

МЕЛНОМА:
ИЗМЕНЕНИЯ
В РЕКОМЕНДАЦИЯХ
NCCN
С. 5

РОЛЬ ЦОК
ПРИ РАКЕ
ТОЛСТОЙ КИШКИ
С. 7

РЕЗУЛЬТАТЫ
ИССЛЕДОВАНИЯ
SIRFLOX
С. 11

ФОКУС
НА РАК ЛЕГКОГО
С. 14

ВАРИАНТЫ
ХИРУРГИЧЕСКОГО
ЛЕЧЕНИЯ ПКР
С. 17



RUSSCO

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Официальная газета общества | Выпуск 3 • 2016

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗЫ РЕЦЕПТОРОВ СЕМЕЙСТВА ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ГИПЕРЭКСПРЕССИЕЙ HER2



**ТЮЛЯНДИН
Сергей Алексеевич**
**Российский
онкологический
научный центр
им. Н.Н. Блохина,
Москва**

Результаты двух клинических исследований по изучению роли ин-

гибиторов тирозинкиназы рецепторов семейства EGFR у больных раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2 были опубликованы в мартовском номере Lancet Oncology. Основанием для подобных исследований служит пример лапатиниба, который блокирует тирозинкиназу рецептора HER2 и в рандомизированных исследованиях совместно с капецитабином показал свою эффективность у больных с метастатическим раком молочной железы и наличием гиперэкспрессии HER2, которые прогрессировали на фоне адъювантного назначения трастузумаба. В исследование включались больные с метастатическим раком молочной железы и наличием гиперэкспрессии HER2, которые прогрессировали на фоне адъювантного назначения трастузумаба или первой линии химиотерапии с включением трастузумаба [3]. Больные рандомизировались в соотношении 2 к 1 в группу, которая получала либо винорельбин 25 мг/м² еженедельно и афатиниб 40 мг в день внутрь, либо винорельбин с еженедельным введением трастузумаба в начальной дозе 4 мг/кг, а затем 2 мг/кг. Основным критерием эффективности была медиана времени до прогрессирования. Предполагалось, что назначение афатиниба увеличит медиану времени до прогрессирования с 7 месяцев в группе трастузумаба до 9,5 мес. После включения 508 больных (339 в группу афатиниба

Исследование LUX-Breast 1 тестирувало гипотезу, что более широкое

Продолжение на стр. 3

FDA ОДОБРИЛО КРИЗОТИНИБ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ROS-1 ПОЗИТИВНОГО МЕТАСТАТИЧЕСКОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Кризотиниб (Crizotinib), также известный как Ксалкори (Xalcori), – препарат компании Pfizer, представляет собой противоопухолевый препарат, который за счет подавления ALK-гибридного белка блокирует передачу сигналов в ядро клеток, что приводит к остановке роста опухоли или к ее уменьшению.

Ранее в августе 2011 г. Управлением по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) препарат был одобрен для лечения больных местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), у которых обнаружена патологическая экспрессия гена ALK.

11 марта 2016 г. FDA расширило показание к применению кризотиниба, включив в него новое назначение – использование у больных метастатическим НМРЛ, опухоли которых имеют реаранжировку гена ROS-1.

Одобрение нового показания кризотиниба основано на результатах многоцентрового исследования, в котором приняли участие 50 больных ROS-1 позитивным НМРЛ. Реаранжировку ROS-1 определяли с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Пациентам назначался кризотиниб в дозе 250 мг два раза в сутки перорально. Основным критерием эффективности была частота объективного ответа (ЧОО).

По результатам данного исследования ЧОО на терапию кризотинибом составила 72% (95% ДИ от 58% до 84%). У 3 (6%) пациентов зафиксирован полный ответ на терапию и у 33 (66%) – частичный ответ. Медиана продолжительности ответа составила 18,3 мес.

Профиль безопасности препарата в целом был сопоставим с наблюдаемым при терапии ALK-позитивного метастатического НМРЛ. Среди нежелательных явлений, связанных с терапией кризотинибом, чаще всего наблюдались нарушение зрения, тошнота, диарея, рвота, отеки, запоры, повышение уровня трансамина, усталость, снижение аппетита, инфекция верхних дыхательных путей, головокружение и нейропатия.

Применение препарата может привести к развитию ряда серьезных нежелательных явлений, включая нарушение функции печени, воспаление легких, представляющее угрозу для жизни или приводящее к летальному исходу, аритмию, частичную или полную потерю зрения на один или оба глаза.

Терапия рака легкого представляет определенные трудности, в большей степени связанные с наличием «драйверных мутаций» (EGFR, KRAS, ROS-1, HER2, BRAF, MET, FGFR-1), некоторые из которых встречаются крайне редко. В то же время, мутации представляют собой мишени для таргетных препаратов. Идентификация драйверных мутаций у пациентов с НМРЛ позволяет назначить адекватную таргетную терапию, оптимизировать терапевтический эффект, а также достичь снижения токсичности. Реаранжировка гена ROS-1 встречается приблизительно у 1% больных НМРЛ. Как и при НМРЛ с реаранжировкой ALK, большинство пациентов с реаранжировкой ROS-1 были младше 65 лет, никогда не курили и имели морфологический вариант опухоли, соответствующий adenокарциноме. Таким образом, нахождение реаранжировки ROS-1 определило второй молекулярный подтипа НМРЛ, при котором кризотиниб показывает высокую противоопухолевую активность. На сегодняшний день кризотиниб является первым противоопухолевым препаратом, одобренным FDA, в терапии больных ROS-1 позитивным НМРЛ.

Настоящее показание расширяет перспективы клинического применения препарата у больных, опухоли которых имеют транслокацию ROS-1, что вселяет дополнительную надежду как в пациентов, страдающих данной патологией, так и в онкологов, сталкивающихся с терапией данного заболевания в своей клинической деятельности.

Источник: website ESMO

Начало на стр. 1

и 169 в группу трастузумаба) исследование было прекращено независимым наблюдательным комитетом в связи с отсутствием данных о лучших результатах лечения в группе афатиниба. Медиана времени до прогрессирования составила 5,5 мес. и 5,6 мес. в группе афатиниба и трастузумаба соответственно ($HR=1,10$, $p=0,46$). Частота объективного эффекта составила 47% и 46% соответственно. Ни в одной из подгрупп не было достоверного улучшения результатов лечения в группе афатиниба в сравнении с трастузумабом. Медиана общей продолжительности жизни в момент выполнения первичного анализа при медиане наблюдения 11,4 мес. составила 19,6 и 28,6 мес. соответственно ($HR=1,76$, $p=0,0036$).

Наиболее частыми побочными эффектами в группе афатиниба были диарея, нейтропения и кожная сыпь, в группе трастузумаба – нейтропения и анемия. Наиболее частыми осложнениями 3-4 степени были нейтропения (56% в группе афатиниба и 60% в группе трастузумаба) и диарея (18% и 0%). Из 337 больных, получавших лечение афатинибом, доза последнего была снижена до 30 мг у 189 (57%) больных и до 20 мг – еще у 60 (18%). Лечение по причине токсичности было прекращено у 52 (15%) больных в группе афатиниба и у 12 (7%) в группе трастузумаба. Смерть на фоне лечения отмечена у 18 (5%) больных в группе афатиниба и у 5 (3%) в группе трастузумаба.

Таким образом, результаты исследования демонстрируют преимущество продолжения лечения трастузумабом по сравнению с переходом на афатиниб. Почему афатиниб, который способен необратимо блокировать тирозинкиназы нескольких рецепторов семейства EGFR, проиграл трастузумабу? Причем проигрыш произошел в популяции больных, которые демонстрировали прогрессию на трастузумабе. Можно предположить, что меха-

низм действия моноклонального антитела в меньшей степени (во всяком случае, у больных с резистентностью) реализуется через блокаду рецептора, а в большей – через способность трастузумаба активировать клеточный противоопухолевый иммунитет. Этого свойства лишен афатиниб.

Тем удивительней выглядят результаты другого рандомизированного исследования, в котором другой необратимый ингибитор тирозинкиназ семейства EGFR (HER1, HER2, HER4) нератиниб продемонстрировал свою клиническую эффективность. Ранее в исследовании 2 фазы у больных с HER2-позитивным метастатическим раком молочной железы с прогрессированием болезни после антрациклинов, таксанов и трастузумаба частота объективного эффекта при назначении нератиниба составила 32% [4]. Это послужило основанием для изучения эффективности нератиниба при проведении адьювантной терапии в исследовании ExteNet. С этой целью больным раком молочной железы I-III стадий с гиперэкспрессией HER2 после окончания введения трастузумаба адьювантно назначали нератиниб в дозе 240 мг внутрь или плацебо ежедневно в течение года [5]. Интервал между окончанием введения трастузумаба и датой рандомизации не превышал 2 лет. Стратификация осуществлялась по следующим параметрам: гормональный статус (позитивный vs негативный), наличие метастазов в подмышечные лимфоузлы (0-3 vs 4 и более), сочетание назначения адьювантной химиотерапии и трастузумаба (последовательное vs одновременное). Основным критерием эффективности была безрецидивная выживаемость через 2 года после рандомизации. Предполагалось доказать 30% ($HR=0,7$) снижение риска прогрессирования в группе нератиниба в сравнении с плацебо. Планировалось включение 3850 больных, но исследование было прекращено после включения 2842 пациентов и при медиане на-

блодения 2 года, так как достигло намеченной цели.

Среди включенных больных у 43% в опухоли отсутствовали рецепторы эстрогенов и прогестерона, T1-2 стадия была у 71%, 4 и более метастазов в подмышечные лимфоузлы – у 30% пациенток. Адьювантная химиотерапия таксанами и/или антрациклином была проведена 99% больных, 93% больных с наличием рецепторов стероидных гормонов в опухоли получали гормонотерапию адьювантно, медиана интервала между окончанием введения трастузумаба и датой рандомизации составила 4,5 (1,5-10,8) мес. При медиане наблюдения 2 года прогрессирование заболевания отмечено у 70 и 109 больных в группе нератиниба и плацебо соответственно ($HR=0,67$, $p=0,0091$). Показатели двухлетней с момента рандомизации безрецидивной выживаемости составили 93,9% и 91,6%. Исследователи не выявили разницы в частоте местного и отдаленного метастазирования в обеих группах, 2-летняя частота метастазов в головной мозг составила 0,91% и 1,25%. При подгрупповом анализе было обнаружено, что нератиниб демонстрирует большую эффективность по снижению риска прогрессирования у больных с положительными рецепторами ($HR=0,51$), чем с отрицательными ($HR=0,93$). Данные по общей продолжительности жизни не представлены в связи с коротким сроком наблюдения.

Наиболее частой токсичностью в группе нератиниба была диарея: у 33% и 40% больных была зафиксирована диарея 2 и 3 степени соответственно. Другие проявления токсичности 3-4 степени были отмечены менее чем у 4% и достоверно не отличались от токсичности в группе плацебо. Диарея была причиной редукции дозы нератиниба у 26% больных и прекращения лечения у 17%. Оценка качества жизни показала достоверное ее снижение в течение первого месяца в группе нератиниба в сравнении с плацебо с постепенным ее выравниванием с

начальным уровнем.

Таким образом, дополнительный прием нератиниба в течение года после окончания адьювантной терапии трастузумабом достоверно уменьшает риск прогрессирования у больных операбельным раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2. Данный результат представляется неожиданным по нескольким причинам. Во-первых, ингибиторы тирозинкиназ семейства EGFR не доказали свою эффективность в адьювантной терапии рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2 (лапатиниб), а сходный по механизму действия (необратимый ингибитор) и мишени афатиниб в ранее представленном исследовании оказался малоэффективным у больных с резистентностью к трастузумабу. Во-вторых, в исследовании HERA было показано, что увеличение продолжительности лечения трастузумабом до двух лет не приводит к улучшению результатов лечения по сравнению с одногодичным введением. И в-третьих, ранее было показано, что ингибирование HER2 трастузумабом в равной степени эффективно у больных с отрицательными и положительными рецепторами, в то время как эффект нератиниба в основном реализовался у больных с положительными рецепторами, подавляющее большинство которых (93%) продолжали получать гормонотерапию. В связи с этим полученные данные исследования ExteNet не поддаются логическому объяснению. В качестве возможной гипотезы выдвигается предположение, что нератиниб способен не только ингибировать тирозинкиназы рецепторов семейства эпидермального фактора роста, но и в меньшей степени и другие белки с тирозинкиназным доменом, в частности, MAPK, MEK, FLT и FGFR. Возможно, что нарушение работы этих сигнальных путей ответственно за клинический выигрыш при назначении нератиниба. Позитивные результаты применения нератиниба сочетаются с серьезной токсичностью, обусловленной раз-

витием диареи. В данном исследовании не было рекомендовано использование профилактического назначения лоперамида, которое способно уменьшать проявления диареи. Использование нератиниба невозможно рекомендовать без достижения эффективного контроля над диареей. В любом случае, перспективы нератиниба в качестве адьювантной терапии зависят от эффективности и токсичности препарата в проводящемся в настоящее время исследовании APHINITY по адьювантной терапии больных раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2.

Литература:

1. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2733-43.
2. Lin NU, Winer EP, Wheatley D, et al. A phase II study of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker, in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing after trastuzumab. *Breast Cancer Res. Treat.* 2012; 133: 1057-65.
3. Harbeck N, Huang C-S, Hurvitz S, et al. Afatinib plus vinorelbine versus trastuzumab plus vinorelbine in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer who had progressed on one previous trastuzumab treatment (LUX-Breast 1): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; published online Jan 25.
4. Martin M, Bonneterre J, Geyer CE Jr, et al. A phase two randomized trial of neratinib monotherapy versus lapatinib plus capecitabine combination therapy in patients with HER2+ advanced breast cancer. *Eur. J. Cancer* 2013; 49: 3763-72.
5. Chan A, Delaloye S, Holmes FA, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 367-77.

ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ, ПРОВЕДЕНОЕ В ПРОЦЕССЕ БЕРЕМЕННОСТИ, НЕ ОКАЗЫВАЕТ НЕГАТИВНОГО ВЛИЯНИЯ НА РАЗВИТИЕ ПЛОДА

Возникновение злокачественных опухолей на фоне беременности, по счастью, редкое событие. В США частота постановки диагноза рака на фоне беременности составляет 1 случай на 1000 новорожденных. Это, в первую очередь, является причиной того, что акушеры и онкологи, которые наблюдают, лечат и родоизрещают больную мать, а также педиатры, которые затем наблюдают новорожденных, плохо ориентируются в данной проблеме. Считается, что проведение противоопухолевого лечения (операция, лучевая терапия и особенно химиотерапия) может нанести непоправимый вред плоду, являясь причиной врожденных уродств или возникновения других патологий после рождения. Поэтому до недавнего времени, по крайней мере, в России, в случае диагностирования злокачественной опухоли у беременной основной рекомендацией было прерывание беременности с последующим началом противоопухолевой терапии. Однако все большее число женщин

с диагнозом злокачественная опухоль отказывается от прерывания беременности и имеет намерение выносить и родить в срок. В этом случае, откладывая начало противоопухолевого лечения до момента родоразрешения, мы ухудшаем прогноз больной и возможность достижения излечения. Вследствие этого в мире многие клиники начали выполнять противоопухолевое лечение, начиная со второго триместра беременности. Специалисты не отмечают, что дети, рожденные у таких матерей, существенно отличаются от детей, рожденных после нормальной беременности. Вместе с тем, у беременных женщин с диагнозом злокачественная опухоль само заболевание, диагностические исследования, противоопухолевое лечение и повышенный уровень материнского стресса могут негативно сказаться на развитии плода. Противоопухолевые препараты способны в определенной степени проникать через плаценту в кровоток плода и негативно влиять на клеточное де-

ление формирующихся органов и тканей.

В ноябрьском номере *New England Journal of Medicine* коллеги из университетского госпиталя Leuven (Бельгия) опубликовали результаты исследования 129 детей, рожденных от матерей с диагнозом злокачественная опухоль на фоне беременности, и такого же числа детей, родившихся от здоровых матерей. 96 (74%) матерей в процессе беременности получали химиотерапию (отдельно или в сочетании с операцией или лучевой терапией), у 13 (10%) выполнено только оперативное лечение, 2 получали лечение интерфероном или трастузумабом и 14 (11%) женщинам противоопухолевое лечение не проводилось.

Медиана продолжительности беременности, в результате которой произошло родоразрешение, составила 36 (27-41) недель. Всего 79 (62%) детей родились в ранние сроки по сравнению с 8% детей, родившихся от здоровых матерей. Из них 11 детей родились в сроки 27-31,9 недель,

16 детей – между 32 и 33,9 неделями и 52 – между 34-36,9 неделями. Медиана веса новорожденных составила 2705 г (720-4690), частота новорожденных с пониженным весом у больных матерей и здоровых женщин была 22% и 15% соответственно ($p=0,16$). Частота врожденных мальформаций, а также оценка неврологического статуса новорожденных была одинаковой в обеих группах. При медиане возраста детей, рожденных от больных матерей, 22 (12-42) месяца авторы провели кардиологическую оценку и оценку когнитивного развития. Показано, что когнитивная функция была одинаковой в группах детей, родившихся от больных и здоровых матерей, и зависела от возраста ребенка. При углубленном кардиологическом исследовании не было выявлено существенных отклонений в группе детей, рожденных от матерей с наличием злокачественной опухоли.

