

ОДОБРЕНО
FDA

C. 3

АДЬЮВАНТНАЯ
ЛУЧЕВАЯ
ТЕРАПИЯ

C. 7

СТРАНИЦА
ПРЕДСЕДАТЕЛЯ
ОБЩЕСТВА

C.10

ЕЖЕГОДНОЕ
ЗАСЕДАНИЕ
RUSSCO

C. 16

СОВЕТ
ЭКСПЕРТОВ.
ПАТОЛОГИЯ
КОСТНОЙ ТКАНИ

C. 20



RUSSCO

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Официальная газета общества | Выпуск 12 • 2015



«АСТРАЗЕНЕКА», RUSSCO И YANDEX DATA FACTORY СОЗДАДУТ РОССИЙСКУЮ ДИАГНОСТИЧЕСКУЮ ПЛАТФОРМУ В ОНКОЛОГИИ



Биофармацевтическая компания «АстраЗенека», Российское общество клинической онкологии RUSSCO и Yandex Data Factory объявили о подписании трехстороннего Меморандума о сотрудничестве в области разработки диагностической платформы в онкологии «RAY», которая может быть использована в лабораториях молекулярно-генетической диагностики. Данное сотрудничество между медицинской организацией, а также компаниями, работающими в области фармацевтики и информационных технологий (IT), в перспективе может стать основой для создания сервиса, который будет способствовать улучшению методов диагностики рака, а также выявлению предрасположенности к онкологическим заболеваниям у родственников пациентов в Российской Федерации.

За последние годы заболеваемость злокачественными новообразованиями в мире и России имеет четкую тенденцию к росту. Ежегодно в мире выявляется порядка 14 млн новых случаев злокачественных новообразований. По прогнозам специалистов, к 2030 году этот показатель может увеличиться до 17 млн. Новые персонализированные подходы в терапии позволяют значительно улучшить прогноз пациентов, а в комбинации с иммунотерапевтическими препаратами в будущем потенциально могут перевести некоторые онкологические заболевания в категорию хронических. В то же время, открытия в области генетики позволили выявить молекулярные механизмы развития

злокачественных опухолей, в связи с чем особенную важность приобрело проведение молекулярно-генетического тестирования для их выявления и выбора правильного лечения.

Сергей Алексеевич Тюлиндин, председатель Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), заместитель директора по научной работе НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина: «Я рад, что объединение усилий медицинского сообщества с представителями IT и фармацевтической индустрии способствует повышению доступности инновационного лечения для российских пациентов. В онкологии это имеет особое значение, так как, например, молекулярно-генетическая диагностика, критически важная для назначения адекватного лечения генетически-зависимых злокачественных новообразований, пока не включена в существующие стандарты. Я надеюсь, что создание российского сервиса по проведению молекулярно-генетического тестирования и интерпретации его результатов позволит оптимизировать проведение современной лекарственной терапии нашим пациентам».

Диагностический сервис «RAY» по поиску клинически значимых мутаций в данных геномного секвенирования может быть использован в лабораториях молекулярно-генетической диагностики, а в перспективе и в онкологических диспансерах. Он позволяет оценивать клиническую и предиктивную значимость выявленных в результате секвенирования мутаций,

что определяет их взаимодействие с лекарственными средствами. Отчет, содержащий данную информацию будет формироваться, в том числе, на основе базы данных исследования OVATAR, проводимого компанией «АстраЗенека» совместно с RUSSCO. Интерпретация результатов диагностики клиническими генетиками из ведущих научно-исследовательских учреждений России также будет важной функцией данной платформы.

Кристина Родникова, вице-президент компании «АстраЗенека» по региону Россия и Евразия:

«Достижения в области персонализированной терапии позволили сделать лечение онкологических заболеваний более эффективным. Для выбора правильной терапии большое значение имеет диагностика, в том числе, молекулярно-генетическое тестирование. И в настоящее время в России высока потребность в специализированном сервисе, позволяющем более точно и технологично оценивать результаты молекулярно-генетического тестирования. Мы рады, что объединение экспертизы RUSSCO, «АстраЗенека» и Yandex Data Factory позволяет нам создать диагностическую платформу, которая может иметь серьезное практическое значение для российского здравоохранения при обеспечении ее доступности для российских пациентов».

