et al. 2008 года [8] и его обновлённый вариант 2012 года [9] продемонстрировали отсутствие преимуществ консолидирующей химиотерапии. Добавление 3 курсов доцетаксела к химиолучевому лечению (лучевая терапия в дозе 60 Гр на фоне 2 курсов цисплатин/этопозид) не давало преимуществ в 3-летней выживаемости по сравнению с группой только химиолучевой терапии, но при этом токсичность лечения была значительно выше.

Таким образом, в настоящее время общепринятым стандартом лечения неоперабельного НМКРЛ является одновременная химиолучевая терапия с применением двухкомпонентных схем на основе препаратов платины. Два мета-анализа, опубликованные с разницей в 11 лет, продемонстрировали преимущество платиносодержащих комбинаций с лучевой терапией в плане снижения риска смертности от рака лёгкого почти в два раза по сравнению с другими схемами (30% против 18%, Marino et al., 1995) и в отношении увеличения 2-летней выживаемости на 4% (Auperine et al., 2006) [10,11]. Однако если попробовать проанализировать достоверные результаты всех рандомизированных исследований по этой проблеме, всех мета-анализов и более поздних крупных исследований II фазы, то можно прийти к выводу, что в настоящее время не существует консенсуса о том, какую же схему лекарственного лечения в комбинации с лучевой терапией следует считать оптимальной. Наиболее

надёжные по достоверности данные поддерживают схемы цисплатин/этопозид или цисплатин/винкалкалоиды [12]. Тем не менее, в последнее десятилетие в Северной Америке и Европе даже большую популярность приобрела комбинация карбоплатин/паклитаксел, широко практикуемая даже вне стационара на фоне амбулаторной лучевой терапии и, возможно, идентичная по эффективности цисплатин-содержащим схемам. Сравнительных проспективных исследований по данному вопросу пока не существует, а вот два крупных ретроспективных анализа были опубликованы недавно, во второй половине 2014 года.

Ezeretal. сравнили результаты химиолучевого лечения 1878 больных НМКРЛ III стадии в возрасте старше 65 лет из SEER регистров; 83% из них получали химиотерапию по схеме карбоплатин/паклитаксел и 17% - цисплатин/этопозид [13]. Анализ показал схожие результаты как в отношении общей выживаемости (HR: 0.98; 95% CI: 0.86–1.12), так и раково-специфической выживаемости (HR: 0.99; 95% CI: 0.84–1.17), но при этом частота и выраженность гематологической токсичности оказалась значительно ниже в группе карбоплатина. Santana-Davila et al. [14] проанализировали данные 1842 больных из регистров VHA (Veterans Health Administration), пролеченных за 10-летний период, с 2001 по 2010 годы и подтвердили равноэффективность вышеуказанных схем в плане общей выживаемости. Однако процент осложнений в группе цисплатина был достоверно выше: 47.3% инфекционных осложнений против группы карбоплатина (39.4%, $P=0.0022$), почечная недостаточность 30.5% против 21.2% ($P < 0.001$), эзофагиты III-IV степени у 18.6% против 14.4% ($P = 0.0246$). Это потребовало более частой госпитализации для их купирования (2,4 госпитализации против 1,7, $P < 0.001$) или большего числа амбулаторных посещений с той же целью (17,6 против 12,6, $P < 0.001$). Основным выводом, сделанным этими группами авторов, заключается в следующем: при равной эффективности данных схем применение комбинации карбоплатин/паклитаксел сопровождается меньшей токсичностью и, следовательно, более предпочтительно для возрастных пациентов. Тем не менее, этот дуэт также не может считаться идеально подходящим для химиолучевого лечения. Во-первых, применение таксанов на фоне облучения грудной клетки всегда чревато более высоким риском пневмонитов, вплоть до фатальных, особенно при проведении радикального курса лучевой терапии [15]. Кроме того, существует вероятность, что карбоплатин менее эффективен в плане воздействия на микрометастазы рака лёгкого, как следует из LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) мета-анализа [16]. Видимо, право на существование в равной степени будут иметь обе комбинации в сочетании с облучением, пока не появились результаты проспективных рандомизированных исследований

по сравнению эффективности данных схем, либо более перспективные комбинации новых терапевтических агентов с лучевой терапией.

Пока же создается впечатление, что некое «плато эффективности» при использовании лучевой терапии и традиционной химиотерапии достигнуто: даже исследования с наилучшими из полученных результатов демонстрируют показатели средней выживаемости в пределах 18-22 месяцев. Наибольший интерес в настоящее время вызывают те исследования, которые фокусируются на идентификации новых терапевтических агентов - таргетных препаратов - и их внедрения в схемы химиолучевого лечения с целью повышения их эффективности.

Практически все из известных таргетных препаратов, применяемых в лечении больных НМКРЛ, к настоящему моменту были протестированы в комбинации с облучением в доклинических или клинических исследованиях I фазы. Наибольшее количество работ посвящено ингибиторам ангиогенеза и рецепторов эпидермального фактора роста: есть даже несколько исследований II фазы. Бевацизумаб в исследовании II фазы по химиолучевому лечению продемонстрировал выраженную токсичность у большого числа больных, вплоть до образования трахеобронхиальных свищей [17]. Другие представители этой группы также не показали каких-либо преимуществ в комбинации с облучением.