Таким образом, авторы заключают, что дети, рожденные от матерей, у которых диагноз злокачественной

опухоли был поставлен на фоне беременности и большинство из которых получили противоопухолевое лечение, по своим физическим и умственным способностям не отличаются от сверстников своего возраста, рожденных от здоровых женщин. Данные результаты являются еще одним свидетельством целесообразности проведения противоопухолевого лечения у беременных женщин, начиная со второго триместра и родоразрешения, желательно в срок не ранее 34 недель. Это лечение требует слаженной совместной работы онкологов, акушеров и педиатров по планированию не только противоопухолевого лечения больной матери, но и родоразрешения в оптимальные для плода сроки.

Литература:

- Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M, et al. Pediatric outcomes after maternal cancer diagnosed during pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 1824-34.

ВО ВТОРОМ ПЕРЕСМОТРЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ NCCN 2016 ГОДА ПРОИЗОШЛИ ИЗМЕНЕНИЯ В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ МЕЛНОМЫ

Рекомендации Национальной онкологической сети (NCCN) по диагностике и лечению меланомы являются одними из лучших в мире. Экспертный совет, основываясь на данных клинических исследований, вносит изменения в рекомендации несколько раз в год. В 2016 году эксперты NCCN пересмотрели стандарты лекарственной терапии во второй раз. Согласно этому пересмотру в рекомендациях появились следующие изменения:

1) В качестве адьювантной терапии пациентов с меланомой III стадии с уровнем доказательности 2B рекомендуется ипилимумаб в дозе 10 мг/кг. Эксперты отметили, что ипилимумаб улучшает показатели безрецидивной выживаемости, но о результатах влияния на общую выживаемость не сообщалось. Также отмечается, что в исследование не включались пациенты с метастазами в сигнальный лимфатическийузел ≤ 1 мм, а также пациенты, у которых проводилась неполная лимфодиссекция. Следовательно, у этих больных польза от назначения

ипилимумаба в адьювантном режиме остается неясной. NCCN также сообщает, что применение ипилимумаба в дозе 10 мг/кг приводит к побочным явлениям, из-за которых у 52% больных происходит отмена препарата. Смерть, обусловленная назначением ипилимумаба, отмечалась в исследовании у 1% больных. В связи с этим, NCCN призывает оценивать отношение "польза/риск" при выборе ипилимумаба как препарата адьювантной терапии. Препарат не зарегистрирован в РФ.

2) У пациентов с транзитными/сателлитными метастазами меланомы и III стадией NCCN рекомендует внутриочаговое использование T-VEC (талимоген лагерпаревек, в России не зарегистрирован). T-VEC представляет собой генетически модифицированный вирус простого герпеса I типа. Подробнее об исследовании можно прочитать на сайте RosOncoWeb (Новости онкологии от 29.10.2015). Препарата рекомендуется как опция с категорией 1 у этих пациентов.

3) В рекомендациях был изменен статус системной терапии. У пациентов с метастатической и нерезектабельной меланомой системная терапия является рекомендуемой. Использование комбинации BRAF ингибитора и MEK ингибитора является предпочтительным по сравнению с монотерапией.

4) В качестве терапии первой линии пациентов с меланомой и мутацией BRAF с наивысшим уровнем доказательности 1 NCCN рекомендует теперь использовать комбинацию vemurafenib и cobimetinib (подробнее об одобрении FDA и результатах исследования можно прочитать на сайте RosOncoWeb (Новости онкологии от 23.11.2015). Комбинация vemurafenib/cobimetinib является также опцией последующих линий терапии пациентов с мутацией BRAF. Это вторая комбинация ингибитора BRAF и ингибитора MEK, одобренная для терапии метастатической меланомы.

Источник: NCCN guidelines Version 2.2016 Updates Melanoma

МЕЛНОМА СЛИЗИСТЫХ ГОЛОВЫ И ШЕИ: ИЗМЕНИЛАСЬ ЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЗА ПОСЛЕДНИЕ ГОДЫ?

В ретроспективном многоцентровом национальном исследовании Дании проводилось изучение заболеваемости меланомой слизистых головы и шеи в период с 1982 по 2012 годы, а также выживаемости этих пациентов. Удивительно, что при общих темпах роста заболеваемости меланомой кожи и увеличении заболеваемости в 5-6 раз (стандартизированные показатели), заболеваемость меланомой слизистых достоверно не изменилась.

Тем не менее, меланома слизистых головы и шеи остается опухолью с агрессивным течением. Так, 3-летняя общая выживаемость всех пациентов составила 46,5%, а безрецидивная выживаемость - 35,5%. Фактором, благоприятно повлиявшим на безрецидивную выживаемость, было отсутствие опухоли в крае резекции. Однако риск рецидива даже у этих пациентов был высоким. Лучшая общая выживаемость отмечалась у больных

до 65 лет с отсутствием отдаленных метастазов и ранними стадиями по TNM.

Таким образом, больные с меланомой слизистых головы и шеи имеют потенциально неблагоприятный прогноз. Заболеваемость этой опухолью по результатам датского исследования остается стабильной.

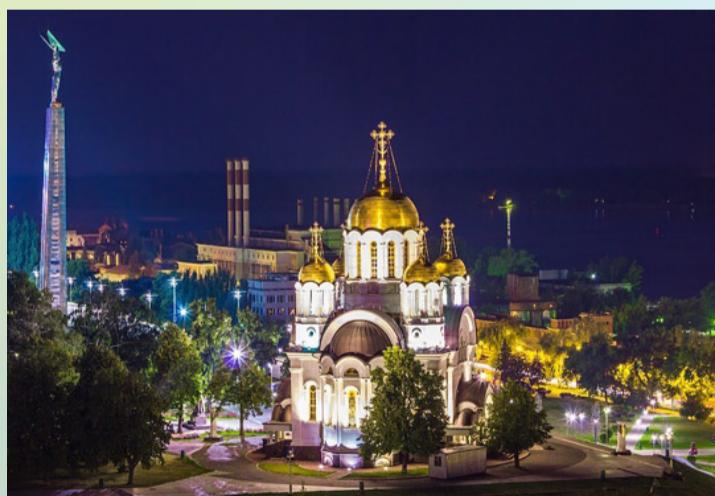
Источник: Lawaetz M et al. Acta Oncol. 2016 Mar 31:1-8.



САМАРА

22 АПРЕЛЯ 2016, 11:00

Холидей Инн Самара,
ул. Алексея Толстого, 99



Межрегиональная конференция RUSSCO «СОВРЕМЕННЫЕ СТАНДАРТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МЕЛНОМЫ КОЖИ»

rosoncoweb.ru

ПРЕПАРАТ КОТЕЛЛИК® (КОБИМЕТИНИБ) ОДОБРЕН В РОССИИ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КОМБИНАЦИИ С ПРЕПАРАТОМ ЗЕЛБОРАФ® (ВЕМУРАФЕНИБ) В 1 ЛИНИИ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛНОМЫ С МУТАЦИЕЙ BRAFV600



На сегодняшний день благодаря прогрессу медицинской науки были достигнуты значительные успехи в изучении патогенетических основ развития злокачественных новообразований и сделан огромный шаг к выявлению потенциальных молекулярных мишней, при воздействии на которые удается замедлить, а иногда и остановить процесс развития опухоли. В процессе подобных молекулярных изысканий была выявлена мутация в гене BRAFV600, которая почти в 50% случаев обнаруживается в клетках злокачественной меланомы кожи.

Зелбораф является первым таргетным препаратом, который показал значимый эффект в терапии диссеминированной меланомы кожи, благодаря тому, что способен специфично блокировать продукт мутантного гена - киназу BRAF. Однако, благодаря адаптивным механизмам, в ряде случаев опухоловая клетка преобретает способность обходить данную блокаду за счет привлечения дополнительной киназы MEK, что приводит к прогрессированию заболевания. Компанией РОШ был разработан инновационный таргетный препарат Котеллик, который обладает способностью прицельно блокировать эту киназу. В результате такого двойного воздействия удается не только остановить прогрессирование злокачественной меланомы, но и отсрочить развитие резистентности.

Решение о регистрации препарата Котеллик основано на результатах исследования III фазы coBRIM, которое продемонстрировало, что применение препарата Котеллик (cobimetinib) в комбинации с препаратором Зелбораф (vemurafenib) позволяет пациентам с неоперабельной или метастатической меланомой при наличии мутации BRAF V600 жить значительно дольше, чем в случае лечения только препаратором Зелбораф [1,3]. Медиана общей выживаемости (ОВ) увеличивается почти до двух лет (медиана ОВ 22,3 месяца в сравнении с 17,4 месяца, $p < 0.005$) [2,3]. Пять лет назад выживаемость при распространенной меланоме с мутацией BRAF V600 измерялась месяцами, а сейчас мы измеряем её уже годами. Применение комбинированной терапии позволяет каждому второму пациенту избежать прогрессирования заболевания более года – медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составляет 12,3 месяца в то время, как при монотерапии препаратором Зелбораф этот показатель составил 7,2 месяца ($p < 0.046$) [1,3].

Литература

- Larkin J et al. Update of progression-free survival and correlative biomarker analysis from coBRIM: Phase 3 study of cobimetinib plus vemurafenib in advanced-BRAF-mutated melanoma; Poster presentation at ASCO 2015
 - Atkinson V, Larkin J, McArthur GA et al. Improved overall survival with cobimetinib (COBI) and vemurafenib (VEM) in advanced BRAFV600-mutated melanoma and biomarker correlates of efficacy. Abstract presented at the 12th International Congress of the Society for Melanoma Research in San Francisco, California, 21 November 2015.
 - Keating GM. Cobimetinib Plus Vemurafenib: A Review in BRAF V600 Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma. Drug. Vol.76, Issue 5, pp 605-615. First online: 16 March 2016
- Информационная поддержка компании «РОШ»

РОЛЬ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ В КРОВИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ПРИ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ



**Федянин
Михаил Юрьевич
Российский
онкологический научный
центр им. Н.Н. Блохина,
Москва**

Уже несколько десятилетий известно, что опухолевые клетки обладают способностью проникать в кровоток. Выявление таких циркулирующих в крови опухолевых клеток (ЦОК) определяет прогноз течения болезни при некоторых опухолях, в том числе и при раке толстой кишки. В дальнейшем была выделена опухолевая ДНК в плазме крови (цДНК), представляющая собой лишь часть всей циркулирующей ДНК, полученной из крови онкологического пациента. Такое определение опухолевых дериватов первичной опухоли и метастазов (ЦОК, цДНК, опухолевой РНК, протеома) в плазме крови получило название «жидкостной биопсии» (*“liquid biopsy”*). Следует отметить, что ЦОК в большей степени отражают пул опухолевых клеток, способных инициировать метастатические очаги, тогда как цДНК дает информацию по всей опухолевой массе в организме. Традиционная тканевая биопсия представляет данные по лишь одному небольшому участку первичной опухоли или метастаза, зачастую взятому еще перед началом лечения. Тогда как данные жидкостной биопсии дают информацию по молекулярным нарушениям и морфологии в реальном времени по всей опухолевой массе и позволяют оценить в динамике эволюционные изменения опухоли, гетерогенность заболевания и эффективность терапии. Это определяется возможностью взятия многократных образцов крови пациента для анализа в процессе лечения, в отличии от традиционной тканевой биопсии, что помогает оценить механизмы резистентности к терапии и, возможно, уже в скромном будущем, модифицировать наше лечение в соответствии с выявляемыми молекулярными нарушениями в опухоли. То есть, поможет в реальной действительности воплощать в жизнь принципы персонализированной терапии

в онкологии. В данном обзоре литературы мы сконцентрируемся на возможностях жидкостной биопсии у больных раком толстой кишки.

Методы выделения циркулирующих опухолевых клеток

Thomas Ashworth в 1869 году впервые выявил опухолевые клетки в крови, аналогичные клеткам первичной опухоли, полученные при аутопсии [1]. В 1955 году удалось выявить опухолевые клетки в периферической крови вовремя операции [2]. В дальнейшем была предложена модель выхода клеток опухоли в кровоток путем эпителиально-мезенхимального перехода (ЕМП). Данный молекулярный механизм помогает изменять структуру и свойства клетки, позволяя повысить ее способность к инвазии и миграции [3, 4]. Поэтому изучение числа, фенотипических и генетических особенностей ЦОК стала основной целью многих исследований за последние 20 лет.

Одна из первых работ по методологии выделения ЦОК при раке толстой кишки была опубликована в 1995 году. Авторы показали, что по мРНК цитокреатина 20 способны выделять ЦОК из крови больных раком толстой кишки. Однако основным недостатком метода являлось требование наличия не менее 100 опухолевых клеток в 1 мл крови [5]. Уже в следующем году Funaki с соавторами предложили выделять опухолевые клетки при раке толстой кишки с помощью полимеразной цепной реакции, что значительно повысило чувствительность метода, снизив необходимое число опухолевых клеток в крови до 1 клетки на 1 мл [6]. Однако данные методики лишь позволяют сказать есть или нет опухолевые клетки в крови, но не описывают их особенности.

По результатам различных исследований у больных раком толстой кишки различных стадий ЦОК выявляются у 30-40% пациентов, с пороговым значением положительного результата - 2 или менее клетки на 7,5 мл крови [7-11]. В сравнении с другими онкологическими нозологиями (рак молочной железы или рак предстательной железы) ЦОК при раке толстой кишки выявляются реже [12-14]. Возможным объяснением данного явления может быть элиминация опухолевых клеток еще в системе портальной вены. Так, в крови портальной вены обнаруживаются кластеры опухолевых клеток или комплексы из опухолевых клеток и лимфоцитов [7, 15].

Прогностическое значение ЦОК при раке толстой кишки

Число ЦОК у больных раком тол-

стой кишки имеет прогностическое значение. В качестве методов выделения ЦОК применялись различные системы, первой была применена система CellSearch, показавшая положительные пробы у 30% больных метастатическим раком толстой кишки при пороговом значении позитивности теста в 2 и более клеток на 7,5 мл крови. Данный метод основан на выделении ЕрСАМ экспрессирующих клеток положительных по цитокератину 8, 18 и/или 19 и отрицательных по CD45 [7]. Применение метода иммуномагнитной сепарации в pilotном исследовании показало не только возможность выделения ЦОК при раке толстой кишки, но и, было отмечено, что повышение уровня ЦОК в крови коррелировало с эффективностью терапии [9]. В 2008 году в журнале JCO была опубликована работа по возможности выделения с помощью системы CellSearch и изучению прогностического значения ЦОК у больных метастатическими раком толстой кишки, получавших различные линии терапии. Всего в данное проспективное исследование было включено 430 пациентов. Только у 26% больных удалось обнаружить более 3 ЦОК на 7,5 мл крови. Именно такой пороговый уровень был взят для дальнейшего прогностического анализа данного биомаркера. Пациенты с метастазами в печень и низким соматическим статусом чаще имели высокое содержание ЦОК в крови. Авторами было показано, что медианы времени до прогрессирования и продолжительности жизни были значимо ниже в группе пациентов с 3 и более ЦОК: 4,5 и 7,9 месяца, 9,4 и 18,5 месяцев, соответственно. Однако, в предсказании факта прогрессирования болезни наличие 3 и более ЦОК в крови на момент окончания 3-5 недель терапии обладало низкой чувствительностью – 27%, но высокой специфичностью – 93%. Тем не менее, учитывая редкость содержания 3 и более ЦОК в крови больных раком толстой кишки на момент начала терапии в сравнении с другими опухолями (например, рак молочной железы), не позволило авторам статьи рекомендовать к применению данный метод в клинической практике [8, 9, 16]. В исследовании CAIRO2, в котором пациенты получали терапию по схеме XELOX + бевасизумаб с или без цетуксимаба, с помощью системы CellSearch выделялись ЦОК и были получены аналогичные результаты предыдущему исследованию. [17, 18]. Также только у 29% пациентов выявлялось ≥3 ЦОК на 7,5 мл крови. В исследовании MACRO пациентам с метастатическим раком толстой кишки в качестве первой линии проводилась терапия по схеме XELOX+бевасизумаб. Применение системы CellSearch позволило выявить у 47% пациентов, включенных в анализ, 3 и более ЦОК на 7,5 мл крови. Как и в предыдущих исследованиях, уровень ЦОК как

перед началом лечения, так и через 3 месяца терапии имел независимое прогностическое значение в отношении как времени до прогрессирования, так и общей выживаемости: 12 против 7,8 месяцев и 25,6 против 16,6 месяцев [19]. Несмотря на полученные результаты в перечисленных крупных исследованиях, подтвердивших прогностическое значение уровня ЦОК перед началом терапии и динамики ЦОК в процессе лечения, ни в одном из исследований высокий уровень ЦОК и отсутствие снижения концентрации ЦОК в процессе лечения не лежал в основе модификации терапии. Такой подход клинического применения ЦОК при раке толстой кишки требует проспективного исследования. К примеру, в рандомизированном исследовании SWOGS0500 при метастатическом раке молочной железы, в случае отсутствия снижения уровня ЦОК или повышения уровня ЦОК к 21 дню терапии 1 линии лечения, смена химиотерапевтического режима оказалось неэффективной в сравнении с продолжением терапии первой линии: медиана продолжительности жизни – 13 и 23 месяца соответственно [20].