Техническая платформа для нового продукта разработана на основе технологий Яндекса, с использованием инфраструктуры для высоких нагрузок. Все вычисления производятся распределенно и отказоустойчиво: это означает, что с увеличением количества задач по обработке данных секвенирования можно добавлять неограниченное количество машин, а надежная работа системы гарантируется даже в тех ситуациях, когда отдельное оборудование выходит из строя. Все вычисления проводятся в собственных data-центрах Яндекса, отличающихся высокой энергоэффективностью, что позволяет снизить затраты на технические ресурсы для сервиса.

Евгения Завалишина, руководи-

РОЛЬ НАЦИОНАЛЬНОГО ПРЕДСТАВИТЕЛЯ ESMO ВО ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ

Сотрудничество с Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO) позволяет RUSSCO выбирать Национального представителя ESMO. Его задача, с одной стороны, представлять интересы ESMO в России, а с другой – выстраивать плодотворное сотрудничество между профессиональными обществами.



В течение 6 лет профессор Моисеенко Владимир Михайлович, являясь Национальным представителем, активно реализовывал цели и задачи сотрудничества двух организаций, что привело к подписанию Меморандума о взаимодействии ESMO и RUSSCO. За этот период количество членов ESMO из России увеличилось в 3 раза и приблизилось к 200, около 100 молодых онкологов вступили в ESMO (ранее - 33 человека), российскими учеными было

получено 11 грантов ESMO, число российских участников конгресса ESMO возросло на 57%, что позволило России попасть в ТОП-10, а число подаваемых тезисов на конгресс ESMO выросло в 10 раз - каждый пятый участник конгресса подал тезисы.

По условиям ESMO, Национальный представитель выбирается каждые 3 года, не более 2 раз. В связи с этим, члены Правления RUSSCO представили 3 кандидатуры нового представителя ESMO и провели ранговое голосование. По его результатам большинство голосов набрал Трякин Алексей Александрович.

Трякин А.А. является доктором медицинских наук, старшим научным сотрудником отделения клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина, принимает активное участие в клинических исследованиях, образовательной программе RUSSCO, руководит несколькими рабочими группами Практических рекомендаций по лекарственному лечению злокачественных новообразований. Члены Правления включили Алексея Александровича в Совет Правления Общества.



тель Yandex Data Factory: «Yandex Data Factory применяет технологии Яндекса для решения задач компаний из разных сфер — промышленности, торговли, финансов и других. Сотрудничество с «АстраЗенека» — первый случай, когда технологии Яндекса могут использоваться на благо медицины и фармацевтики. Для нас это эксперимент, и мы бы очень хотели, чтобы его результаты оказались полезными. Для разработки платформы RAY использовались технологии обработки больших массивов данных в комбинации с методами биоинформатики. Платформа формирует для молекулярных биологов и клинических генетиков отчет о найденных в геноме пациента мутациях, подбирает и

даёт информацию об их возможных эффектах, доступных рекомендациях по лечению. Такой сервис упрощает доступ к справочной информации и помогает специалистам интерпретировать результаты анализов. Мы рассчитываем, что в течение следующего года с использованием нашего сервиса будет проведено три-пять тысяч исследований. Также мы будем регулярно добавлять в платформу данные о новых исследованных мутациях и тем самым расширять полноту отчетов». Диагностическая платформа «RAY» будет запущена в декабре 2015 года в формате опытной эксплуатации. Ожидается, что на начальном этапе количества исследований составит 3-5 тысяч в год, а затем – 10 тысяч в год и более.

ОДОБРЕНО FDA



FDA ОДОБРИЛО ОСИМЕРТИНИБ (AZD9291) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Рак легкого (РЛ) остается одним из самых распространенных злокачественных новообразований в мире, характеризующихся высокими показателями заболеваемости и смертности. По данным Национального Института Рака США (National Cancer Institute, NCI) в 2015 г. диагноз РЛ будет установлен у 221.200 пациентов, из которых около 158.040 больных погибнут от данного заболевания. Отсутствие симптомов на ранних стадиях болезни приводит к диагностике у большинства больных метастатического процесса.