Добавление цетуксимаба к комбинации пеметрекседа и карбоплатина на фоне лучевой терапии не выявило улучшений результатов лечения, как показало клиническое исследование II фазы Govindan et al. [18]. Ряд других работ с другими представителями группы анти-EGFR в комбинации с облучением продемонстрировали результаты сопоставимые с традиционными режимами химиотерапии. Но в любом случае, комбинация химиолучевого лечения с новыми терапевтическими агентами представляется весьма привлекательной терапевтической опцией для больных местнораспространённым НМКРЛ, а посему немалое количество исследований проводится в настоящее время. Пока же большинство авторов не рекомендуют сочетать облучение больших объёмов лёгкого с таргетной терапией, особенно при использовании гипофракционированных режимов лучевой терапии [19].

Наибольшее количество вопросов вызывает схема лучевой терапии как компонента радикального химиолучевого лечения, а именно доза и режим фракционирования. В настоящее время общепринятым стандартом считается облучение в режиме традиционного фракционирования в суммарных дозах 60-66 Гр, хотя дискуссии в отношении наиболее эффективного варианта облучения, равно как и оптимальной дозы, ведутся постоянно. Результаты недавнего исследования Bradley et al., опубликованные в журнале Lancet

Продолжение на стр. 11

Начало на стр. 9

январе 2015 года, в очередной раз явились предостережением в отношении максимальной осторожности в назначении больших доз лучевой терапии, особенно в сочетании с химиотерапией при НМКРЛ. Увеличение дозы до 74 Гр приводило к развитию большего числа выраженных лучевых эзофагитов и при этом сопровождалось ухудшением показателей выживаемости по сравнению с более стандартной дозой 60 Гр [20]. Что касается режима фракционирования дозы, более чем столетняя история лучевой терапии показывает, что единого, универсального и максимально эффективного режима, подходящего для всех опухолей человека не существует. В любой идеальной ситуации, когда разработанный новый многообещающий режим облучения теоретически обоснован с учетом всех особенностей опухоли и тщательно смоделирован математически, существует риск, что все его теоретические преимущества могут обернуться реальной опасностью без клинической апробации. Кроме того, имеется комплексная взаимозависимость между общей дозой, дозой за фракцию, общей продолжительностью лечения, облучаемым объемом, параметрами пучка, предписанными условиями облучения и процедур контроля качества, что означает: режим фракционирования не должен рассматриваться изолированно в аспекте его эффективности, особенно в комбинации с лекарственным лечением.

Из всех режимов фракционирования дозы лучевой терапии, применяемых в лечении больных НМКРЛ комбинации с химиотерапией, традиционный и гиперфракционированный режимы являются наиболее изученными. Исследование RTOG 8311 по гиперфракционированию с эскалацией дозы показало, что наиболее приемлемой при данном варианте облучения является доза 69,6 Гр, поскольку показатели общей выживаемости при достижении этой дозы оказались несколько лучше, нежели при подведении больших или меньших доз облучения [21]. Однако «популярность» гиперфракционированного режима в химиолучевом лечении больных раком лёгкого в настоящее время не слишком велика. В 2000 году были опубликованы результаты рандомизированного исследования RTOG 9410, в котором пациенты получали лечение с применением трёх схем: последовательная комбинация химиотерапии и лучевой терапии в традиционном режиме, одновременная химиолучевая терапия с использованием традиционного фракционирования и одновременная химиотерапия с гиперфракционированным облучением [22]. Наилучшие показатели средней и общей трёх- и пятилетней выживаемости оказались в группе одновременного традиционного химиолучевого лечения – этот вариант и является в настоящее время стандартным.

Однако в лучевой терапии НМКРЛ все большее значение приобретают ускоренные режимы облучения, подразумевающие, что стандартная суммарная доза подводится за укороченный промежуток времени чаще всего за счет увеличения числа стандартных фракций в сутки, а также гипофракционированные