Выявление ЦОК после хирургического лечения пациентов с операбельными стадиями рака толстой кишки, также как и выявление неблагоприятных генетических изменений в них, возможно будет полезно в назначении профилактической химиотерапии. Особенно это актуально для больных со второй стадией болезни, где положительный эффект адьювантной химиотерапии для всех пациентов минимален. В отличие от метастатической болезни, при ранних стадиях частота выявления ЦОК невысокая и значимо коррелирует со стадией болезни и объемом опухолевого поражения [11, 23-25]. Метаанализы исследований при операбельном раке толстой кишки также показали достоверное прогностическое значение ЦОК [26-28]. Применение генетических тестов (RT-PCR к РЭА, CK19 и CK20) с целью выявления ЦОК при раке толстой кишки во время операции в портальном кровотоке показало, что метастазы в лимфоузлы и печени чаще встречались при выявлении ЦОК. Также и безрецидивная выживаемость была значимо ниже в группе с выявлением ЦОК в крови [28]. Метаанализ, включивший данные от 3094 пациентов из 36 исследований при операбельном раке толстой кишки, доказал негативное прогностическое значение ЦОК, выявляемых как цитологически, так и с помощью молекулярных тестов в периферической крови, но не в портальном кровотоке или костном мозге [29]. Однако, как и при метастатической болезни, применение ЦОК для отбора больных на послеоперационную терапию при ранних стадиях болезни требует изучения на проспективной основе.

Другой интересный подход, реализуемый в исследованиях – это изучение молекулярно-генетических изменений в ЦОК. Так, в исследовании Yen с соавторами среди 76 пациентов с метастатическим раком толстой кишки мутация в гене KRAS в первичной опухоли и в ЦОК была выявлена в 43,4% и 39,5%, соответственно. При этом чувствительность, специфичность и точность метода оценки мутаций в ЦОК составила 84,4%, 95,3% и 39,5%. Пациенты, у которых был дикий тип гена KRAS и в опухоли и в ЦОК, чаще отвечали на комбинацию анти-EGFR моноклональных антител и химиотерапии, а их выживаемость без прогрессирования и продолжительность жизни были выше [21]. В исследовании Huang с соавторами было выявлено, что наличие метастазов в печени у больных раком толстой кишки значимо коррелирует с гиперэкспрессией на ЦОК таких маркеров, как S100B, TM4SF3 [22].

Заключение

В заключении следует отметить, что в настоящее время возрастает роль жидкостной биопсии в онкологии. На смену определения циркулирующих опухолевых клеток приходят новые суррогаты опухолевого материала для молекулярного анализа: цДНК, мРНК. Так, сравнивая частоту выявления ЦОК и опухолевой цДНК, отметим, что во всех случаях выявления ЦОК в крови пациента, всегда обнаруживается и опухолевая цДНК. Однако, зачастую при отсутствии ЦОК в крови, выявляется опухолевая цДНК [30]. Некоторые исследовательские группы выявили значимую корреляцию между выявлением ЦОК и мутацией в гене KRAS цДНК у больных метастатическим раком толстой кишки [31]. И хотя все больше данных накапливается по прогностическому значению наличия ЦОК и цДНК у больных раком толстой кишки, все же в первую очередь данный вариант жидкостной биопсии войдет в клиническую практику как замена опухоли как материала для определения мутационного статуса генов RAS и BRAF. В дальнейшем мы увидим большое число исследований по оценке динамики мутационных изменений в цДНК в процессе терапии анти-EGFR препаратами, возможно, это и изменит режим назначения данных моноклональных антител.

Литература

1. Ashworth T. A case of cancer in which cells similar to those in the tumours were seen in the blood after death. Aust Med J. 1869; 14:146-149.
2. Engell HC: Cancer cells in the circulating blood: A clinical study on the occurrence of cancer cells in the peripheral blood and in venous blood draining the tumour area at operation. Acta Chir Scand 201:1-70, 1955

Продолжение на стр. 9

Начало на стр. 7

(suppl).

3. Steeg PS. Metastasis suppressors alter the signal transduction of cancer cells. *Nat Rev Cancer.* 2003;3:55–63.
4. Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer.* 2002; 2:442–454.
5. Burchill SA, Bradbury MF, Pittman K, et al. Detection of epithelial cancer cells in peripheral blood by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Br J Cancer* 1995;71:278–281.
6. Funaki NO, Tanaka J, Itami A, et al. Detection of colorectal carcinoma cells in circulating peripheral blood by reverse transcription-polymerase chain reaction targeting cytokeratin-20 mRNA. *Life Sciem,* Vol. 60, No. 9, pp. 643452,1997.
7. Allard WJ, Matera J, Miller MC, et al. Tumor cells circulate in the peripheral blood of all major carcinomas but not in healthy subjects or patients with nonmalignant diseases. *Clin. Cancer Res.* 10(20), 6897–6904 (2004).
8. Cohen SJ, Punt CJ, Iannotti N, et al. Relationship of circulating tumor cells to tumor response, progression-free survival, and overall survival in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin Oncol.* 26(19), 3213–3221 (2008).

9. Cohen SJ, Alpaugh RK, Gross S, et al. Isolation and characterization of circulating tumor cells in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin. Colorectal Cancer* 6(2), 125–132 (2006).
10. Hiraiwa K, Takeuchi H, Hasegawa H, et al. Clinical significance of circulating tumor cells in blood from patients with gastrointestinal cancers. *Ann. Surg. Oncol.* 15(11), 3092–3100 (2008).
11. Sastre J, Maestro ML, Puente J, et al. Circulating tumor cells in colorectal cancer: correlation with clinical and pathological variables. *Ann. Oncol.* 19(5), 935–938 (2008).
12. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer patients treated with chemotherapy and targeted agents. *Ann. Oncol.* 21(5), 1006–1012 (2010).
13. de Bono JS, Scher HI, Montgomery RB, et al. Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 14(19), 6302–6309 (2008).
14. Miller MC, Doyle GV, Terstappen LW. Significance of circulating tumor cells detected by the CellSearch system in patients with metastatic breast, colorectal and prostate cancer. *J. Oncol.* 2010, 617421 (2010).
15. Molnar B, Ladanyi A, Tanko L, et al. Circulating tumor cell clusters in the peripheral blood of colorectal cancer patients. *Clin. Cancer Res.* 7(12), 4080–4085 (2001).
16. Cohen SJ, Punt CJ, Iannotti N, et al. Prognostic significance of circulating tumor cells in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 20(7), 1223–1229 (2009).
17. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 360(6), 563–572 (2009).
18. Tol J, Koopman M, Miller MC, et al. Circulating tumor cells early predict progression-free and overall survival in advanced colorectal cancer patients treated with chemotherapy and targeted agents. *Ann. Oncol.* 21(5), 1006–1012 (2010).
19. Sastre J, Maestro ML, Gomez MA, et al. Enumeration circulating tumor cells (CTCs) is a prognostic and predictive factor for progression free survival (PFS) and overall survival in colon cancer patients receiving first-line chemotherapy plus bevacizumab. A TTD Spanish group cooperative study. *Ann. Oncol.* 21(Suppl. 8), viii63–viii77 (2010) (Abstract 3476).
20. Smerage JB, Barlow WE, Hortobagyi GN, et al. Circulating tumor cells and response to chemotherapy in metastatic breast cancer. *Anticancer Res.* 31(2), 613–617 (2011).
21. Yen LC, Yeh YS, Chen CW, Wang HM, Tsai HL, Lu CY, et al. Detection of KRAS oncogene in peripheral blood as a predictor of the response to cetuximab plus chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15:4508–13.
22. Huang MY, Wang HM, Chang HJ, et al. Overexpression of S100B, TM4SF4, and OLFM4 genes is correlated with liver metastasis in Taiwanese colorectal cancer patients. *DNA Cell Biol.* 2012 Jan;31(1):43–9.
23. Miller MC, Doyle GV, Terstappen LW. Significance of circulating tumor cells detected by the CellSearch system in patients with metastatic breast, colorectal and prostate cancer. *J. Oncol.* 2010, 617421 (2010).
24. Thorsteinsson M, Soletormos G, Jess P. Low number of detectable circulating tumor cells in non-metastatic colon cancer. *Anticancer Res.* 31(2), 613–617 (2011).
25. Groot MD, Mastboom W, Vermes I, Tibbe A, et al. Circulating tumor cells (CTC) in newly diagnosed breast or colorectal cancers. Presented at: 2007 ASCO Annual Meeting. Chicago, IL, USA, 1–5 June 2007.
26. Peach G, Kim C, Zacharakis E, et al. Prognostic significance of circulating tumor cells following surgical resection of colorectal cancers: a systematic review. *Br. J. Cancer* 102(9), 1327–1334 (2010).
27. Katsuno H, Zacharakis E, Aziz O, et al. Does the presence of circulating tumor cells in the venous drainage of curative colorectal cancer resections determine prognosis? A meta-analysis. *Ann. Surg. Oncol.* 15(11), 3083–3091 (2008).
28. NN, Aigner M, Thorlund K, et al. Meta-analysis shows that detection of circulating tumor cells indicates poor prognosis in patients with colorectal cancer. *Gastroenterology* 138(5), 1714–1726 (2010).
29. Rahbari NN, Aigner M, Thorlund K, et al. Meta-analysis shows that detection of circulating tumor cells indicates poor prognosis in patients with colorectal cancer. *Gastroenterology* 138(5), 1714–1726 (2010).
30. Bettegowda C, Sausen M, Leary RJ, et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med* 2014;6:224ra24.
31. García JL, Matos I, Mejorada RL, et al. Mutational analysis of circulating DNA and cells in patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* (2014) 25 (suppl_4): iv546–iv563. 10.1093/annonc/mdu358.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПОДТИПЫ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В соответствии с результатами недавно проведенного исследования можно выделить четыре молекулярных подтипа рака поджелудочной железы (РПЖ): плоскоклеточный (squamous), предшественник панкреатита (pancreatic progenitor), иммуногенный (immunogenic) и ошибочно дифференцированный эндокринно-эзохининный (aberrantly differentiated endocrine exocrine) [1]. Используя подход, называемый «интегрированный геномный анализ», ученые проанализировали геномы 456 опухолей поджелудочной железы, чтобы определить основные генетические и молекулярные процессы, которые идут «неправильно» внутри клетки. Они определили 32 гена из 10 генетических путей, которые постоянно муттировали в опухолях поджелудочной железы: KRAS, TGF-β, WNT, NOTCH,

ROBO/SLIT, G1/S, SWI-SNF, а также модификации хроматина, репарацию ДНК и процессинг РНК. Дальнейший анализ активности генов выявил четыре различных подтипа опухолей, каждый из которых имеет определенные черты и особенности. Например, опухоли больных с плоскоклеточным подтипов РПЖ, характеризующимся неблагоприятным прогнозом, наиболее часто имеют мутации TP53 и KDM6A. По словам одного из соисследователей А. Biankin (университет Глазго, Глазго, Великобритания), плоскоклеточный подтип РПЖ имеет черты, характерные для плоскоклеточного рака других локализаций. «Это связано с тем, что в их основе лежат одни эпигенетические механизмы, включая метилирование ДНК и модификацию гистонов. Вполне возможно, что понимание этих механизмов

будет способствовать созданию препаратов целенаправленного (таргетного) действия». Молекулярный подтип РПЖ, названный как «предшественник панкреатита», экспрессирует такие гены, как FOXA2/3, PDX1 и MNX1, тогда как при ошибочно дифференцированном эндокринно-эзохининном подтипе была выявлена экспрессия генов, отвечающих за регенерацию и эндокриновую (NEUROD1 и NKX2-2) и эзохининовую (NR5A2 и RBPJL) дифференциацию. Иммуногенный вариант был вовлечен в супрессию иммунного ответа. К сожалению, методы лечения РПЖ не сильно изменились за последние 20 лет. Такие современные методы терапии, как иммунотерапия, использовались в лечении больных РПЖ, но применялась крайне «беспорядочно». «Знание того, какие механизмы задей-

ствованы, может способствовать развитию индивидуального подхода к терапии данной категории больных», – объясняет А. Biankin. Тем не менее, он достаточно осторожно говорит о том, что для внедрения новых подходов к терапии РПЖ, основанных на выделении молекулярных подтипов, потребуется время. По словам Р. Philip (Karmanos Cancer Institute, Детройт, Мичиган, США), данное исследование является еще одним шагом навстречу пониманию нами генетических механизмов РПЖ. Как бы то ни было, нам еще потребуется время на разработку клинических исследований, подтверждающих, что конкретные группы больных будут выигрывать от проведения им иммунотерапии.

Одной из очевидных проблем терапии РПЖ является генетическая гетерогенность данного заболевания, которая приводит к тому, что у данной опухоли есть несколько таргетных мутаций. По словам А. Biankin, подобные особенности дают ряд преимуществ. Вместо разработки единого препарата, который подходил бы для всех пациентов, работа исследователей должна быть сосредоточена на создании одного препарата, который действовал бы на конкретных 5–10% пациентов, затем на разработку второго препарата, действующего на других 5–10% больных, и так далее. С целью подтверждения данной гипотезы планируется проведение дополнительных исследований.

Источник: Bailey P, Chang DK, Nones K. *Nature.* 2016 Mar 3; 531(7592): 47–52. doi: 10.1038/nature16965. *Epub* 2016 Feb 24.

ГАСТРЕКТОМИЯ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА И ЕДИНСТВЕННЫМ НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ФАКТОРОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ З ФАЗЫ REGATTA

Химиотерапия является стандартом у пациентов с распространенным раком желудка. Вопрос о выполнении гастrectомии до проведения химиотерапии у больных, имеющих только один неблагоприятный фактор, оставался открытым. Задачей рандомизированного исследования 3 фазы REGATTA было сравнить эффективность гастrectомии с последующей хими-

терапией и только химиотерапии в этой группе пациентов. 175 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 в центрах Южной Кореи, Японии и Сингапура. Единственным неблагоприятным фактором у больных было наличие метастазов в печень или в брюшину или в парааортальные лимфатические узлы. Гастrectомия выполнялась в объеме D1 без

резекции метастазов. Химиотерапия включала S-1 80 мг/м2 в день, дни 1–21, и цисплатин 60 мг/м2, день 8 каждого 5-недельного цикла. После первого предварительного анализа общая выживаемость (OB) была выше в группе хирургического лечения. Однако к окончанию исследования разница исчезла. Медиана OB составила 16,6 мес.

в группе только химиотерапии и 14,3 мес. в группе гастrectомии с последующей химиотерапией (HR=1,09, P=0,7). 2-летняя OB также не отличалась между группами и составила 31,7% и 25,1% соответственно. Частота токсичности 3–4 степени была выше в группе с гастrectомией.

Авторы делают вывод, что гастrectомия не увеличивает про-

должительность жизни пациентов с распространенным раком желудка, которым планируется лекарственное лечение, несмотря на ограниченный объем метастазирования. Химиотерапия остается стандартом у этих пациентов.

Источник: Kazumasa Fujitani et al. *Lancet Oncology,* Volume 17, No. 3, p.309–318, March 2016.

mFOLFOX6 (\pm БЕВАЦИЗУМАБ) ИЛИ КОМБИНАЦИЯ mFOLFOX6 (\pm БЕВАЦИЗУМАБ) С СЕЛЕКТИВНОЙ ВНУТРЕННЕЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ (РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ III ФАЗЫ SIRFLOX)

Рак толстой кишки (РТК) остается одним из самых распространенных злокачественных новообразований в мире, характеризующихся высокими показателями заболеваемости и смертности, как у мужчин, так и у женщин. По данным статистики в 2012 г. было зарегистрировано около 1 400 000 новых случаев колоректального рака (КРР) и около 693 000 смертей от данной патологии [1]. Наиболее часто органом отдаленного метастазирования при распространенных стадиях заболевания является печень, при поражении которой традиционно применяют агрессивный хирургический подход, позволяющий увеличить продолжительность жизни больных метастатическим колоректальным раком (мКРР). Как бы то ни было, у 80-90% пациентов на момент диагностики метастатического поражения печени операция уже не может быть выполнена [2-5]. Поздняя диагностика метастазов в печени остается основной причиной смерти больных мКРР [6-9].

Несмотря на разработку разнообразных подходов, направленных на увеличение продолжительности жизни больных, имеющих метастатическое поражение печени или первичный рак печени, вплоть до сегодняшнего дня не существовало ни одного крупного исследования III фазы, позволившего бы в полной мере оценить эффективность данных подходов.