В последние годы отмечается значительный прогресс в лечении метастатической формы немелоклеточного рака легкого (НМРЛ), связанный с выявлением мутации в структуре гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Появление ингибиторов тирозинкиназы первых поколений, таких как гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, стало значимым событием в истории лечения данной патологии. Однако, несмотря на существенный прорыв в терапии, у 2/3 больных с наличием мутации EGFR с течением времени развивается резистентность к ингибиторам EGFR. В 60%

случаев причиной этого служит развитие мутации T790M. До настоящего времени такие пациенты были ограничены в выборе средства последующей терапии.

Осимертиниб (Osimertinib, ранее AZD9291), также известный как Tagrisso (Tagrisso) - препарат компании AstraZeneca, представляет собой ингибитор тирозинкиназы 3-го поколения. Препарат был разработан для селективного ингибирования как активирующих мутаций EGFR и повышающих его чувствительность EGFRm, так и генетической мутации T790M, связанной с развитием резистентности к ингибиторам тирозинкиназы EGFR. 13 ноября 2015 г. Управлением по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) препарат был одобрен для лечения больных метастатическим НМРЛ с наличием мутации EGFR T790M, с прогрессированием заболевания во время или после терапии ингибитором тирозинкиназы EGFR. Препарат зарегистрирован в таблетках для приема один раз в сутки в дозе 80 мг. В США обязательным условием назначения препарата является подтверждение мутации с использованием лабо-

раторного метода, утвержденного FDA. Этим методом является разработанный компанией AstraZeneca совместно с компанией Roche мутационный анализ Cobas® EGFR Mutation Test v2, который предполагается использовать перед назначением препарата осимертиниб. Задача теста Cobas® EGFR Mutation Test v2 состоит в выявлении спектра мутаций EGFR у больных НМРЛ, включая мутацию T790M.

Одобрение FDA осимертиниба основано на результатах 3-х клинических исследований, продемонстрировавших раннюю эффективность и хорошую переносимость препарата: одного исследования 1 фазы AURA и 2-х исследований 2 фазы AURA (AURA extension и AURA2), в которых приняли участие больные метастатическим НМРЛ с наличием мутации EGFR.

По результатам исследования AURA (n=60), выживаемость без прогрессирования в течение года у больных, получавших препарат ежедневно в качестве терапии первой линии, составила 72% (95% ДИ, 58% - 82%). Частота объективного ответа была 75% (95% ДИ, 62% - 85%).

Обнадеживающие результаты данного исследования инициировали

проведение 2-х последующих исследований 2 фазы. В этих исследованиях участвовало 411 больных с метастатическим НМРЛ с наличием мутации EGFR T790M, с прогрессированием заболевания во время или после проведения терапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR. По результатам исследования AURA extension (n=201), частота полного или частичного ответа составила 57%, тогда как в исследовании AURA2 (n=210) - 61%.

Профиль безопасности препарата осимертиниб в этих исследованиях соответствовал данным, представленным ранее в этом году. В субпопуляции пациентов, получавших терапию первой линии в рамках исследования AURA, наиболее распространенными нежелательными явлениями были сыпь (77% любой степени тяжести, 2% степени ≥3) и диарея (73% любой степени тяжести, 3% степени ≥3). Эти нежелательные явления оказались также наиболее распространенными и в обоих исследованиях 2 фазы AURA - в исследовании AURA extension: сыпь - 40% любой степени тяжести, 1% степени ≥3, диарея - 45% любой степени тяжести, 1% степени ≥3; в исследовании AURA 2: сыпь - 42%

любой степени тяжести, 1% степени ≥3, диарея - 39% любой степени тяжести, 1% степени ≥3). Такие нежелательные явления, как сухость кожи или поражение ногтей степени ≥3 не встречались. У ряда больных в исследованиях 2 фазы развивались интерстициальные заболевания легких, гипергликемия и удлинение интервала QT.

Предварительные данные об эффективности препарата были впервые опубликованы 30 апреля 2015 г. в New England Journal of Medicine и впервые представлены на Международной конференции по раку легкого в сентябре этого года, о чем ранее писал RosOncoWeb.