режимы, особенно в паллиативном лечении. Их использование не только, несомненно, удобно и экономично, поскольку затрачивается значительно меньше времени на лечение, но и радиобиологически обоснованно. Для опухолей с ускоренной репопуляцией, к которым относится и НМКРЛ, подведение лечебной дозы в максимально сжатые сроки является непереносимым условием эффективного воздействия. К сожалению, подавляющее число работ по применению ускоренных режимов не подразумевало использование одновременной химиотерапии, только последовательные комбинации. В ряде случаев результаты оказались весьма обнадеживающими. Так, в исследовании III фазы ECOG 2597 две группы пациентов после 2 курсов индукционной химиотерапии карбоплатин/паклитаксел получали лучевую терапию либо в традиционном режиме (64 Гр), либо ускоренный курс (1,5 Гр за фракцию 3 раза в сутки до суммарной дозы 57,6 Гр) с 2 недельным перерывом [23]. Исследование было досрочно завершено по достижении 40% от ранее запланированного числа пациентов по причине явных преимуществ в основных показателях в группе исследования. Медиана выживаемости оказалась в 1,5 раза выше по сравнению с группой контроля (20,3 месяца против 14,9 месяцев), а показатели двух- и трёхлетней выживаемости – в 2 и более раз лучше, хотя статистической достоверности достичь не удалось. Тем не менее, идея разработки ускоренных режимов облучения в комбинации с химиотерапией лежит на поверхности, и применение современных технологий лучевой терапии, без сомнения, могут способствовать этому. Так, Bearz et al. инициировали исследование I фазы по подбору приемлемой дозы доцетаксела на фоне гипофракционированного облучения неоперабельных больных НМКРЛ III стадии после 3 курсов индукционной химиотерапии с цисплатином и доцетакселом [24]. Облучение проводилось с применением технологии томотерапии, подразумевающей комбинацию IMRT и IGRT, высокопрецизионное облучение под постоянным визуальным контролем. При дозе доцетаксела 38 мг/м² еженедельно лимитирующей токсичности отмечено не было, а показатели медианы выживаемости оказались как минимум сопоставимыми с уже упомянутыми (24 месяца). Без сомнения, работа в этом направлении должна быть продолжена. Таким образом, в настоящее время одновременное химиолучевое лечение с использованием традиционного фракционирования дозы и платиносодержащих схем химиотерапии представляется стандартом лечения нерезектабельного немелкоклеточного рака лёгкого. Дело будущих исследований – поиск оптимальных комбинаций ускоренного облучения с лекарственными препаратами, в том числе новыми терапевтическими агентами, при широком применении современных технологий лучевой терапии с целью индивидуализации лечения, повышения его эффективности и ограничения токсичности.

Литература

1. Chagari C, Soria JC, Deutsch E. Controversies and challenges regarding the impact of radiation therapy on

survival. *Annals of Oncology* 00: 1–9, 2012

2. Fowler, Chappel. Non-small cell lung tumors repopulate rapidly during radiation therapy *IJROBP* 2000 Jan 15;46(2):516-7.

3. Feldman HJ. Split-course radiotherapy or treatment interruption. *Strahlenther Oncol.* 2000 Oct;176(10):458-61.

4. O'Rourke N, Roquéi Figuls M, Farré Bernadó N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;6:CD002140.

5. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, et al. Meta-Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2181-2190.

6. Vokes EE, Herndon II JE, Kelley MJ, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 25:1698-1704.

7. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol.* 2005;23:5883–5891.

8. Hanna N, Neubauer M, Yamamoto S, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 2008;26:5755-60.

9. Jalal SI, Riggs HD, Melnyk A, et al. Updated survival and outcomes for older adults with inoperable stage III non-small-cell lung cancer treated with cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel: analysis of a phase III trial from the Hoosier Oncology Group (HOG) and US Oncology. *Ann Oncol* 2012;23:1730–1738.

10. Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb nonsmall cell lung cancer. *A meta-analysis.* *Cancer* 1995;76:593-601.

11. Auperin A, Le Pechoux C, Pignon JP, et al. Concomitant radio-chemotherapy based on platinum compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol* 17 (3): 473-83, 2006

12. Vansteenkiste J, De Ruysscher D, Eberhardt WE, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 24:vi89-vi98, 2013 (suppl 6).

13. Ezer N, Smith CB, Galsky MD, et al. Cisplatin vs. carboplatin-based chemoradiotherapy in patients >65 years of age with stage III non-small cell lung cancer. *Radiation Oncol.* 2014 Aug;112(2):272-8.

14. Santana-Davila R, Devisetty K, Szabo A, et al. Cisplatin and etoposide versus carboplatin and paclitaxel with concurrent radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: An analysis of Veterans Health Administration data. *J Clin Oncol* doi: 10.1200/JCO.2014.56.2587

15. Palma DA, Senan S, Tsujino K, et al. Predicting radiation pneumonitis after

chemoradiation therapy for lung cancer: An International Individual Patient Data Meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:444-450

16. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: A pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 26:3552-3559, 2008

17. Spigel DR, Hainsworth JD, Yardley DA, et al. Tracheoesophageal fistula formation in patients with lung cancer treated with chemoradiation and bevacizumab. *J Clin Oncol* 2010;28:43-8.

18. Govindan R, Bogart J, Stinchcombe T, et al. Randomized phase II study of pemetrexed, carboplatin, and thoracic radiation with or without cetuximab in patients with locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B trial 30407. *J Clin Oncol* 2011;29:3120-5.

19. Provencio M., Sanchez A. Therapeutic integration of new molecule-targeted therapies with radiotherapy in lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2014;3(2):89-94

20. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a

randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 187–99

21. Cox J, Azarnia N, Byhardt R, W, et al. A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: possible survival benefit with ≥69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small-cell lung carcinoma: report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. *J. Clin. Oncol.* 1990;8:1543–1555.