Метод селективной внутренней лучевой терапии (selective internal radiationtherapy – SIRT) или радиоэмболизации [10] основан на введении радиоактивных веществ через печеночную артерию непосредственно в очаги метастатического поражения в печени. В качестве радиоактивных веществ используют мельчайшие радиоактивные микросфера, содержащие иттрий-90 (90Y), средний диаметр которых составляет всего 32,5 мкм. Подобный размер микросфер позволяет таргетно воздействовать на опухоль, сохраняя при этом целостность здоровых тканей вокруг нее [11]. Ряд исследователей рассматривают SIRT как метод внутренней лучевой терапии (брехитерапии), позволяющей целенаправленно действовать на очаги в печени [10, 12, 13].

В ранее проведенных небольших исследованиях было показано, что комбинация SIRT с первой линии химиотерапии на основе фторпиримидинов в лечении мКРР позволяет увеличить как частоту объективного ответа (ЧОО), так и выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) больных мКРР [14]. В одном из исследований I фазы было показано, что комбинация SIRT с режимами на основе оксалиплатина обладает приемлемым профилем безопасности [15]. Более того, полученные данные по выживаемости были весьма многообещающими [15]. На основании этих данных было инициировано настоящее исследование SIRFLOX, представляющее собой крупное рандомизированное исследование III фазы, ставившее

собой цель изучить эффективность комбинации модифицированного режима FOLFOX6 (mFOLFOX6) \pm 90Y в качестве первой линии терапии у больных мКРР, имеющих только поражение печени или преимущественное ее вовлечение в метастатический процесс [16, 17].

В исследовании приняли участие больные ≥ 18 лет с гистологически подтвержденным диагнозом КРР, имеющие неоперабельное метастатическое поражение печени. Пациенты не должны были получать терапию по поводу метастатического процесса. Все участники исследования имели статус по шкале ECOG 0-1 и предполагаемую продолжительность жизни ≥ 3 мес. Под преимущественным поражением печени подразумевалось наличие метастатических очагов в печени и ограниченного числа очагов в легких (меньше 5 очагов ≤ 1 см в диаметре или 1 очаг $\leq 1,7$ см в диаметре) и /или поражение лимфатических узлов (1 анатомическая зона < 2 см в диаметре). На усмотрении исследователя разрешалась комбинация режима mFOLFOX6 с бевацизумабом. Наблюдение пациентов продолжалось в течение 5 лет.

Основным критерием эффективности проводимого лечения был показатель ВБП. Помимо этого оценивались ЧОО, ОВ, качество жизни пациентов и спектр нежелательных явлений.

С октября 2006 г. по апрель 2013 г. в исследование было включено 530 пациентов из 87 клиник Австралии, Европы, Израиля, Новой Зеландии и США. Из 530 больных 263 попали в группу контроля и 267 – в исследуемую группу. Характеристики пациентов в обеих группах были сопоставимы между собой. Среднее число курсов с 5-фторурацилом и оксалиплатином, проведенных в обеих группах, было одинаковым – 12,0 и 10,0 соответственно. Среднее число курсов с бевацизумабом составило 13,0 в контрольной группе (проведены у 144/263 [54,8%] больных) и 8,0 в исследуемой группе (проведены у 125/267 [46,8%] больных).

Введение микросфер 90Y было выполнено в среднем на 20 день после рандомизации (8-76 дней). У 21/267 (8%) пациентов, находившихся в исследуемой группе, SIRT не было проведено, что было обусловлено прогрессированием заболевания до начала лечения, развитием серьезной сопутствующей патологии или отказом пациента от проводимой терапии. У 227/246 (92,3%) пациентов введение микросфер 90Y было выполнено в обе доли печени и у оставшихся 19 (7,7%) – в одну долю. Из 11 (4,2%) пациентов, находящихся в группе контроля и не получивших лечения, 10 отозвали свое согласие на участие в исследовании.

По результатам данного исследования медиана ВБП составила 10,2 мес. в контрольной группе и 10,7 мес. в группе больных, получивших SIRT (ОР 0,93; 95% ДИ 0,77-1,12; $p=0,43$). Результаты представлены на рис. 2.

Медиана ВБП, оцененная по очагам метастатического поражения в печени, составила 12,6 мес. в контрольной группе и 20,5 мес. в исследуемой группе (ОР 0,69; 95% ДИ 0,55-0,90; $p=0,002$). Результаты представлены на рис. 2.

Интересно, что последний показатель был независим от того, проводилась или нет терапия бевацизумабом. Частота объективного ответа по всем очагам составила 68,1% в контрольной группе и 76,4% в исследуемой группе ($p=0,113$), тогда как ЧОО, оцененная по очагам в печени, была выше в группе больных, получивших SIRT (68,8% и 78,7% соответственно, $p=0,042$). Данные по результатам ОВ ожидаются.

Нежелательные явления ≥ 3 степени, включая специфические явления, характерные для SIRT (тошнота, рвота, боль в животе, усталость, язва желудка или двенадцатиперстной кишки, асцит, лучевой гепатит, поражение печени), чаще встречались в исследуемой группе (73,4% и 85,4% больных соответственно).

Таким образом, исследование SIRFLOX явилось первым крупным рандомизированным исследованием III фазы, в полной мере оценившим эффективность и безопасность применения SIRT у больных мКРР. В отличие от предыдущих исследований, изучавших комбинацию SIRT с режимами первой линии химиотерапии на основе фторпиримидинов у больных мКРР, добавление SIRT к режиму первой линии химиотерапии FOLFOX в исследовании SIRFLOX не влияло на увеличение показателя ВБП в целом. Тем не менее, данная комбинация в значительной степени снижала риск прогрессирования заболевания со стороны очагов метастатического поражения в печени. Профиль безопасности изученной комбинации был приемлемым и соответствовал данным ранее проведенных исследований.

Литература:

- Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin, 2015, 65: 87-108.
- Berber E, Pellegrini R, Siperstein AE. Predictors of survival after radiofrequency thermal ablation of colorectal cancer metastases to the liver: A prospective study. J Clin Oncol, 2005, 23: 1358-1364.
- Navarra G, Ayav A, Weber JC, et al. Short- and long-term results of intraoperative radiofrequency ablation of liver metastases. Int J Colorectal Dis, 2005, 20: 521-528.
- Rothbarth J, van de Velde CJ. Treatment of liver metastases of colorectal cancer. Ann Oncol, 2005, 16(Suppl 2): ii144-ii149 [Erratum Ann Oncol 17:727, 2006].
- Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al., European Colorectal Metastases Treatment Group. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. Eur J Cancer, 2006, 42: 2212-2221.
- Abbas S, Lam V, Hollands M. Ten-year survival after liver resection for colorectal metastases: Systematic review and meta-analysis. ISRN Oncol, 2011: 763245.
- Adam R. Developing strategies for liver metastases from colorectal cancer. Semin Oncol, 2007, 34(Suppl 1 2): S7-S11.
- Welch JP, Donaldson GA. The clinical correlation of an autopsy study of recurrent colorectal cancer. Ann Surg, 1979, 189: 496-502.
- Helling TS, Martin M. Cause of death from liver metastases in colorectal cancer. Ann Surg Oncol, 2014, 21: 501-506.
- Kennedy A, Nag S, Salem R, et al. Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: A consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 68: 13-23.
- Sangro B, Inarribaegui M. Radioembolization for hepatocellular carcinoma: Evidence-based answers to frequently asked questions. J Nucl Med Radiat Ther, 2011, 2: 1000110.
- Gulec SA, Pennington K, Hall M, et al. Preoperative Y-90 microsphere selective internal radiation treatment for tumor downsizing and future liver remnant recruitment: A novel approach to improving the safety of major hepatic resections. World J Surg Oncol, 2009, 7: 6.
- Ricke J, Bulla K, Kolligs F, et al., SORAMIC study group. Safety and toxicity of radioembolization plus Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: Analysis of the European multicentre trial SORAMIC. Liver Int, 2015, 35: 620-626.
- Van Hazel G, Blackwell A, Anderson J, et al. Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol, 2007, 25: 1099-1106.
- Gibbs P, Gebski V, Van Buskirk M, et al., SIRFLOX Study Group. Selective internal radiation therapy (SIRT) with yttrium-90 resin microspheres plus standard systemic chemotherapy regimen of FOLFOX versus FOLFOX alone as first-line treatment of non-resectable liver metastases from colorectal cancer: The SIRFLOX study. BMC Cancer, 2014, 14: 897.
- Van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, et al. SIRFLOX: randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) versus mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol, 2016. Published online before print February 22, 2016, doi:10.1200/JCO.2015.66.1181.

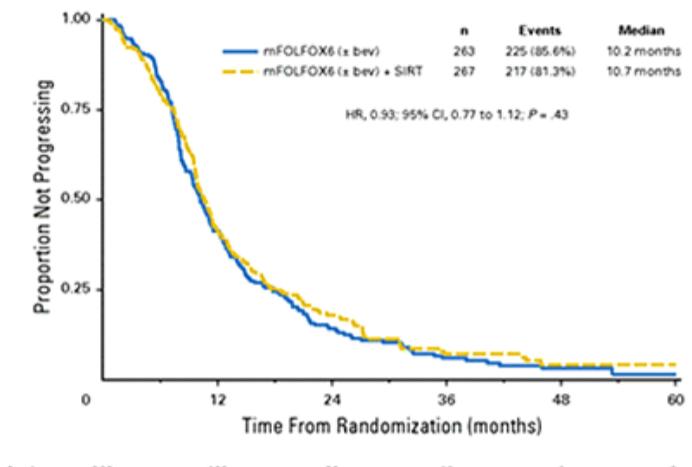


Рисунок 1. Выживаемость без прогрессирования больных в исследовании SIRFLOX.

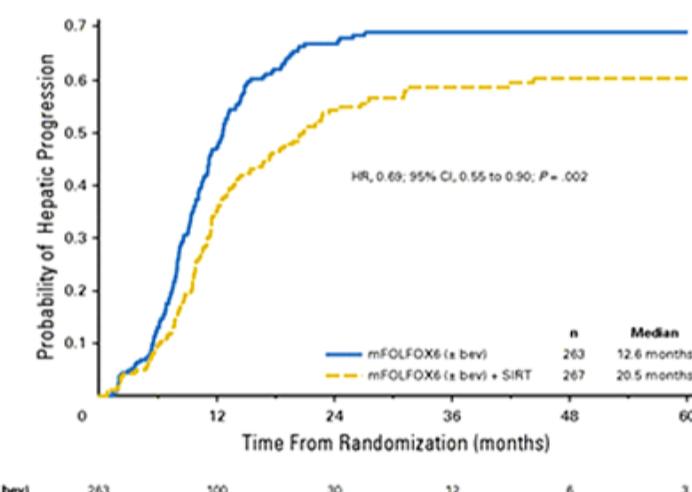


Рисунок 2. Выживаемость без прогрессирования больных в исследовании SIRFLOX, оцененная по очагам метастатического поражения в печени.



МОСКВА
19-20 МАЯ 2016

ВТОРАЯ РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

HILTON MOSCOW LENINGRADSKAYA HOTEL,
г. Москва, ул.Каланчевская, 21/40 (Ст.м. Комсомольская, Красные Ворота).

ОРГАНИЗАТОРЫ:

Международная ассоциация специалистов в области
симптоматической терапии злокачественных новообразований (MASCC),
Российское общество клинической онкологии (RUSSCO)
под эгидой Ассоциации онкологов России



ФОСАПРЕПИТАН СНИЖАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ ТОШНОТЫ И РВОТЫ, ИНДУЦИРОВАННЫХ ПРОВЕДЕНИЕМ СОЧЕТАННОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ, У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Тошнота и рвота до сих пор остаются наиболее частыми и нежелательными осложнениями при проведении современной химиотерапии и лучевой терапии [1-3]. В отличие от исследований, направленных на изучение механизмов развития тошноты и рвоты, индуцированных химиотерапией, прогресс в изучении подобных осложнений, обусловленных проведением лучевой терапии, крайне незначителен. Среди факторов риска возникновения тошноты и рвоты, ассоциированных с лучевой терапией, чаще всего называют область облучения (брюшная полость), размер поля облучения (>400 см²) и проведение химиотерапии (как самостоятельного метода лечения до проведения лучевой терапии или как сопроводительного метода лечения в момент проведения лучевой терапии) [3].

В ряде исследований было показано, что комбинация таких антагонистов рецепторов нейропинина-1 (NK-1), как апредипитант, нетупитант, ролапитант с антагонистами рецепторов 5-гидрокситриптамина-3 (5-HT3) и дексаметазоном, способствует предотвращению развития тошноты и рвоты у больных, получающих высоко или умеренно эметогенную химиотерапию, в течение первых 10 часов после начала ее проведения [4-13]. Лишь в одном небольшом рандомизированном исследовании, в котором приняли участие 40 человек, была изучена возможность антагонистов рецепторов NK-1 предотвращать развитие тошноты и рвоты, индуцированных проведением лучевой терапии [14]. Как бы то ни было, недостатками последнего исследования являлось то, что лишь 24 пациента из 40 участников исследования получали сочетанное химиолучевое лечение, дозы препаратов и эметогенность терапии не были описаны.

Более того, во время проведения исследования больные не получали кортикоэстериоиды. Таким образом, до сегодняшнего дня не существовало ни одного рандомизированного исследования, целью которого являлось бы изучение профилактики тошноты и рвоты на протяжении всех 5 недель проведения сочетанного курса химиолучевой терапии. В одном из исследований 2 фазы, проведенном у больных онкогенекологическими заболеваниями, получающими лучевую терапию в сочетании с еженедельными введениями цисплатина и сопроводительную антиэметическую терапию палоносетроном и преднизолоном, было показано, что 57% пациентов завершили полностью данный 5-недельный курс лечения без развития тошноты и рвоты [15]. Опыт успешного применения антиэметических препаратов для профилактики тошноты и рвоты, индуцированных химиотерапией, позволил предположить, что проведение сопроводительной терапии антагонистами рецепторов NK-1 и 5-HT3 и дексаметазоном позволит лучшеправляться с данными осложнениями при

проводении сочетанного химиолучевого лечения. В одном из наблюдательных исследований, проведенном у пациентов, получающих сочетанную химиолучевую терапию, было выполнено сравнение между двумя режимами профилактики тошноты и рвоты (антагонист рецепторов 5-HT3 и дексаметазон ± апредипитант) [16]. По результатам данного исследования в группе больных, получавших апредипитант, на 15% больше больных не испытывали тошноту или не применяли дополнительные антиэметики в течение первых 120 часов после начала лечения.

Фосапреитант является пролекарственной формой селективного высокоаффинного антагониста рецепторов NK-1 апредипитанта. После внутривенного введения фосапреитант быстро метаболизируется до апредипитанта. Однократное введение 150 мг фосапреитанта до начала проведения химиотерапии соответствует 3 дням таблетированного приема апредипитанта [17]. Целью опубликованного недавно в *The Lancet Oncology* двойного слепого рандомизированного исследования 3 фазы было изучить, насколько добавление фосапреитанта к палоносетрону и дексаметазону способствует профилактике тошноты и рвоты у больных раком шейки матки при проведении у них сочетанного курса 5-недельной лучевой терапии и еженедельной терапии цисплатином. Пациенты, получавшие фосапреитант в комбинации с палоносетроном и дексаметазоном, меньше испытывали тошноту и рвоту по сравнению с больными, получавшими только сопроводительную антиэметическую терапию палоносетроном и дексаметазоном. Изучаемая комбинация антиэметиков удовлетворительно переносилась. Как бы то ни было, проведение дополнительных исследований, направленных на изучение профилактики тошноты и рвоты у больных, получающих сочетанное химиолучевое лечение, необходимо для подтверждения полученных результатов.