22. Curran WJ, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs Concurrent Chemoradiation for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: Randomized Phase III Trial RTOG 9410. *Natl Cancer Inst* 2011;103:1452–1460

23. Belani CP, Wang W, Johnson DH, et al. Phase III study of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 2597): induction chemotherapy followed by either standard thoracic radiotherapy or hyperfractionated accelerated radiotherapy for patients with unresectable stage IIIA and B non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:5883-5891.

24. Bearz A, Minatel E, Rumeileh IA, et al. Concurrent chemoradiotherapy with tomotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: a phase I, hypofractionated radiation regimen. *BMC Cancer* 2013, 13:513

Апрепитант для профилактики тошноты и рвоты, обусловленных назначением химиотерапии у детей: результаты рандомизированного исследования 3 фазы

Апрепитант – селективный высокоаффинный антагонист рецепторов субстанции Р/нейрокинина-1 (NK1) с выраженным противорвотным действием, изучавшийся у взрослых. Фармакокинетика и эффективность апрепитанта у детей и подростков в возрасте до 18 лет до настоящего времени не была изучена. В связи с этим в рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании 3 фазы изучалась эффективность препарата у детей.

Дети в возрасте 6 месяцев – 17 лет, получающие умеренно или высокоэметогенную химиотерапию по поводу злокачественных опухолей, были стратифицированы по основным факторам и рандомизированы в группы:

– апрепитанта (125 мг у детей 12–17 лет; от 3 мг/кг до 125 мг у детей 6 месяцев – <12 лет) в комбинации с ондансетроном в первый день и затем только апрепитантом (80 мг у детей 12–17 лет; от 2 мг/кг до 80 мг у детей 6 месяцев – <12 лет) во 2 и 3 дни;

– плацебо в комбинации с ондансетроном в том же режиме (контрольная группа).

Добавление дексаметазона к терапии разрешалось. Главным критерием эффективности была частота полных ответов на терапию, определенная как пропорция пациентов, у которых не было рвоты, позывов к рвоте и показаний к назначению дополнительной противорвотной терапии в течение 25–120 часов с момента приема апрепитанта или плацебо.

В исследовании приняли участие 307 пациентов из 24 стран. 77 (51%) из 152 пациентов в группе апрепитанта и 39 (26%) из 150 пациентов в контрольной группе достигли полного ответа на терапию. Различия в пользу апрепитанта оказались статистически достоверными (p<0,0001). Наиболее частыми побочными эффектами 3–4 степени токсичности были фебрильная нейтропения (15% и 14% в лечебной и контрольной группах соответственно), анемия (9% и 17%) и снижение числа нейтрофилов (7% и 11%).

Авторы делают вывод, что добавление апрепитанта к ондансетрону (± дексаметазон) является целесообразным у детей, получающих химиотерапию умеренной или высокой степени эметогенности.

Источник: Hyoung Jin Kang с соавт. Volume 16, No. 4, p385–394, April 2015

ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

И.Н. Петухова Н.В. Дмитриева

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

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) составляют до 40% всех госпитальных инфекций во всем мире. После инструментальных вмешательств и катетеризации мочевых путей они возникают в 66-86% случаев, а в 1-5% случаев могут развиться даже после однократной катетеризации мочевых путей. При наличии постоянного уретрального катетера с открытой дренажной системой, установленной более 4 суток назад, ИМП имеют место у 100% больных [6].

Госпитальные ИМП часто рефрактерны к антимикробной терапии. Одной из основных причин этого является высокая частота формирования микробных биопленок на слизистых клетках уретера, инородных телах (катетеры, камни). Причем, подавляющее большинство входящих в биопленку микроорганизмов находится в покоящемся состоянии (не размножается), благодаря чему резко повышается их устойчивость к антибиотикам. Мочевые катетеры облегчают проникновение бактерий в мочевыводящие пути восходящим путем по наружной или внутренней стенке катетера. При этом катетер-ассоциированные ИМП ввиду трудности эрадикации возбудителей на фоне длительного стояния катетеров становятся основным источником резистентных микроорганизмов в стационаре [4, 5].

Резистентность микроорганизмов – возбудителей ИМП у онкологических больных

Как правило, ведущими возбудителями госпитальных ИМП являются *Escherichiacoli*, клебсиеллы, другие энтеробактерии, псевдомонады (в т.ч. синегнойная палочка), энтерококки, реже – стафилококки и грибы рода *Candida*.

В последние годы наблюдается неуклонный рост резистентности возбудителей госпитальных ИМП к фторхинолонам. Так, по данным глобального исследования SMART (2009-2010), в котором была проанализирована резистентность возбудителей ИМП в 33 странах, было показано, что устойчивость возбудителей в различных странах варьирует от 6 до 75%, что заставило зарубежных специалистов сделать вывод о том, что фторхинолоны нельзя использовать в первой линии лечения грамотрицательных ИМП у госпитализированных больных [7].

Параллельно с ростом резистентности к фторхинолонам, являвшихся

в течение последних десятилетий основными препаратами для лечения уроинфекций, наблюдается рост резистентности возбудителей госпитальных ИМП к цефалоспорином 3 поколения в результате продукции бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС). Нередко наблюдается корезистентность к фторхинолонам и цефалоспорином 3 поколения. Так, среди возбудителей госпитальных ИМП у онкологических больных различного профиля один из основных возбудителей - *E.coli* - в 24% случаев продуцировал БЛРС. Подобные штаммы микроорганизмов были резистентны к большинству препаратов, за исключением пиперациллина/тазобактама и карбапенемов (эртапенем, имипенем, меропенем) (ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» РАМН, 2011-2013 гг., неопубликованные данные).

В онкоурологических стационарах спектр выделяемых возбудителей, как правило, шире, а резистентность выше, чем в других клиниках.

Так, в Московской городской больнице (МГОб) №62 по данным за 2005-2006 гг. госпитальные ИМП развивались у 11% больных раком почки, 22% больных раком мочевого пузыря и 39% больных, перенесших простатэктомию. При этом до 40% кишечных палочек и клебсиелл продуцировали БЛРС и были чувствительны только к препаратам из группы карбапенемов [3].

По неопубликованным данным ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» РАМН в 2011-2013 гг. (110 штаммов) резистентность к цефалоспорином 3 поколения за счет продукции БЛРС составляла 54,5% среди *E.coli*, 70,0% среди *K.pneumoniae* и *Enterobacterspp.*, 64,3% среди прочих энтеробактерий. Резистентность к фторхинолонам в тот же период времени составляла 78,8% среди *E.coli*, 80% среди *K.pneumoniae*, 70% среди *Enterobacterspp.*, 57,1% среди прочих энтеробактерий, 57,9% среди синегнойных палочек. Кроме того, среди синегнойных палочек, ацинетобактера и клебсиелл встречались мультирезистентные микроорганизмы, устойчивые в том числе к карбапенемам. Частота корезистентных штаммов к фторхинолонам и продуцентов БЛРС составила 55,8%. Среди грамположительных микроорганизмов резистентными были только коагулазонегативные стафилококки (метициллин-резистентные штаммы составляли 92%). Обращает на себя внимание, что среди возбудителей

кандидурии 70% составляли *non-albicans Candida*, резистентные к флуконазолу.

Причинами столь высокой резистентности могут быть «сложный» контингент больных (наличие онкологического заболевания, пожилой возраст, неоднократные госпитализации в стационар и др.), колонизация резистентной микрофлорой после операции в период пребывания в ОРИТ, чрезмерное использование фторхинолонов в стране, как в урологической практике, так и для лечения легочных инфекций, и чрезмерное использование цефалоспоринов 3 поколения в стационаре, способствующее селекции продуцентов БЛРС.

Отягчающим фактором у онкологических пациентов является снижение иммунитета в связи с наличием опухолевого заболевания и проведением лучевой и/или химиотерапии.

Вышеуказанные данные, характеризующие высокую резистентность основных возбудителей госпитальных ИМП, в значительной степени колебали позиции фторхинолонов, назначение которых в первой линии эмпирической терапии возможно лишь в отдельных стационарах, в которых резистентность к ним не превышает 20%.

Использование цефалоспоринов III поколения в первой линии лечения возможно лишь в стационарах с низкой частотой выделения микроорганизмов, продуцирующих БЛРС.

Выбор антибиотика для профилактики ИМП у онкоурологических больных

Среди большинства онкологических больных антибиотикопрофилактика назначается лишь с целью профилактики раневых инфекций (РИ), и ее целью не является предотвращение ИМП. Профилактика ИМП возможна лишь у онкоурологических больных, у которых она одновременно является профилактикой РИ.

В условиях растущей антибиотикорезистентности обостряется проблема рационального выбора препаратов для антибиотикопрофилактики (АБП).

За рубежом большинством специалистов по-прежнему рекомендуются фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин). Обладая хорошей биодоступностью, ≥80% экскрецией с мочой (кроме моксифлоксацина) они используются с целью АБП в странах и стационарах с низкой частотой резистентности к

антибиотикам (США, Канада, страны Северной и Центральной Европы), что нашло отражение в европейских и американских рекомендациях по АБП. И это несмотря на то, что, начиная с 2012 года, опубликованы десятки работ, в которых урологи всего мира подчеркивают свое беспокойство в связи с тем, фторхинолоны «перестали работать», и задают вопрос, чем проводить антибиотикопрофилактику в этом случае?

Причинами отсутствия *in vitro* и *in vivo* активности фторхинолонов в некоторых стационарах стран Азии, Ближнего Востока, Южной Европы, а также нашей страны, является их длительное и чрезмерно широкое использование в лечении не только ИМП, но и инфекций респираторного тракта, а также наличие огромного числа дженериков с неизвестной активностью, которые широко применяются из-за их низкой стоимости. Еще одной причиной, по нашему мнению, является использование антибиотиков в урологии в низких дозах, что осуществлялось в течение многих лет, исходя из возможности создания высоких концентраций в моче. Однако обратной стороной применения низких доз препаратов также является развитие антибиотикорезистентности [5].

Высокая резистентность и к котримоксазолу, по разным данным составляющая от 25 до 65%, поэтому его активность как препарата для АБП представляется сомнительной.