Литература:

- Enblom A, Bergius Axelsson B, Steineck G, et al. One third of patients with radiotherapy-induced nausea consider their antiemetic treatment insufficient. *Support Care Cancer*, 17 (2009), pp. 23-32.
- Italian Group for Antiemetic Research. Radiation-induced emesis: a prospective observational multicenter Italian trial. *The Italian Group for Antiemetic Research in Radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 44 (1999), pp. 619-625.
- Maranzano E, De Angelis V, Pergolizzi S, et al. A prospective observational trial on emesis in radiotherapy: analysis of 1020 patients recruited in 45 Italian radiation oncology centres. *Radiother Oncol*, 94 (2010), pp. 36-41.
- Gralla RJ, Bosnjak SM, Hontsa A, et al. A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol - EASE. *J Clin Oncol*, 29 (2011), pp. 1495-1501.
- Ruhmann C, Christensen T, Dohn L, et al. Efficacy and safety of fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting during 5 weeks of chemoradiotherapy for cervical cancer (the GAND-emesis study): a multinational, randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016. Available online 4 March 2016, doi:10.1016/S1470-2045(15)00615-4.
- Rapaport B, Chasen M, Gridelli C, et al. Safety and efficacy assessment of rolapitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in cancer patients in two randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 16 (2015), pp. 1079-1089.
- Schmoll HJ, Aapro MS, Poli-Bigelli S, et al. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. *Ann Oncol*, 17 (2006), pp. 1000-1006.
- Schwartzberg L, Modiano M, Rapaport B, et al. Safety and efficacy assessment of rolapitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following administration of moderately emetogenic chemotherapy in cancer patients in two randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 16 (2015), pp. 1079-1089.
- Ruhmann C, Christensen T, Dohn L, et al. Efficacy and safety of fosaprepitant for the prevention of nausea and emesis during 5 weeks of chemoradiotherapy for cervical cancer (the GAND-emesis study): a multinational, randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016. Available online 4 March 2016, doi:10.1016/S1470-2045(15)00615-4.
- Herrstedt J, Muss HB, Warr DG, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and emesis over multiple cycles of moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer*, 104 (2005), pp. 1548-1555.
- Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin - the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol*, 21 (2003), pp. 4112-4119.
- Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G, et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol*, 25 (2014), pp. 1328-1333.
- Emami H, Hematti S, Saeidian SM, et al. The efficacy of combination of ondansetron and aprepitant on preventing the radiotherapy-induced nausea and vomiting. *J Res Med Sci*, 20 (2015), pp. 329-333.
- Ruhmann CH, Belli C, Dahl T, et al. Palonosetron and prednisolone for the prevention of nausea and emesis during fractionated radiotherapy and 5 cycles of concomitant weekly cisplatin-a phase II study. *Support Care Cancer*, 21 (2013), pp. 3425-3431.
- Jahn F, Riesner A, Jahn P, et al. Addition of the neurokinin-1-receptor antagonist (RA) aprepitant to a 5-hydroxytryptamine-RA and dexamethasone in the prophylaxis of nausea and vomiting due to radiation therapy with concomitant cisplatin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 92 (2015), pp. 1101-1107.
- Grunberg S, Chua D, Maru A, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol - EASE. *J Clin Oncol*, 29 (2011), pp. 1495-1501.
- Ruhmann C, Christensen T, Dohn L, et al. Efficacy and safety of fosaprepitant for the prevention of nausea and emesis during 5 weeks of chemoradiotherapy for cervical cancer (the GAND-emesis study): a multinational, randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016. Available online 4 March 2016, doi:10.1016/S1470-2045(15)00615-4.
- Aapro M, Rugo H, Rossi G, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol*, 25 (2014), pp. 1071-1078.
- Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol*, 23 (2005), pp. 2822-2830.
- Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer*, 97 (2003), pp. 3090-3098.
- Rapoport B, Chasen M, Gridelli C, et al. Safety and efficacy assessment of rolapitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in cancer patients in two randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 16 (2015), pp. 1079-1089.
- Schmoll HJ, Aapro MS, Poli-Bigelli S, et al. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 92 (2015), pp. 1101-1107.
- Grunberg S, Chua D, Maru A, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol - EASE. *J Clin Oncol*, 29 (2011), pp. 1495-1501.
- Ruhmann C, Christensen T, Dohn L, et al. Efficacy and safety of fosaprepitant for the prevention of nausea and emesis during 5 weeks of chemoradiotherapy for cervical cancer (the GAND-emesis study): a multinational, randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016. Available online 4 March 2016, doi:10.1016/S1470-2045(15)00615-4.
- Emami H, Hematti S, Saeidian SM, et al. The efficacy of combination of ondansetron and aprepitant on preventing the radiotherapy-induced nausea and vomiting. *J Res Med Sci*, 20 (2015), pp. 329-333.
- Ruhmann CH, Belli C, Dahl T, et al. Palonosetron and prednisolone for the prevention of nausea and emesis during fractionated radiotherapy and 5 cycles of concomitant weekly cisplatin-a phase II study. *Support Care Cancer*, 21 (2013), pp. 3425-3431.
- Jahn F, Riesner A, Jahn P, et al. Addition of the neurokinin-1-receptor antagonist (RA) aprepitant to a 5-hydroxytryptamine-RA and dexamethasone in the prophylaxis of nausea and vomiting due to radiation therapy with concomitant cisplatin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 92 (2015), pp. 1101-1107.
- Grunberg S, Chua D, Maru A, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol - EASE. *J Clin Oncol*, 29 (2011), pp. 1495-1501.
- Ruhmann C, Christensen T, Dohn L, et al. Efficacy and safety of fosaprepitant for the prevention of nausea and emesis during 5 weeks of chemoradiotherapy for cervical cancer (the GAND-emesis study): a multinational, randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016. Available online 4 March 2016, doi:10.1016/S1470-2045(15)00615-4.
- Aapro M, Rugo H, Rossi G, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol*, 25 (2014), pp. 1071-1078.
- Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol*, 23 (2005), pp. 2822-2830.
- Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer*, 97 (2003), pp. 3090-3098.
- Rapoport B, Chasen M, Gridelli C, et al. Safety and efficacy assessment of rolapitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in cancer patients in two randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 16 (2015), pp. 1079-1089.
- Schmoll HJ, Aapro MS, Poli-Bigelli S, et al. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 92 (2015), pp. 1101-1107.
- Grunberg S, Chua D, Maru A, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol - EASE. *J Clin Oncol*, 29 (2011), pp. 1495-1501.
- Ruhmann C, Christensen T, Dohn L, et al. Efficacy and safety of fosaprepitant for the prevention of nausea and emesis during 5 weeks of chemoradiotherapy for cervical cancer (the GAND-emesis study): a multinational, randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016. Available online 4 March 2016, doi:10.1016/S1470-2045(15)00615-4.
- Emami H, Hematti S, Saeidian SM, et al. The efficacy of combination of ondansetron and aprepitant on preventing the radiotherapy-induced nausea and vomiting. *J Res Med Sci*, 20 (2015), pp. 329-333.
- Ruhmann CH, Belli C, Dahl T, et al. Palonosetron and prednisolone for the prevention of nausea and emesis during fractionated radiotherapy and 5 cycles of concomitant weekly cisplatin-a phase II study. *Support Care Cancer*, 21 (2013), pp. 3425-3431.
- Jahn F, Riesner A, Jahn P, et al. Addition of the neurokinin-1-receptor antagonist (RA) aprepitant to a 5-hydroxytryptamine-RA and dexamethasone in the prophylaxis of nausea and vomiting due to radiation therapy with concomitant cisplatin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 92 (2015), pp. 1101-1107.
- Grunberg S, Chua D, Maru A, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol - EASE. *J Clin Oncol*, 29 (2011), pp. 1495-1501.
- Ruhmann C, Christensen T, Dohn L, et al. Efficacy and safety of fosaprepitant for the prevention of nausea and emesis during 5 weeks of chemoradiotherapy for cervical cancer (the GAND-emesis study): a multinational, randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016. Available online 4 March 2016, doi:10.1016/S1470-2045(15)00615-4.
- Aapro M, Rugo H, Rossi G, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol*, 25 (2014), pp. 1071-1078.
- Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol*, 23 (2005), pp. 2822-2830.
- Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer*, 97 (2003), pp. 3090-3098.
- Rapoport B, Chasen M, Gridelli C, et al. Safety and efficacy assessment of rolapitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in cancer patients in two randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 16 (2015), pp. 1079-1089.
- Schmoll HJ, Aapro MS, Poli-Bigelli S, et al. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 92 (2015), pp. 1101-1107.
- Grunberg S, Chua D, Maru A, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol - EASE. *J Clin Oncol*, 29 (2011), pp. 1495-1501.
- Ruhmann C, Christensen T, Dohn L, et al. Efficacy and safety of fosaprepitant for the prevention of nausea and emesis during 5 weeks of chemoradiotherapy for cervical cancer (the GAND-emesis study): a multinational, randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016. Available online 4 March 2016, doi:10.1016/S1470-2045(15)00615-4.
- Emami H, Hematti S, Saeidian SM, et al. The efficacy of combination of ondansetron and aprepitant on preventing the radiotherapy-induced nausea and vomiting. *J Res Med Sci*, 20 (2015), pp. 329-333.
- Ruhmann CH, Belli C, Dahl T, et al. Palonosetron and prednisolone for the prevention of nausea and emesis during fractionated radiotherapy and 5 cycles of concomitant weekly cisplatin-a phase II study. *Support Care Cancer*, 21 (2013), pp. 3425-3431.
- Jahn F, Riesner A, Jahn P, et al. Addition of the neurokinin-1-receptor antagonist (RA) aprepitant to a 5-hydroxytryptamine-RA and dexamethasone in the prophylaxis of nausea and vomiting due to radiation therapy with concomitant cisplatin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 92 (2015), pp. 1101-1107.
- Grunberg S, Chua D, Maru A, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol - EASE. *J Clin Oncol*, 29 (2011), pp. 1495-1501.
- Ruhmann C, Christensen T, Dohn L, et al. Efficacy and safety of fosaprepitant for the prevention of nausea and emesis during 5 weeks of chemoradiotherapy for cervical cancer (the GAND-emesis study): a multinational, randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016. Available online 4 March 2016, doi:10.1016/S1470-2045(15)00615-4.
- Aapro M, Rugo H, Rossi G, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol*, 25 (2014), pp. 1071-1078.
- Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol*, 23 (2005), pp. 2822-2830.
- Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer*, 97 (2003), pp. 3090-3098.
- Rapoport B, Chasen M, Gridelli C, et al. Safety and efficacy assessment of rolapitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in cancer patients in two randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 16 (2015), pp. 1079-1089.
- Schmoll HJ, Aapro MS, Poli-Bigelli S, et al. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 92 (2015), pp. 1101-1107.
- Grunberg S, Chua D, Maru A, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol - EASE. *J Clin Oncol*, 29 (2011), pp. 1495-1501.
- Ruhmann C, Christensen T, Dohn L, et al. Efficacy and safety of fosaprepitant for the prevention of nausea and emesis during 5 weeks of chemoradiotherapy for cervical cancer (the GAND-emesis study): a multinational, randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016. Available online 4 March 2016, doi:10.1016/S1470-2045(15)00615-4.
- Emami H, Hematti S, S

ФОКУС НА РАК ЛЕГКОГО

ВЫПОЛНЕНИЕ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ В ПРОЦЕССЕ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ НЕ ОКАЗЫВАЕТ ВЛИЯНИЯ НА ОБЩУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО И РАКОМ ПИЩЕВОДА

На сегодняшний день позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является одним из современных методов обследования больных со злокачественными новообразованиями. Несмотря на то, что исследование является дорогостоящим, оно зачастую используется не только при установлении стадии заболевания, но и в процессе рестадирования и осуществления динамического контроля над болезнью. Более того, данное обследование часто используется для ранней диагностики рецидива у пациентов, у которых отсутствуют симптомы заболевания.

Является ли ПЭТ той самой диагностической опцией, которую нужно использовать в процессе длительного наблюдения за болезнью, или разумнее было бы использовать

другие методы обследования? Влияет ли ранняя диагностика рецидива и, как следствие, раннее начало лечения на увеличение выживаемости больных злокачественными новообразованиями?! Авторы одного из исследований, опубликованного в *Journal of the National Cancer Institute*, поставили себе цель изучить, насколько ранняя диагностика рецидива заболевания с помощью ПЭТ влияет на увеличение выживаемости больных раком легкого и раком пищевода [1].

С этой целью они использовали данные пациентов, зарегистрированных в медицинской базе данных программы наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов (SEER). В исследование вошли больные, которым был поставлен

диагноз рака легкого или рака пищевода в период с 2005 по 2009 гг. и кто был прослежен до 2011 г. В общей сложности в исследовании приняли участие 97 152 больных раком легкого и 4 446 больных раком пищевода.

По результатам данного исследования оказалось, что с целью выявления рецидива заболевания у 22% больных раком легкого и 31% больных раком пищевода по меньшей мере 1 раз во время наблюдения была выполнена ПЭТ. Парадокс заключался в том, что ранее данным пациентам это обследование никогда не выполнялось. Частота выполнения ПЭТ в клиниках варьировалась широко, начиная от учреждений, где она практически никогда не назначалась, до широкого использования

ее в ряде других клиник. В некоторых местах она применялась в 8 раз чаще, чем в остальных. Как бы то ни было, независимо от того, как часто она назначалась, результат был одинаков – двухлетняя выживаемость больных в клиниках, где она назначалась часто, соответствовала выживаемости пациентов, наблюдавшихся в учреждениях, где она выполнялась редко. Результаты двухлетней выживаемости в зависимости от частоты назначения ПЭТ (часто/редко) составили 28,8% (SD=7,2%) и 29,0% (SD=12,1%) у больных раком легкого ($p=0,66$); 30,3% (SD=5,9%) и 28,4% (SD=7,2%) у больных раком пищевода ($p=0,55$).

Авторы исследования сделали вывод о том, что, несмотря на различие в частоте применения ПЭТ

между отдельными клиниками, кратность назначения ПЭТ в период наблюдения за больными раком легкого и раком пищевода не влияла на увеличение показателей двухлетней выживаемости. Полученные результаты позволяют предположить возможное необоснованное применение ПЭТ в период наблюдения за больными, в частности за теми, у кого нет симптомов заболевания.

Литература:

Healy M, Yin H, Reddy R, et al. Use of positron emission tomography to detect recurrence and associations with survival in patients with lung and esophageal cancers. *JNCI J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(7): djv429. doi:10.1093/jnci/djv429.

ПЕМЕТРЕКСЕД-ЦИСПЛАТИН ИЛИ ЭТОПОЗИД-ЦИСПЛАТИН В КОМБИНАЦИИ С ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ И КОНСОЛИДИРУЮЩЕЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО НЕПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО (РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 3 ФАЗЫ PROCLAIM)

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) – самый распространенный вариант рака легкого, встречающийся в 85% случаев заболевания [1] и имеющий более чем в 25% случаев местно-распространенную форму болезни [2]. Стандартом терапии больных неоперабельной III стадией НМРЛ, находящихся в удовлетворительном общем состоянии, является сочетанное проведение химиотерапии на основе препаратов платины и лучевой терапии [3,4]. Общепризнанного режима сочетанной химиолучевой терапии на сегодняшний день не существует [4]. Среди режимов химиотерапии чаще всего используются комбинации этопозид-цисплатин или карбоплатин-паклитаксел [5,6]. Оптимальная доза лучевой терапии варьирует в диапазоне от 60 до 66 Гр [3,7,8].

Несмотря на прогресс в лечении данного заболевания, отразившийся в улучшениях показателей локорегионального контроля и общей выживаемости (ОВ), данные одного из метаанализов продемонстрировали, что сочетанное проведение химиолучевой терапии в лечении местно-распространенного НМРЛ не снижает риск развития отдаленных метастазов (сравнение проводилось с химиолучевой терапией, проведенной последовательно) [9]. Напротив, при сочетанной химиолучевой терапии отдаленные метастазы развиваются у более чем 50% пациентов [3], а у 40% больных может возникнуть местный рецидив [6,7]. Помимо этого, консолидирующая терапия доцетакселом оказалась неэффективной [10]. В связи с этим вопрос о создании более эффективных и менее токсичных режимов химиотерапии у данной группы больных стал как

нельзя более актуальным. Пеметрексед, многоцелевой антифолат, активно используется в терапии неплоскоклеточного НМРЛ, в том числе и в сочетании с лучевой терапией [11,12]. В отличие от многих комбинаций химиотерапевтических препаратов комбинация пеметрексед-цисплатин, являющаяся на сегодняшний день стандартом терапии метастатического неплоскоклеточного НМРЛ, III/A/B стадии, имевшие статус по шкале ECOG 0-1 балл. В исследование не включались пациенты, получившие системную химиотерапию по поводу НМРЛ. Пациенты были randomизированы в соотношении 1:1 в две группы. Группа А получала пеметрекседом (500 мг/м² в/в) и цисплатин (75 мг/м² в/в) каждые 3 недели 3 курса и одновременно лучевую терапию (60-66 Гр) с последующим проведением 4-х курсов консолидирующей терапии пеметрекседом (500 мг/м² в/в) каждые 3 недели. Группа В получала этопозид (50 мг/м² в/в 1-5 дней) и цисплатин (50 мг/м² в/в 1, 8 дней) каждые 4 недели 2 курса и одновременно лучевую терапию (60-66 Гр) с последующим проведением 2-х курсов консолидирующей терапии на основе цисплатина (на усмотрение исследователя – этопозид-цисплатин или винорельбин-цисплатин или паклитаксел-карбоплатин).

Основным критерием эффективности был показатель ОВ. С октября 2008 г. по август 2012 г. в исследование было включено 555 пациентов (283 в группу А и 272 в группу В). По результатам данного исследования медиана ОВ в группе А составила 26,8 мес., тогда как в группе В – 25,0 мес. (OP 0.98; 95% ДИ 0.79-1.20; $p=0.831$). Показатели одно-, двух- и трехлетней выживаемости в группах А и В составили 76% и 77%, 52% и 52%, 40% и 37%

апаратами, помимо пеметрекседа, в лечении больных III/A/B стадиями НМРЛ.