Цефалоспорины I поколения (цефазолин) и 2 поколения (цефуросим) предлагаются в качестве основных препаратов для АБП в хирургии. Они малотоксичны, хорошо экскретируются почками и могут применяться в различных ситуациях, требующих АБП, в том числе в онкоурологии у пациентов, ранее не страдавших ИМП. Резистентность к ним, как правило, невысока.

Цефалоспорины 3 поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим) – препараты, предназначенные для лечения, а не АБП. Спектр их действия в отношении грамотрицательной флоры существенно шире такового у цефалоспоринов 1-2 поколения. Применение цефалоспоринов 3 поколения в АБП может ограничиваться отдельными ситуациями (напр., операциями с использованием сегментов кишечника), и то в этом случае показано применение препаратов, не активных против синегнойной палочки (цефтриаксон, цефотаксим). Цефтриаксон обладает невысокой экскрецией почками и тем самым проигрывает перед цефотаксимом. Цефтазидим, активный против *Paeruginosa*, не используется для АБП. Неоправданно широкое использование цефалоспоринов 3 поколения, так же как и фторхинолонов, способствуют селекции мультирезистентных энтеробактерий.

Несмотря на активность в отношении чувствительных штаммов энтерококков, целесообразность использования в АБП «незащищенных» аминопенициллинов (ампициллин, амоксициллин), даже в виде комбинации с другими антибиотиками, со-

мнительна. Ингибитор-защищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) лучше защищены от гидролиза бета-лактамазами и характеризуются относительно невысоким уровнем резистентности, поэтому наряду с цефалоспорином 1-2 поколения могут использоваться при АБП.

Ингибитор-защищенные уреидопенициллины (пиперациллин/тазобактам) и карбоксипенициллины (тикларциллин/клавуланат) обладают более широким спектром действия по сравнению с аминопенициллинами и активны в отношении *Paeruginosa*. В большинстве случаев это препараты терапевтического ряда, хотя появляются сообщения об их использовании в качестве препаратов для АБП в стационарах с высокой резистентностью к фторхинолонам и цефалоспорином.

Аминогликозиды (гентамицин, нетилмицин, тобрамицин, амикацин) обладают хорошей экскрецией с мочой и невысоким уровнем резистентности, однако применение их при уроинфекциях лимитируется потенциальной нефротоксичностью и ототоксичностью. Несмотря на предполагаемое кратковременное использование аминогликозидов при АБП (максимально 1 сутки), следует учитывать, что в настоящее время есть более безопасные препараты (пенициллины, цефалоспорины).

Азтреонам – единственный монобактам, обладающий активностью против грамотрицательной микрофлоры, включая синегнойную палочку. Может использоваться в терапии ИМП, целесообразность использования в АБП спорна.

Фосфомицинатрометамол – пероральный антибиотик, обладающий низким уровнем антибиотикорезистентности, и 90% экскрецией с мочой. Это подвигло отечественных специалистов рекомендовать данный препарат для АБП (пероральный прием за 3 часа до манипуляции) [1]. Однако, подобный подход вряд ли широко возможен (необходимость наркоза, достаточная длительность многих операций).

Цефалоспорины 4 поколения (цефепим), карбапенемы (эртапенем, имипенем, меропенем) являются препаратами терапевтического ряда. В отдельных случаях у больных, до операции колонизированных чувствительными только к этим препаратам микроорганизмами, возможно их применение в качестве так называемой «упреждающей» терапии. Однако это должно быть крайне редко.

При сравнении российских и международных рекомендаций обращает на себя внимание то, что в рекомендациях Американской Ассоциации Урологов (2012) наиболее часто предлагаются фторхинолоны и ко-тримоксазол, резистентность к которым на американском континенте не столь высока как в других регионах планеты, а также рекомендации назначать с целью АБП комбинации аминогликозидов (или азтреонама или цефалоспоринов) с метронидазолом (или клиндамицином) или ингибитор-защищенные пенициллины. Эти рекомендации незначительно варьируют в зависимости от процедуры.

Однако, аминогликозиды не подлежат введению во время наркоза в связи с их способностью вызывать нейро-

Продолжение на стр. 15



Сколково, 24-26 июня 2015

★ МОСКВА

17-19

ноября 2015

КРОКУС ЭКСПО

XIX

РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС



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



АОР
Ассоциация
Онкологов
России

www.rosoncweb.ru

Начало на стр. 13

мышечную блокаду с остановкой дыхательной и сердечной деятельности. Аналогично, линкозамиды (клиндамицин) также способны усиливать действие миорелаксантов вплоть до остановки дыхания. Поэтому рекомендации назначения этих двух групп препаратов в рамках АБП вызывают удивление, так же как включение в схемы антибиотикопрофилактики антиаэробного препарата метронидазола, действие которого вряд ли востребовано при операциях на мочевыводящих органах. Единственным исключением может быть трансректальная биопсия простаты, где использование метронидазола в комбинации с другими препаратами может быть хоть как-то оправдано.