В исследовании приняли участие больные ≥18 лет с гистологически/цитологически подтвержденным диагнозом неплоскоклеточного НМРЛ, III/A/B стадии, имевшие статус по шкале ECOG 0-1 балл. В исследование не включались пациенты, получившие системную химиотерапию по поводу НМРЛ. Пациенты были randomизированы в соотношении 1:1 в две группы. Группа А получала пеметрекседом (500 мг/м² в/в) и цисплатин (75 мг/м² в/в) каждые 3 недели 3 курса и одновременно лучевую терапию (60-66 Гр) с последующим проведением 4-х курсов консолидирующей терапии пеметрекседом (500 мг/м² в/в) каждые 3 недели. Группа В получала этопозид (50 мг/м² в/в 1-5 дней) и цисплатин (50 мг/м² в/в 1, 8 дней) каждые 4 недели 2 курса и одновременно лучевую терапию (60-66 Гр) с последующим проведением 2-х курсов консолидирующей терапии на основе цисплатина (на усмотрение исследователя – этопозид-цисплатин или винорельбин-цисплатин или паклитаксел-карбоплатин).

Знание данной информации послужило основой для проведения настоящего исследования 3 фазы PROCLAIM [22]. Целью исследования явилась оценка преимущества сочетанного проведения терапии с включением пеметрекседа-цисплатина и лучевой терапии с последующим проведением поддерживающей терапии пеметрекседом над режимом с включением этопозида-цисплатина и лучевой терапии с последующим проведением поддерживающей терапии любыми пре-

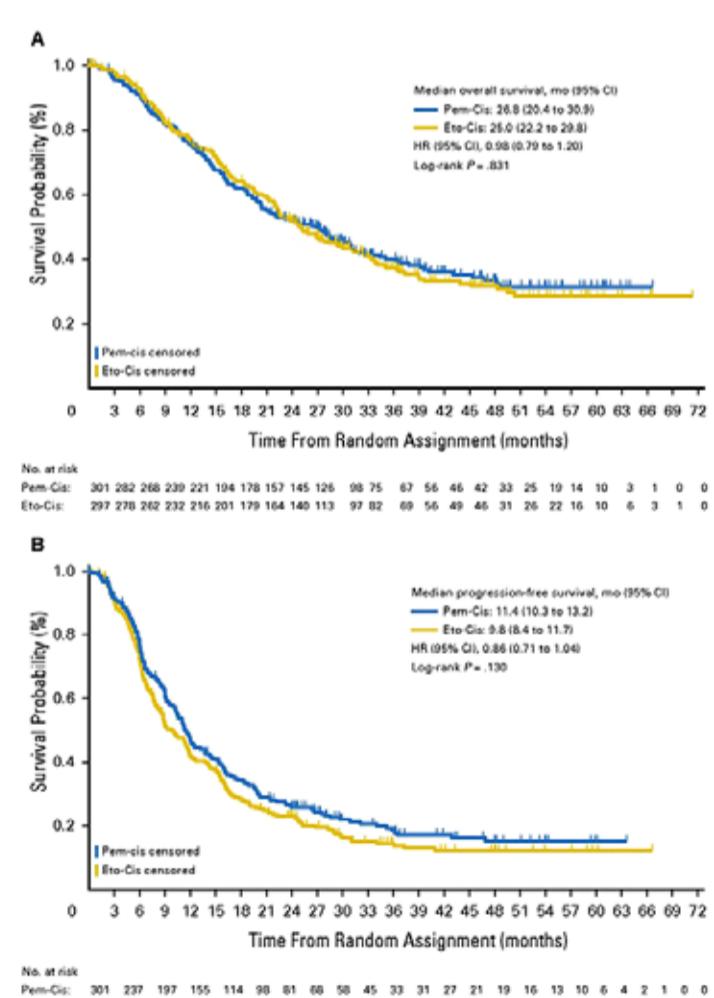


Рисунок 1. Общая выживаемость (A) и выживаемость без прогрессирования (B) в исследовании PROCLAIM.

соответственно. Результаты представлены на рис.1А.

Медиана выживаемости без прогрессирования в группе А составила 11,4 мес., в то время как в группе В – 9,8 мес. (OP 0.86; 95% ДИ 0.71-1.04; $p=0.130$). Результаты представлены на рис.1В. Частота объективного ответа значительным образом не отличалась между сравниваемы-

ми группами – 35,9% в группе А и 33,0% в группе В.

При оценке профиля безопасности оказалось, что у участников исследования, составивших группу А, за весь период лечения реже встречались какие-либо нежелательные явления 3-4 ст., связанные с проводимым лечением (64,0% и 76,8% соответственно; $p=0,001$), в том числе

это касалось и нейтропении (24.4% и 44.5%; $p<0.001$). На основании результатов данного исследования авторы сделали вывод, что комбинация пеметрекседа-циплизатина с одновременным проведением лучевой терапии и последующим проведением консолидирующей терапии пеметрекседом не обладает преимуществом по отношению к стандартному режиму химиолучевой терапии в лечении III стадии неоперабельного немелкоклеточного НМРЛ.

Литература:

1. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, et al. Non-small cell lung cancer: Epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83: 584-594.
2. Morgensztern D, Ng SH, Gao F, et al. Trends in stage distribution for patients with non-small cell lung cancer: A National Cancer Database survey. *J Thorac Oncol.* 2010; 5: 29-33.
3. Bezzak A, Temin S, Franklin G, et al. Definitive and adjuvant radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement of the American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 2100-2105.
4. 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.* 2013; 24: vi89-vi98.
5. Santana-Davila R, Deviisetty 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.* 2015; 33: 567-574.
6. Steuer CE, Behera M, Higgins KA, et al. Comparison of concurrent use of carboplatin-paclitaxel versus cisplatin-etoposide with thoracic radiation for stage III NSCLC patients: A systematic review. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 409s (suppl; abstr 7536).
7. 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: 187-199.
8. Eberhardt WE, De Ruysscher D, Weder W, et al. Panel Members. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: Locally advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2015; 26: 1573-1588.
9. Auperin A, Le Péchoux 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: 2181-2190.
10. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, et al. Hoosier Oncology Group, US Oncology. 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: 5755-5760.
11. Scagliotti G, Brodowicz T, Shepherd FA, et al. Treatment-by-histology interaction analyses in three phase III trials show superiority of pemetrexed in non-squamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2011; 6: 64-70.
12. Bischof M, Weber KJ, Blatter J, et al. Interaction of pemetrexed disodium (ALIMTA, multitargeted antifolate) and irradiation in vitro. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 52: 1381-1388.
13. Cardenal F, Arnaiz MD, Morán T, et al. Phase I study of concurrent chemoradiation with pemetrexed and cisplatin followed by consolidation pemetrexed for patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2013; 14: 62-69.
14. Choy H, Schwartzberg LS, Dakhil SR, et al. Phase 2 study of pemetrexed plus carboplatin, or pemetrexed plus cisplatin with concurrent radiation therapy followed by pemetrexed consolidation in patients with favorable-prognosis inoperable stage IIIA/B non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2011; 6: 927-933.
15. Brade A, Bezzak A, MacRae R, et al. Phase I trial of radiation with concurrent and consolidation pemetrexed and cisplatin in patients with unresectable stage IIIA/B non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 79: 1395-1401.
16. Li BS, Gong HY, Huang W, et al. Phase I study of pemetrexed, cisplatin, and concurrent radiotherapy in patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010; 5: 1391-1396.
17. Mornex F, Peignaux K, Germain T, et al. Phase I study of pemetrexed and cisplatin with concurrent high-dose thoracic radiation afterinduction chemotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2013; 80: 68-74.
18. Senan S, Brade A, Wang L, et al. PROCLAIM: randomized phase III trial of pemetrexed-cisplatin or etoposide-cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* Published online before print January 25, 2016, doi:10.1200/JCO.2015.64.8824.

ПРОДОЛЖЕНИЕ ТЕРАПИИ АФАТИНИБОМ ПОСЛЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ, ТЕРАПИИ ЭРЛОТИНИБОМ/ГЕФИТИНИБОМ АФАТИНИБОМ У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО (РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 3 ФАЗЫ LUX-LUNG 5)

Больные немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), опухоли которых имеют мутацию в структуре гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), являются высокочувствительными к первой линии терапии с включением ингибиторов тирозинкиназы (TKI) EGFR [1]. Как бы то ни было, у большинства пациентов с течением времени развивается резистентность к данным препаратам и, как следствие, прогрессирование заболевания [2]. Существует предположение о том, что на момент прогрессирования часть клеток НМРЛ остается чувствительной к действию ингибиторов тирозинкиназы мутированного EGFR [3]. Клинические наблюдения подтверждают данное предположение и свидетельствуют о том, что отказ от данных препаратов в этот момент может привести к бурному прогрессированию опухолевого процесса [4,5]. В связи с этим рациональным кажется продолжение терапии ими в комбинации с другими противоопухолевыми средствами. Более того, в ряде исследований было показано, что продолжение терапии ингибиторами TKI EGFR после прогрессирования заболевания увеличивает выживаемость больных НМРЛ, опухоли которых имеют мутацию в структуре гена EGFR [6,7].

Афатиниб является необратимым ингибитором тирозинкиназы сразу нескольких рецепторов семейства EGFR (erbB1, Her-2/erbB2, erbB4) [8,9]. У больных НМРЛ с активирующей мутацией гена EGFR, не получавших лечение по поводу метастатического процесса, монотерапия афатинибом продемонстрировала преимущество как в отношении выживаемости без прогрессирования

(ВБП), так и в отношении общей выживаемости (ОВ) при сравнении со стандартными режимами химиотерапии на основе препаратов платины [10-12].

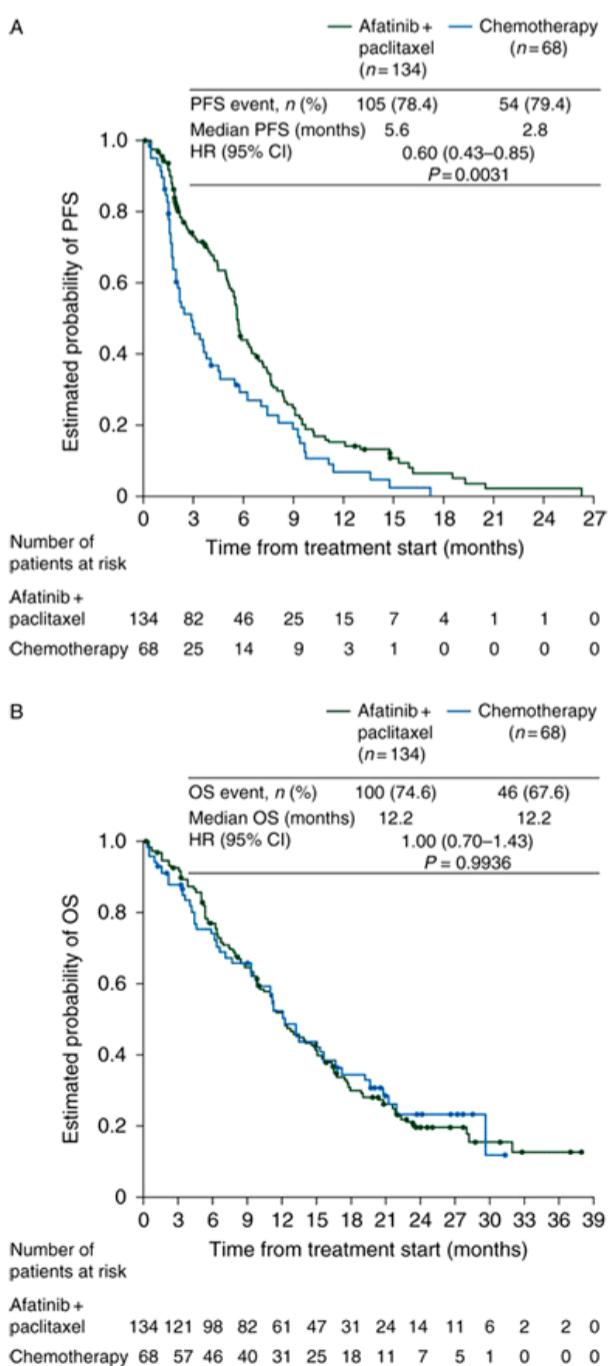
Более того, препарат обладал умеренной эффективностью при лечении больных с прогрессированием заболевания после терапии гефитинибом и/или эрлоринибом [13,14]. С целью оценки преимущества продолжения терапии ингибиторами TKI EGFR после прогрессирования заболевания было инициировано проспективное исследование LUX-Lung 5, которое состояло из 2-х частей. В часть А вошли пациенты, получившие ≥ 1 линии химиотерапии и имевшие прогрессирование заболевания после ≥ 12 недель успешного получения эрлориниба/гефитиниба. Все пациенты в данной части исследования получали афатиниб в монорежиме (50 мг ежедневно). Во второй части исследования (часть В) проводилось сравнение между афатинибом и паклитакселом против химиопрепарата в монорежиме у больных с прогрессированием заболевания спустя ≥ 12 недель успешной терапии афатинибом в качестве третьей и более линии химиотерапии. Выбор паклитаксела для комбинации с афатинибом был основан на данных доклинических исследований [15]. Профиль безопасности данной комбинации, так же как и максимально переносимые дозы препаратов, был изучен ранее [16].

В связи с тем, что не существует прогностического маркера, свидетельствующего о клинической эффективности афатиниба в третьей и более линии терапии, основным критерием для участия в исследовании стала длительность монотерапии афатинибом ≥ 12 недель, кото-

- рая позволяла бы контролировать заболевание. Все больные, вошедшие в исследование LUX-Lung 5, имели IIIb или IV стадии НМРЛ с прогрессированием заболевания после ≥ 1 линии химиотерапии (с включением платины и пеметрекседа) и эрлориниба/гефитиниба после ≥ 12 недель лечения [17]. Помимо этого, пациенты должны были получать афатиниб в монорежиме с клиническим эффектом, продолжающимся ≥ 12 недель (полный ответ, частичный ответ или стабилизация заболевания), с последующим прогрессированием болезни. Все участники исследования были ≥ 18 лет и находились в удовлетворительном общем состоянии – статус по шкале ECOG 0-2. Ожидаемая продолжительность жизни пациентов составляла ≥ 12 недель. Критериями исключения являлись отсутствие клинического эффекта на монотерапии афатинибом, а также нарушения функции печени и почек, не совместимые с проводимой терапией.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в две группы, первая из которых получала афатиниб (40 мг \times 1 р/день ежедневно) и паклитаксел (80 мг/м² в/в кап. еженедельно), а вторая – выбранный на усмотрение исследователя химиопрепарат в монорежиме. При randomизации учитывались продолжительность терапии гефитинибом/афатинибом (≥ 6 или <6 месяцев) и пол пациента. Лечение проводилось до прогрессирования заболевания, развития непереносимой токсичности или отказа пациента от участия в исследовании.

- Пациенты получали афатиниб + паклитаксел (n=134) или химиотерапию (n=68). Всего было 105 пациентов (78.4%) в группе афатиниб + паклитаксел и 54 (79.4%) в группе химиотерапии. Медиана ВБП составила 5.6 мес в группе афатиниб + паклитаксел и 2.8 мес в группе химиотерапии. HR (95% CI) = 0.60 (0.43-0.85), P=0.0031. Всего было 100 пациентов (74.6%) в группе афатиниб + паклитаксел и 46 (67.6%) в группе химиотерапии. Медиана ОВ составила 12.2 мес в группе афатиниб + паклитаксел и 12.2 мес в группе химиотерапии. HR (95% CI) = 1.00 (0.70-1.43), P=0.9936.



Продолжение на стр. 16

Рисунок 1. Выживаемость без прогрессирования (A) и общая выживаемость (B) в исследовании LUX-Lung 5.

Начало на стр. 15

Основным критерием эффективности был показатель ВБП. Помимо этого оценивались частота объективного ответа (ЧОО), ОВ и токсичность.

Исследование было проведено в 115 центрах 23 стран мира. С апреля 2010 г. по май 2011 г. 1154 пациента получили афатиниб в монорежиме (часть А). Из них 202 пациента с клиническим эффектом, продолжавшемся не менее 12 недель, были рандомизированы в часть В исследования (134 получали афатиниб + паклитаксел и 68 – химиотерапию в монорежиме).

По результатам данного исследования медиана ВБП в группе больных, получавших афатиниб с паклитакселом, была значительно выше, чем в группе больных, находившихся только на химиотерапии (5,6 и 2,8 месяцев соответственно, ОР 0,60, 95% ДИ 0,43–0,85, p=0,003). В зависимости от того, какой препарат получали пациенты из второй группы (паклитаксел, пеметрексед или другой цитотоксический препарат), медиана ВБП составила 3,8 (n=21), 2,9 (n=16) и 2,1 (n=23) месяца соответственно. Результаты представлены на рисунке 1А.

Показатель ЧОО был также выше в группе больных, получавших афатиниб с паклитакселом (32,1% и 13,2% соответственно; ОР 3,41, 95% ДИ 1,41–6,79, p=0,005).

Разница в показателе ОВ между

сравниваемыми группами выявлено не было (12,2 и 12,2 месяцев соответственно, ОР 1,00, 95% ДИ 0,70–1,43, p=0,994). Результаты представлены на рисунке 1В.

Медиана продолжительности лечения в группе, получавшей афатиниб с паклитакселом, составила 133 дня, тогда как в контрольной группе – 51 день.

Нежелательные явления 3-4 степени чаще встречались в группе больных, получавших два препарата (48,5% и 30% соответственно). Из нежелательных явлений в первой группе чаще всего наблюдались диарея (53,8%), алопеция (32,6%), астения (27,3%), снижение аппетита (22%) и кожная сыпь (20,5%). Частота встречаемости периферической нейропатии между группами больных, получавших два препарата и один препарат, составила 9,1% и 8,3% соответственно. В целом профиль безопасности препаратов соответствовал изученному ранее.

Авторы исследования сделали вывод о том, что по сравнению с химиотерапией в монорежиме комбинация афатиниба с паклитакселом увеличивает показатели ВБП и ЧОО у больных с развивающейся резистентностью на терапии эрлортином/гептинибом и прогрессированием заболевания на афатинибе после зарегистрированного ранее клинического эффекта. Данное исследование является первой проспективной работой, продемонстрировавшей преимущество про-

должения терапии ингибиторами ТКИ EGFR после прогрессирования заболевания по сравнению со стандартной химиотерапией.

Литература:

1. Lee CK, Brown C, Gralla RJ, et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 595-605.
2. Jackman D, Pao W, Riely GJ, et al. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 357-360.
3. Chmielecki J, Foo J, Oxnard GR, et al. Optimization of dosing for EGFR-mutant non-small cell lung cancer with evolutionary cancer modeling. *Sci Transl Med* 2011; 3: 90ra59.
4. Chaft JE, Oxnard GR, Sima CS, et al. Disease flare after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with EGFR-mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib: implications for clinical trial design. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 6298-6303.
5. Riely GJ, Kris MG, Zhao B, et al. Prospective assessment of discontinuation and reinitiation of erlotinib or gefitinib in patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib followed by the addition of everolimus. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 5150-5155.
6. Goldberg SB, Oxnard GR, Digumarthy S, et al. Chemotherapy with erlotinib or chemotherapy alone in advanced non-small cell lung cancer with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist* 2013; 18: 1214-1220.
7. Yoshimura N, Okishio K, Mitsuoka S, et al. Prospective assessment of continuation of erlotinib or gefitinib in patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib followed by the addition of pemetrexed. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 96-101.
8. Li D, Ambrogio L, Shimamura T, et al. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene* 2008; 27: 4702-4711. CrossRefMedlineWeb of Science.
9. Solca F, Dahl G, Zoephel A, et al. Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 343: 342-350.
10. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3327-3334.
11. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 213-222.
12. Yang JC, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015; 16: 141-151.
13. Katakami N, Atagi S, Goto K, et al. LUX-Lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3335-3341.
14. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 528-538.
15. Solca F, Baum A, Himmelsbach F, et al. Efficacy of BIBW 2992, an irreversible dual EGFR/HER2 receptor tyrosine kinase inhibitor, in combination with cytotoxic agents. *Eur J Cancer Suppl* 2006; 4: 172.
16. Spicer JF, Harris D, Ang J, et al. A phase I study of daily BIBW 2992, an irreversible EGFR/HER2 dual kinase inhibitor, in combination with weekly paclitaxel. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl. 8): viii157-viii158.
17. Schuler M, Yang J, Park K, et al. Afatinib beyond progression in patients with non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX-Lung 5 trial. *Ann Oncol* 2016. 27(3): 417-423. doi: 10.1093/annonc/mdv597.



ОМСК
20 мая 2016

Совместная конференция RUSSCO и Омского онкологического диспансера РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:
БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер»
г. Омск, ул. Заверьяева, д.9/1

ОРГАНИЗАТОРЫ:
Омское региональное отделение Российского общества клинической онкологии
БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер» г. Омск

ВАРИАНТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА МОГУТ ЗАВИСТЬ ОТ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ПОДТИПА



**Тимофеев
Илья Валерьевич**
**Российское общество
клинической онкологии,
Бюро по изучению рака
почки, Москва**

Отличий в TNM классификации между светлоклеточным и несветлоклеточным почечно-клеточным раком (ПКР) не существует [1]. Известно, что разделение ПКР по стадиям TNM основывается на прогнозе пациентов, на который влияют размер опухоли, вовлеченность лимфатических узлов и наличие отдаленных метастазов. Прогноз больных несветлоклеточным ПКР (нПКР) может отличаться по этим параметрам.

В нескольких ретроспективных исследованиях авторы продемонстрировали отсутствие влияния наличия метастазов в региональные лимфатические узлы (N0 по сравнению с N1-N2) на опухолеспецифическую выживаемость у пациентов с различными подтипов папиллярного ПКР [2], существенные различия в опухолеспецифической выживаемости пациентов с кистозным и светлоклеточным ПКР со стадией pT1b/T2 [3], достоверное повышение частоты синхронного метастазирования у больных светлоклеточным ПКР по сравнению с папиллярным (P=0,002) и хромофобным (P=0,02) ПКР вне зависимости от размера первичной опухоли [4] или наличие только одного независимого фактора, влияющего на общую выживаемость больных медуллярным ПКР, — метастазов на момент постановки диагноза [5].

В многоцентровом ретроспективном исследовании, объединившем 4941 пациента со светлоклеточным и папиллярным ПКР, было отмечено значимое влияние гистологического подтипа рака почки вне зависимости от других факторов многофакторного анализа (пол, возраст, стадия по критерию T, степень дифференцировки) на опухолеспецифическую выживаемость у пациентов с pT1-4, N/M0 стадией [6]. 5-летняя опухолеспецифическая выживаемость составила 94,5% в группе пациентов с папиллярным ПКР и 86,9% в группе

светлоклеточного ПКР (HR=0,45, P<0,001). Также авторы выявили отличия в 5-летней общей выживаемости: 90% по сравнению с 81,2% (P<0,001) соответственно. Напротив, пациенты с метастатическим папиллярным ПКР имели худшие результаты выживаемости, чем пациенты со светлоклеточным ПКР: 5-летняя опухолеспецифическая выживаемость составила 17,9% и 23,5% (P=0,05), 5-летняя общая выживаемость — 15,9% и 22,1% (P=0,035).

Небольшое количество наблюдений и проспективных исследований ограничивает возможность проведения полноценного метаанализа, который позволил бы составить представление о различиях в TNM классификации светлоклеточного и несветлоклеточного рака почки.

Между тем, отсутствие различий в TNM классификации также влияет на подходы к хирургическому лечению больных с различными гистологическими вариантами ПКР. В настоящее время принципы хирургического лечения являются едиными для ПКР [7].

В рандомизированном исследовании 3 фазы EORTC сравнивалась эффективность радикальной нефрэктомии и органосохраняющего лечения у больных ПКР [8]. Группы были сопоставимы по гистологическому варианту рака почки. 59,7% и 66% больных имели светлоклеточный ПКР в группах радикальной нефрэктомии и органосохраняющего лечения соответственно. Оценка влияния гистологического типа опухоли на общую выживаемость, как главный критерий эффективности, не проводилась. Следовательно, выводы этого исследования распространяются на всю популяцию больных ПКР, что находит отражение в реальной практике.

Так, в двух крупных ретроспективных анализах (N=2675 [9] и N=4824 пациента [6]) было показано, что резекция почки выполняется достоверно чаще, чем радикальная нефрэктомия (P<0,001), у пациентов с нПКР и стадией <T3a. В первом исследовании отличий по общей выживаемости между гистологическими типами ПКР не наблюдалось (P=0,25; HR=0,90) [9]. В другом исследовании, как было описано выше, авторы выявили преимущества в выживаемости у больных нПКР [6]. У пациентов с локализованным кистозным ПКР (T1-2) радикальная нефрэктомия выполнялась чаще, в 60% случаев, а резекция почки — в 40% (P<0,001). Отличия в выборе радикальной нефрэктомии в группе кистозного ПКР были достоверны по сравнению со светлоклеточным ПКР (P<0,001), несмотря на то, что в этом исследовании частота маленьких опухолей, стадии T1a была достоверно выше в группе кистозного ПКР [14].

Если для локализованного рака почки выживаемость пациентов с различными гистологическими

типами после хирургического лечения не отличается или даже лучше для нПКР, то в группе больных с опухолями >T3a тенденция обратная: нПКР расценивается как неблагоприятный прогностический фактор, особенно у пациентов с опухолевым тромбом. В многофакторном анализе Zargar-Shoshtari с соавт. [10] отметили отрицательное влияние несветлоклеточного гистологического типа на безрецидивную выживаемость (P=0,02, HR=2,98) и общую выживаемость (P=0,01, HR=4,03) пациентов, перенесших радикальную нефрэктомию с тромбэктомией. В другом ретроспективном многоцентровом анализе с включением 465 больных ПКР с опухолевым тромбом нПКР был среди независимых факторов, влияющих на риск рецидива после операции (HR=2,13) [11].

Негативное влияние нПКР на исходы хирургического лечения больных с тромбом подтверждает крупный анализ Tilki с соавт. [12]. 1774 пациента с ПКР и опухолевым тромбом после нефрэктомии и тромбэктомии в 22 центрах США и Европы были включены в анализ. Общая 5-летняя опухолеспецифическая выживаемость составила 53,4%. Уровень тромба по классификации Mayo был I у 38,5% больных, II — у 30,6%, III — у 17,3% и IV — у 13,5%. Светлоклеточный ПКР имели 89,9% пациентов, папиллярный ПКР — 8,5%, хромофобный — 1,6%. В однофакторном анализе наличие папиллярного ПКР было связано с ухудшением опухолеспецифической выживаемости в сравнении со светлоклеточным ПКР (P<0,001). В многофакторном анализе было подтверждено, что папиллярный ПКР является независимым прогностическим фактором, влияющим на выживаемость (HR=1,62; P<0,05). Другими независимыми неблагоприятными факторами были высокий уровень тромба, наличие метастазов в лимфатические узлы и отдаленных метастазов, а также вовлечение жировой клетчатки.

В последнем крупном исследовании, включившем 2237 пациентов, оценивалось влияние гистологического подтипа на результаты хирургического лечения [13]. В исследовании 25% пациентов была выполнена радикальная нефрэктомия, а 75% — резекция почки. 66% больных имели светлоклеточный ПКР. 11% и 14% пациентов были с хромофобным и папиллярным раком, 1,8% — со светлоклеточным папиллярным и 5,7% — с неклассифицируемым ПКР. Большинство пациентов имело стадию T1 и T2 (74,5%); T3 стадия была определена у 25% больных.

В общей популяции пациентов со стадией ≤T2 5-летняя безрецидивная выживаемость была >90%, в группе T3 и у пациентов со светлоклеточным папиллярным ПКР — 81%. В многофакторном регрессионном анализе было определено, что гистологический подтип является независимым предиктором

как для безрецидивной выживаемости (P<0,0001), так и для общей выживаемости (P=0,026). Наличие хромофобного или папиллярного ПКР было связано со снижением риска рецидива по сравнению со светлоклеточным ПКР низкой степени злокачественности той же стадии (HR=0,72 и HR=0,3 соответственно). Также риск смерти от любых причин в группе пациентов с хромофобным и светлоклеточным папиллярным ПКР был значительно ниже. Ассоциации гистологического типа с методом хирургического воздействия не было (отличия в безрецидивной (P=0,2) и общей выживаемости (P=0,2) пациентов, получивших радикальную нефрэктомию или резекцию почки, не выявлены). Неклассифицируемый ПКР приводил к худшим показателям общей выживаемости вне зависимости от стадии (HR=2,58).

Таким образом, пациенты с нПКР требуют особого внимания и индивидуального подхода. Гистологическая верификация типов нПКР помогает оценить прогноз больного и определить тактику лечения. Несмотря на единство хирургического пособия при светлоклеточном и несветлоклеточном раке почки, прогноз пациентов с формально одинаковыми стадиями отличается. Будущие исследования помогут выделить подгруппы пациентов и оценить тактику лечения. Нельзя исключить, что у некоторых больных с небольшими опухолями и неагgressивным подтипов нПКР активное наблюдение вместо хирургического лечения или органосохраняющие операции вместо радикальной нефрэктомии могут использоваться чаще, чем у больных светлоклеточным ПКР.

Литература:

- Moch H, Artibani W, Delahunt B, Ficarra V, et al. Reassessing the current UICC/AJCC TNM staging for renal cell carcinoma. Eur Urol. 2009 Oct; 56(4): 636-43.
- Yamashita S, Ioritani N, Oikawa K, Aizawa M, Endoh M, Arai Y. Morphological subtyping of papillary renal cell carcinoma: clinicopathological characteristics and prognosis. Int J Urol. 2007 Aug; 14(8): 679-83.
- Winters BR, Gore JL, Holt SK, Harper JD, Lin DW, Wright JL. Cystic renal cell carcinoma carries an excellent prognosis regardless of tumor size. Urol Oncol. 2015 Aug 26. pii: S1078-1439(15)00360-9.
- Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Perrotte P, et al. Tumor size is a determinant of the rate of stage T1 renal cell cancer synchronous metastasis. J Urol. 2009 Oct; 182(4): 1287-93.
- Iacovelli R, Modica D, Palazzo A, Trenta P, et al. Clinical outcome and prognostic factors in renal medullary carcinoma: A pooled analysis from 18 years of medical literature. Can Urol Assoc J. 2015 Mar-Apr; 9(3-4): E172-7.
- Steffens S, Janssen M, Roos FC, Becker F, et al. Incidence and long-term prognosis of papillary compared to clear cell renal cell carcinoma—a multicentre study. Eur J Cancer. 2012 Oct; 48(15): 2347-52.
- Bratslavsky G, Boris RS. Emerging Strategies of Nephron Sparing Surgery in Patients with Localized and Recurrent Renal Cell Carcinoma. Malign Tumours. 2010; 1:5-14.
- Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. Eur Urol. 2011 Apr; 59(4): 543-52.
- Roos FC, Steffens S, Junker K, Janssen M, et al. Survival advantage of partial over radical nephrectomy in patients presenting with localized renal cell carcinoma. BMC Cancer. 2014 May 26; 14: 372.
- Zargar-Shoshtari K, Sharma P, Espiritu P, Kurian T, et al. Caval tumor thrombus volume influences outcomes in renal cell carcinoma with venous extension. Urol Oncol. 2015 Mar; 33(3): 112.e23-9.
- Abel EJ, Margulis V, Bauman TM, Karam JA, et al. Risk Factors for Recurrence After Surgery in Non-metastatic RCC with Thrombus; a Contemporary Multicenter Analysis. BJU Int. 2015 Aug 25. doi: 10.1111/bju.13268.
- Tilki D, Nguyen HG, Dall'Era MA, Bertini R, et al. Impact of histologic subtype on cancer-specific survival in patients with renal cell carcinoma and tumor thrombus. Eur Urol. 2014 Sep; 66(3): 577-83.
- Nguyen DP, Vertosick EA, Corradi RB, Vilaseca A, et al. Histological subtype of renal cell carcinoma significantly affects survival in the era of partial nephrectomy. Urol Oncol. 2016 Feb 29. pii: S1078-1439(16)00030-2.
- Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol. 2013 Oct; 37(10): 1469-89.

УТОЧНЕНИЕ

В предыдущем номере газеты из-за технического сбоя в статье Н.В. Жукова («Лечение рака электричеством...» Слишком оригинально, чтобы быть правдой?) произошло повторение нескольких абзацев. Редакция приносит свои извинения за опечатку. Исправленная версия статьи размещена в номере 2 Газеты RUSSCO на сайте RosOncoWeb (архив газеты), а также в разделе «Новости онкологии» (новость от 19.02.2016).

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ СУНИТИНИБОМ ИЛИ СОРАФЕНИБОМ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РЕЦИДИВА ЗАБОЛЕВАНИЯ (РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 3 ФАЗЫ ECOG-ACRIN E2805)

Почечно-клеточный рак (ПКР) является самым распространенным злокачественным новообразованием почки у взрослых. Ежегодно данное заболевание выявляется у 214 000 человек в мире, треть из которых умирает от метастатического процесса [1]. На сегодняшний день стандартным подходом к терапии больных с локализованными стадиями болезни, находящимися в группе высокого риска рецидива заболевания, остается радикальное хирургическое лечение с активным динамическим наблюдением.