В рекомендациях Европейской Ассоциации Урологов (2012) широко предлагается использование котримоксазола, цефалоспоринов и защищенных пенициллинов. Исключение аминогликозидов и азтреонама оправдано ввиду потенциальной токсичности первых и нерационального использования препаратов с антисинегнойной активностью (некоторые аминогликозиды [амикацин, тобрамицин], азтреонам) для АБП. Однако, удивительно сохранение в

рекомендациях ко-тримоксазола, который характеризуется высокой частотой приобретенной резистентности и поэтому вряд ли может являться препаратом первого выбора для АБП.

Национальные российские рекомендации (2012) не пропагандируют котримоксазол, и чаще, чем в Европе, но реже, чем в США, рекомендуют фторхинолоны. В основном, как и в европейских рекомендациях, предлагается использовать ингибитор-защищенные пенициллины и цефалоспорины [1].

Выбор антибиотика с целью лечения ИМП у онкологических больных

К сожалению, в некоторых стационарах имеет место недооценка распространенности и значимости нозокомиальных ИМП за счет того, что легко протекающие госпитальные ИМП не всегда регистрируются в историях болезни.

Основным принципом при выборе лечения госпитальных ИМП является наличие выраженных клинических проявлений в виде пиелонефрита, цистита, простатита, уросепсиса. При этом необходимо понимать, что

любая госпитальная уроинфекция считается осложненной, независимо от того, какую степень выраженности она имеет – легкую или тяжелую. При этом в отличие от неосложненной ИМП (как правило, имеет место у амбулаторных больных), у пациента с госпитальной ИМП перед назначением препаратов обязательно проведение бактериологического исследования мочи, что позволит скорректировать проводимую АБТ даже в тех ситуациях, если первоначально больному была назначена эмпирическая терапия.

Важнейшее значение имеют данные локальной (в конкретном стационаре, в конкретном отделении) антибиотикорезистентности, на основании которых препараты, к которым имеется высокий уровень резистентности основных возбудителей госпитальных ИМП, не должны назначаться в качестве эмпирической терапии.

Следует иметь в виду, что лечение госпитальных ИМП – сложный и длительный процесс, требующий совместных усилий специалистов многих специальностей: онкологов, клинических микробиологов, клинических фармакологов. При этом успех лечения в равной мере зависит

как от устранения осложняющего фактора, так и от проведения рациональной АБТ.

При назначении антибиотиков важно учитывать пути их выведения (с мочой или желчью) и фармакокинетические параметры, характеризующие зависимость антимикробного эффекта от времени (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы) или концентрации/дозы антибиотика (аминогликозиды, фторхинолоны). В первом случае важно соблюдение частоты введения антибиотиков, во втором – необходима высокая разовая доза препарата.

Учитывая вышесказанное, для лечения ИМП нецелесообразно назначать препараты, значительная часть которых выводится с желчью (цефоперазон, цефоперазон-сульбактам, цефтриаксон, моксифлоксацин и др.).

Более эффективны антибиотики, которые выводятся почками, создающие наиболее высокие концентрации препарата на пути выведения (в моче), при этом необходимо преодолеть противоречащее фармакокинетике заблуждение о том, что для лечения ИМП можно использовать более низкие дозы препаратов, в частности фторхинолонов. Использование низких доз антибиотиков на фоне нередко многодневного использования уретральных катетеров, как уже говорилось, приводит к нарастанию антибиотикорезистентности.

В стационарах с невысокой частотой выделения резистентных возбудителей (<20%) возможно использование цефалоспоринов II-III поколения (цефуросим, цефотаксим), защищенных аминопенициллинов (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам), фторхинолонов (левофлоксацин, ципрофлоксацин)[2, 5].

В стационарах с высокой резистентностью к цефалоспорином III поколения в эмпирической терапии может быть использован эртапенем или пиперациллин/тазобактам, при тяжелом течении – имипенем, меропенем. Эртапенем может использоваться как самостоятельно (при легкой и среднетяжелой инфекции), так и в целях долевывания при мочевых инфекциях вызванных БЛРС-продуцентами после первоначальной терапии препаратами из группы карбапенемов – имипенемом и меропенемом.

Карбапенемы также назначаются при отсутствии эффекта от стартовой терапии в стационаре, где распространены БЛРС-продуценты или их выявлении.

При тяжелом течении ИМП или при ухудшении состояния при неизвестной этиологии ИМП наряду с карбапенемами, пиперациллином/тазобактамом может использоваться цефалоспорин IV поколения цефепим. Назначение цефепима, как и цефалоспорина 3 поколения цефтазидима оправдано в стационарах,

где высока частота инфекций, вызванных синегнойной палочкой.

При подозрении на инфекцию, вызванную метициллин-резистентным золотистым стафилококком (MRSA) в схему может быть включен ванкомицин, даптомицин или линезолид.

После получения результатов посева и антибиотикограммы (при отсутствии ухудшения в состоянии больного) должна быть произведена де-эскалация в виде назначения более узкоспектрального антибиотика, активного в отношении выделенного возбудителя.

Тщательное обследование больного до операции, лечение отдаленных инфекций, если таковые имеются, анализ имеющихся у больного факторов риска развития послеоперационных инфекций, выбор адекватного режима профилактики, учет веса больного и состояния почечной функции при назначении антибиотика поможет уменьшить число послеоперационных инфекций и, если таковые возникли, наилучшим образом и быстро оказать лечебную помощь.

Литература

1. «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» (Российские национальные рекомендации), Москва, 2012, 63 с.
2. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н. «Антибактериальные препараты» В кн. «Онкоурология. Фармакотерапия без ошибок (руководство для врачей) под ред. проф. Русакова И.Г., проф. Борисова В.И. Москва, 2014, «Е-нота», с.291-344
3. Митрохин С.Д., Широкопад В.И., Соколов А.А., Сергеев В.П. «Госпитальная инфекция в онкоурологии» // «Онкоурология», 2007, №4, с.
4. Перепанова Т.С. Нозокомиальные инфекции мочевыводящих путей. Катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей. – в кн. «Послеоперационные инфекционные осложнения», Москва, 2013, «Практическая медицина», с. 251-270.
5. Петухова И.Н., Дмитриева Н.В. «Терапия инфекций мочевыводящих путей на фоне онкоурологических заболеваний». В кн. «Онкоурология. Фармакотерапия без ошибок (руководство для врачей) под ред. проф. Русакова И.Г., проф. Борисова В.И. Москва, 2014, «Е-нота», с. 469-498
6. «Урологические инфекции (глава 11)» В кн.: «Урология. Клинические рекомендации», изд. 3-е, переработ., Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2014 г., с. 320-369
7. Hoban D.J., Nicolle L.E., Hawser S., Bouchillon S., Badal R. Antimicrobial susceptibility of global inpatient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) program: 2009-2010 // *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2011; v.70, №4, p.507-511



ЧИКАГО
29 МАЯ 2015
НАЧАЛО: 17:00

Ежегодный симпозиум RUSSCO на конгрессе ASCO



Место проведения: Radisson Blu Aqua Hotel Chicago

Адрес: 221 N Columbus Dr, Chicago

Автобус из конгресс-центра McCormick: Route 11 - Gate 31

По окончании состоится Дружеский ужин.

rosoncweb.ru

Газета
Российского общества
клинической онкологии

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

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 5.2015 – тираж
4000 экз. Заказ 2500.

Распространяется
бесплатно.

При перепечатке материалов
необходимо получить
разрешение редакции.



3-5 | **2015**
ИЮЛЯ | **СОЧИ**

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

ЛУЧШЕЕ ПО МАТЕРИАЛАМ МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНФЕРЕНЦИЙ И СИМПОЗИУМОВ 2015: ЗАПАД

ПРОГРАММА

3 июля

- 15.00-15.10 **Приветственное слово**
15.10-15.40 **Биология опухолей**
проф. Е.Н. Имянитов (С-Петербург)
15.40-15.50 **Дискуссия. Вопросы и ответы**
15.50-16.20 **Поддерживающая терапия**
к.м.н. А.В. Снеговой (Москва)
16.20-16.30 **Дискуссия. Вопросы и ответы**
16.30-17.00 **Обзор российских инновационных исследований в онкологии**
к.м.н. К.А. Ходова (Сколково)
17.00-17.10 **Дискуссия. Вопросы и ответы**
17.10-17.30 **Перерыв**
17.30-19.30 **Сателлитные симпозиумы компании РОШ**
19:30 **Ужин**

4 июля

- 10.30-10.55 **Нейроонкология**
к.м.н. Д.Р. Насхлеташвили (Москва)
10.55-11.00 **Дискуссия. Вопросы и ответы**
11.00-11.30 **Рак молочной железы**
Докладчик уточняется
11.30-11.40 **Дискуссия. Вопросы и ответы**
11.40-12.10 **Онкогинекология**
к.м.н. А.С. Тюляндина (Москва)
12.10-12.20 **Дискуссия. Вопросы и ответы**
12.20-12.50 **Меланома кожи**
проф. Л.В. Демидов (Москва)
12.50-13.00 **Дискуссия. Вопросы и ответы**
13.00-13.10 **Перерыв**
13.10-13.40 **Онкоурология**
д.м.н. Д.А. Носов (Москва)
13.40-13.50 **Дискуссия. Вопросы и ответы**
13.50-14.50 **Сателлитные симпозиумы компаний Amgen | Pfizer**
14.50-15.30 **Обед**
15.30-17.30 **Перерыв**
17.30-18.00 **Опухоли ЖКТ**
к.м.н. А.А. Трякин (Москва)
18.00-18.10 **Дискуссия. Вопросы и ответы**
18.10-18.40 **Рак легкого**
д.м.н. Е.В. Артамонова (Москва)
18.40-18.50 **Дискуссия. Вопросы и ответы**
18.50-19.50 **Сателлитные симпозиумы компаний Merck Serono | Pfizer**
20.00-22.00 **Ужин**



Организатор:
Российское общество клинической онкологии
rosoncoweb.ru