Риск развития рецидива заболевания зависит как от клинических признаков заболевания, так и от гистологических особенностей и распространенности опухолевого процесса [2-4]. Результаты всех ранее проведенных исследований, изучавших эффективность адьювантного применения интерлейкина 2, гормональной терапии или химиотерапии у больных с локализованной стадией ПКР, находящихся в группе высокого риска рецидива заболевания, были отрицательными [5]. Аналогичными были результаты адьювантной терапии интерфероном, потенциально обладающим антиangiогенным и иммуностимулирующим эффектами [5].

С другой стороны, ПКР безусловно является одним из заболеваний, на

примере которого можно изучать роль адьювантной терапии антиangiогенными препаратами. Применение таких ингибиторов тирозинкиназ рецептора фактора роста эндотелия сосудов (ТКИ VEGFR), как сунитиниб и сорafenеб, увеличивает показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП) больных с распространенной формой заболевания [6, 7]. Более того, последовательное применение этих и других ингибиторов ТКИ при метастатическом процессе позволило увеличить медиану общей выживаемости (ОВ) пациентов с 13 мес. до 29 и более мес. [8, 9]. Роль ингибиторов VEGFR в адьювантной терапии больных ПКР до сих пор остается предметом изучения. В исследовании, опубликованном в *The Lancet Oncology*, впервые было проведено сравнение безрецидивной выживаемости (БРВ) у больных с первично удаленным ПКР, находящихся в группе высокого риска рецидива и получающих адьювантную терапию сорafenебом или сунитинибом ± плацебо [10].

В этом двойном слепом рандомизированном исследовании 3 фазы, проведенном в 226 клинических центрах США и Канады, приняло участие в общей сложности 1943 больных ПКР. Все участники исследования имели как минимум pT1b стадию заболевания, полностью

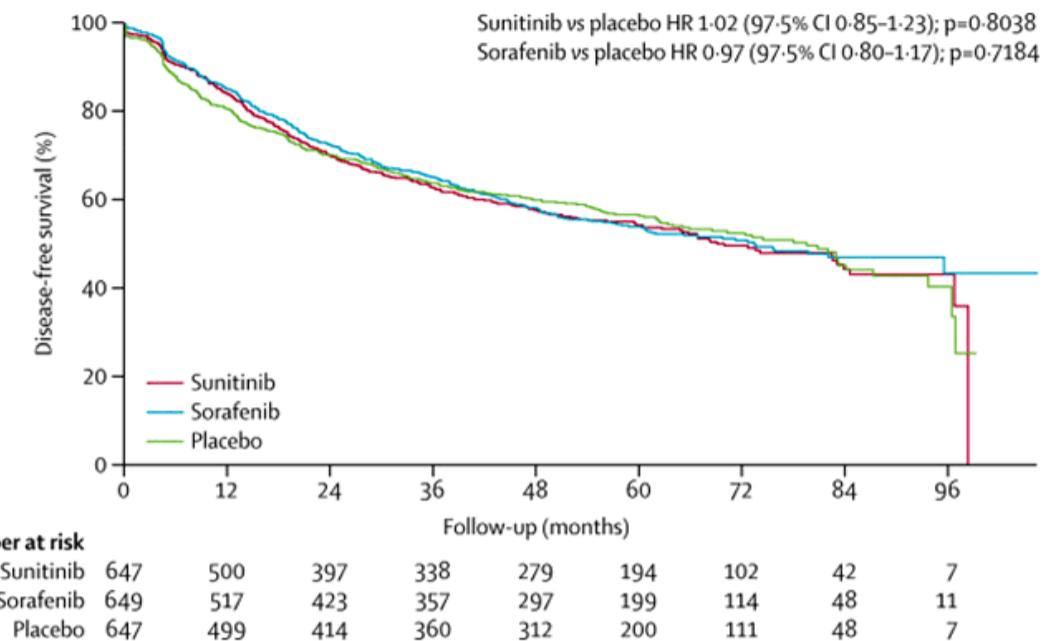


Рисунок 1. Безрецидивная выживаемость больных в исследовании ECOG-ACRIN E2805.

удаленную первичную опухоль, отсутствие признаков отдаленного метастазирования. В зависимости от риска развития рецидива заболевания (промежуточный, высокий или очень высокий), данных гистологии (светлоклеточный или несветлоклеточный), статуса пациента по шкале ECOG (0 или 1) и объема оперативного вмешательства (лапароскопия или открытая операция) все больные были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в три группы. Первая группа (n=647) получала сунитиниб (50

мг × 1 р/д перорально в течение 4 недель, каждые 6 недель), вторая (n=649) – сорafenеб (400 мг × 2 р/д перорально ежедневно) и третья (n=647) – плацебо. Лечение продолжалось в течение 54 недель. Основным критерием эффективности была оценка показателя БРВ между сравниваемыми группами. Помимо этого оценивались показатель ОВ и профиль безопасности препараторов. По результатам данного исследования при медиане наблюдения 5,8 (4,9 – 6,9) лет медиана БРВ в группе

больных, получавших сунитиниб, составила 5,8 лет или 70 мес. (ОР 1,02; 97,5% ДИ 0,85–1,23; p=0,8038), в группе, получавшей сорafenеб, – 6,1 лет или 73,4 мес. (ОР 0,97; 97,5% ДИ 0,80–1,17; p=0,7184) и в группе плацебо – 6,6 лет или 79,6 мес. Результаты по БРВ представлены на рис 1.

Аналогичные результаты были выявлены при проведении подгруппового анализа, куда вошли боль-

ных, Продолжение на стр. 19

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO-ASCO-ESGO «РАК ЯИЧНИКОВ» УСПЕШНО ЗАВЕРШИЛА РАБОТУ

В 2016 году конференция RUSSCO «Онкогинекология» была посвящена проблемам диагностики и лечения рака яичников. В организации мероприятия приняли участие международные профессиональные сообщества – Американское общество клинической онкологии (ASCO) и Европейское общество гинекологической онкологии (ESGO) – которые провели свои сессии. 400 онкологов из различных регионов России и СНГ посетили конференцию в течение двух дней. Следующая конференция по онкогинекологии «Рак тела матки» состоится в марте 2017 года.



Начало на стр. 18

ные только светлоклеточным ПКР (66,9 мес., 66,9 мес. и 74,4 мес.). Предварительные результаты по показателю ОВ также не выявили различий между сравниваемыми группами. Среди нежелательных явлений 3 и более степени чаще всего встречались гипертензия (105/647 [17%] больных в группе сунитиниба и 102/649 [16%] больных в группе сорafenеба), ладонно-подошвенный синдром (94 [15%] и 208 [33%] соответственно), кожная сыпь (15 [2%] и 95 [15%] соответственно), усталость (110 [17%] и 44 [7%] соответственно). Летальный исход, обусловленный проводимой те-

рапией, был зарегистрирован у 1 больного, получавшего сорafenеб, и у 4 пациентов, находившихся на терапии сунитинибом. На основании результатов проведенного исследования авторами был сделан вывод о том, что адъювантная терапия ингибиторами ТКИ VEGFR сорafenебом или сунитинибом не влияет на увеличение выживаемости изученной когорты больных. Помимо развития нежелательных явлений, ряд из которых привел к летальному исходу пациентов, полученные результаты явно свидетельствуют против применения данных препаратов в адъювантной терапии больных ПКР, входящих в группу высокого риска рецидива. Как бы то ни было, дан-

ное исследование явилось одним из доказательств того, что биология рецидива ПКР не зависит от ангиогенеза опухоли.

Литература:

- International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx (accessed Dec 2, 2015).
- Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol*, 19 (2001), pp. 1649-1657.
- Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, et al. A scoring algorithm to predict survival for patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *J Urol*, 174 (2005), pp. 1759-1763.
- Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*, 173 (2005), pp. 48-51.
- Pal S, Haas NB. Adjuvant therapy for renal cell carcinoma: past, present, and future. *Oncologist*, 19 (2014), pp. 851-859.
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 356 (2007), pp. 125-134.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 369 (2013), pp. 722-731.
- Haas NB, Manola J, Uzzo RG, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*, available online 9 March 2016, doi:10.1016/S0140-6736(16)00559-6.

РОЛЬ ОКИСЛЕНИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ТРОЙНЫМ НЕГАТИВНЫМ ФЕНОТИПОМ С ПОВЫШЕННОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ ГЕНА MYC

В мартовском номере *Nature Medicine* группа исследователей из Калифорнийского университета в Сан-Франциско, США, опубликовала результаты своей работы, демонстрирующие, что подавление окисления жирных кислот лекарственным путем замедляет процессы метаболизма. Исследование было выполнено на модели ксеногrafta рака молочной железы (РМЖ) с тройным негативным фенотипом (ТНГФ) с гиперэкспрессией гена MYC. Авторы предположили, что подавление окисления жирных кислот в конкретном типе опухоли потенциально может быть одной из терапевтических тактик, требующих дальнейшего изучения. Известно, что, по сравнению с гормонозависимыми или HER2-позитивными опухолями молочной железы, для опухолей с ТНГФ характерна повышенная экспрессия генов семейства MYC. Ранее исследователями было выявлено, что гены данного семейства влияют на процессы метаболизма во время онкогенеза. Как бы то ни было, роль гена MYC в процессах метаболизма опухолей молочной железы с ТНГФ оставалась малоизученной.

Авторы настоящего исследования предположили, что метаболические изменения, определяемые MYC, влияют на рост клеток РМЖ с ТНГФ, имеющих гиперэкспрессию MYC. В связи с этим они могут быть потенциальными терапевтическими мишениями для новых препаратов.

С целью проверки этой гипотезы они изучили метаболизм опухоли на примере трансгенной модели РМЖ с ТНГФ с гиперэкспрессией MYC. С помощью масс-спектрометрии они выявили изменения метаболизма, которые характерны для онкогенеза, включая гликолиз, цикл трикарбоновых кислот и метаболизм жирных кислот. Несмотря на то, что случаи нарушения синтеза жирных кислот известны при многих вариантах злокачественных новообразований, роль MYC в окислении

жирных кислот в процессе онкогенеза РМЖ вплоть до настоящего времени оставалась неизвестной. Учитывая непосредственную близость расположения первичных опухолей молочных желез к богатой адипоцитами ткани молочной железы, внимание исследователей было сосредоточено на процессах нарушения подавления окисления жирных кислот в клетках РМЖ с ТНГФ с гиперэкспрессией MYC. Применив данный подход, они выявили, что процессы окисления жирных кислот в значительной степени нарушены в моделях РМЖ с ТНГФ с гиперэкспрессией MYC. Помимо этого, они определили, что подобные нарушения метаболизма являются критичными для клеток данного вида опухоли. Результаты исследования представлены на графиках ниже.

Авторами исследования было выявлено, что лекарственное подавление окисления жирных кислот снижает процессы метаболизма в клетках РМЖ с ТНГФ с гиперэкспрессией MYC и тормозит рост опухоли. Результаты данной работы свидетельствуют о зависимости данного вида злокачественных новообразований от окисления жирных кислот.

Итого, не так давно было показано, что повышенная экспрессия MYC характерна для клеток РМЖ с ТНГФ. Настоящее исследование является одной из первых научных работ, изучивших *in vivo* роль MYC в процессах метаболизма данного вида опухоли. Процессы окисления жирных кислот нарушены в клетках РМЖ с ТНГФ с гиперэкспрессией MYC, что приводит к тому, что данный вид опухоли является чувствительным к препаратам, подавляющим эти процессы. Данная работа подтверждает значимую роль процессов окисления в клетках РМЖ с ТНГФ и показывает, что высокий уровень экспрессии MYC является маркером, отражающим данную зависимость. На основании результатов исследования авторы сделали вывод о том, что подавление окисления жирных

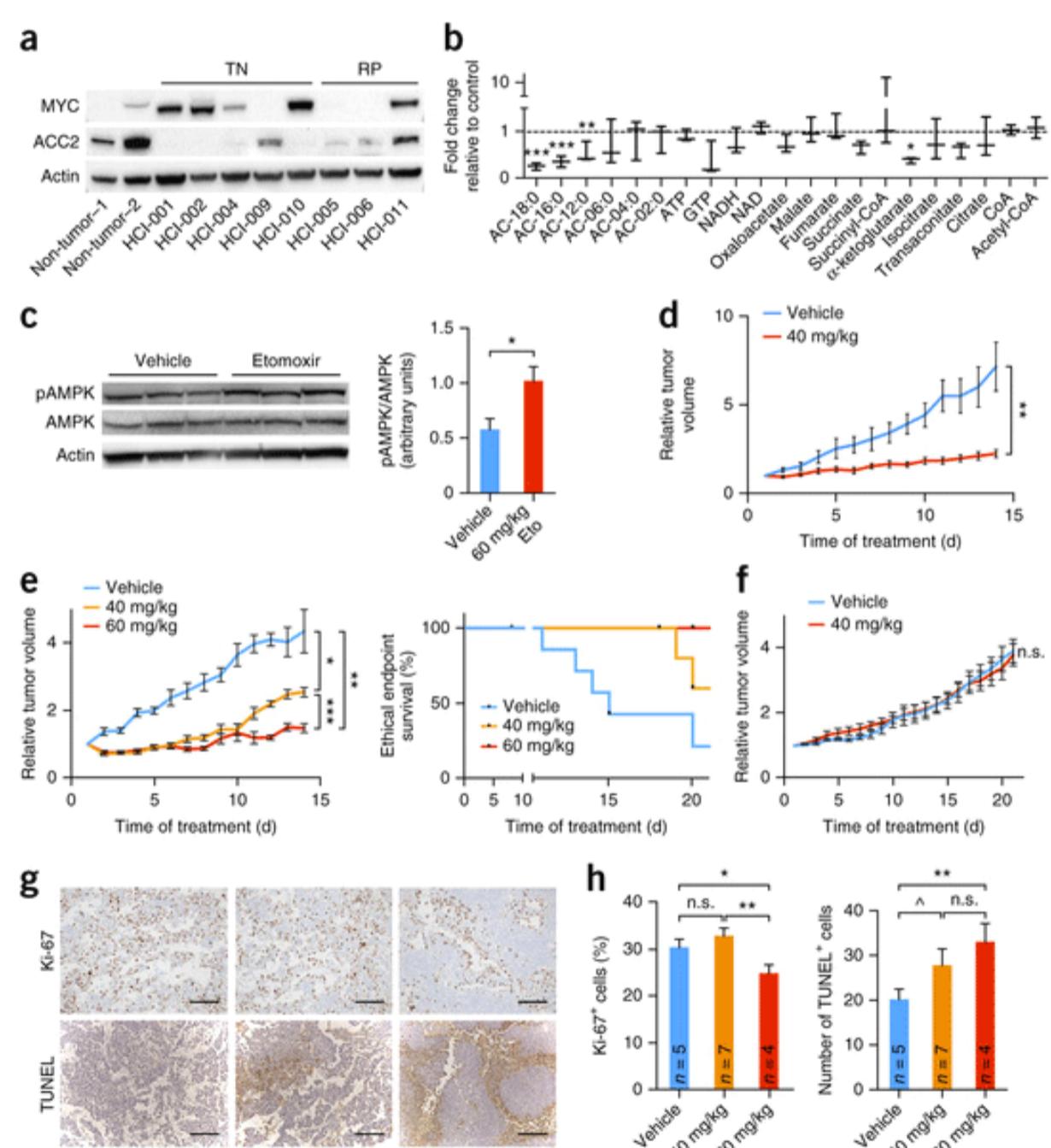
кислот может быть принципиально новым подходом к терапии больных РМЖ с ТНГФ с гиперэкспрессией MYC.

Источники:

- Вебсайт ASCO.
Camarda R, Zhou AY, Kohnz RA, et al. Inhibition of fatty acid oxidation as a therapy for MYC-overexpressing triple-negative breast cancer. *Nature Medicine* 2016. Published online 7 March. doi: 10.1038/nm.4055.

metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 356 (2007), pp. 115-124.

- Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, et al. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU Int*, 108 (2011), pp. 1556-1563.
- Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 369 (2013), pp. 722-731.
- Haas NB, Manola J, Uzzo RG, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*, available online 9 March 2016, doi:10.1016/S0140-6736(16)00559-6.



Газета
Российского общества
клинической онкологии

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 3.2016 – тираж
4000 экз. Заказ 2500.

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

Распространяется
бесплатно.

При перепечатке материалов
необходимо получить
разрешение редакции.

МОСКВА, КРОКУС ЭКСПО
15-17 НОЯБРЯ 2016



РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

20 ЛЕТ ОБЪЕДИНЯЯ СООБЩЕСТВО

ВАЖНЫЕ ДАТЫ:

ДО 18 МАЯ 2016 ОТКРЫТ ПРИЕМ ЗАЯВОК НА ЛЕКЦИИ И ДОКЛАДЫ

ДО 12 СЕНТЯБРЯ 2016 ОТКРЫТ ПРИЕМ ТЕЗИСОВ ДОКЛАДОВ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ДО 14 СЕНТЯБРЯ 2016 ОТКРЫТА БЕСПЛАТНАЯ ОНЛАЙН РЕГИСТРАЦИЯ



ФГБУ РОНЦ
им. Н.Н.Блохина
МИНЗДРАВА РОССИИ



WWW.ROSONCOWEB.RU