На сегодняшний день осимертиниб – единственный препарат, зарегистрированный для лечения метастатического НМРЛ у пациентов с позитивным статусом мутации EGFR T790M. Вполне возможно, что ускоренная процедура регистрации препарата отражает многообещающие перспективы его клинического применения в подобной популяции пациентов, что открывает новые возможности терапии рака легкого.

Источники:

1. Website FDA.
2. Janne P.A., Yang J.C-H., Kim D-W, et al. AZD9291 in EGFR Inhibitor-Resistant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:1689-1699.

FDA ОДОБРИЛО НЕЦИТУМУАБ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Рак легкого (РЛ) остается одним из самых распространенных злокачественных новообразований в мире, характеризующихся высокими показателями заболеваемости и смертности. По данным Национального Института Рака США (National Cancer Institute, NCI) в 2015 г. диагноз РЛ будет установлен у 221.200 пациентов, из которых около 158.040 больных умрут от данного заболевания. Отсутствие симптомов на ранних стадиях болезни и онкологической настороженности у населения приводят к диагностике у большинства больных метастатического процесса.

В последние годы отмечается значительный прогресс в лечении метастатической формы немелоклеточного рака легкого (НМРЛ), связанный с выявлением мутации в структуре гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Появление таких ингибиторов тирозинкиназ 1-го поколения, как эрлотиниб, гефитиниб, афатиниб стало значимым событием в истории лечения этой патологии, но, к сожалению, данный успех не распространяется на терапию пациентов с метастатическим плоскоклеточным НМРЛ. До сих пор он остается одной из наиболее трудных для лечения форм заболевания, для терапии которого существует ограничение

личенный выбор средств. Показатель пятилетней выживаемости удается достигнуть лишь у 5% больных с данной патологией. До сегодняшнего дня не существовало эффективных средств первой линии терапии этого тяжелого заболевания.

Нецитумаб (Necitumumab), также известный как Portrazza (Portrazza) - препарат американской фармацевтической компании Eli Lilly, представляет собой рекомбинантное человеческое моноклональное антитело иммуноглобулина класса G (IgG1). Действие нецитумаба направлено на блокаду внеклеточного лиганд-связывающего домена EGFR. Активация EGFR тесным образом связана с прогрессированием опухолевого процесса, индукцией опухолевого ангиогенеза и ингибированием запограммированной гибели клеток – апоптозом.

24 ноября 2015 г. Управлением по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) был одобрен препарат нецитумаб (Portrazza) для лечения больных метастатическим плоскоклеточным НМРЛ. Препарат зарегистрирован в комбинации с гемцитабином и цисплатином в качестве первой линии терапии данного заболевания.

Одобрение FDA нецитумаба основано на результатах открытого рандомизированного мультицентрового исследования 3 фазы SQUIRE, в котором приняло участие 1093 пациента с метастатическим плоскоклеточным НМРЛ, не получавших ранее специфического лечения по поводу метастатического процесса. Пациенты были рандомизированы в 2 группы. Первая группа (n=545) получала нецитумаб (800 мг в/в кап 50 мин 1,8 дня) в комбинации с гемцитабином (1250 мг/м2 в/в кап 30 мин 1,8 дня) и цисплатином (75 мг/м2 в/в кап 2 часа 1 день), каждые 3 недели. Вторая группа (n=548) получала только гемцитабин с цисплатином в аналогичных дозах и режиме. В обеих группах допускалось максимальное проведение 6 курсов химиотерапии. Пациентам, получавшим нецитумаб, при стабилизации заболевания/частичном ответе допускалось проведение дополнительных курсов терапии нецитумабом до появления признаков прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности.

Основным критерием эффективности была оценка общей выживаемости (ОВ). Помимо этого оценивались выживаемость без прогрессирования (ВБП), частота объективного ответа

(ЧОО) и безопасность применения препарата.

Подавляющее большинство (91%) больных, вошедших в исследование, находились в общем удовлетворительном состоянии (статус по шкале ECOG 0-1 балл).

По результатам данного исследования медиана ОВ в группе больных, получавших нецитумаб в комбинации с гемцитабином и цисплатином, составила 11,5 мес. (95% ДИ: 10,4-12,6), в то время как в группе, получавшей только гемцитабин с цисплатином, – 9,9 мес. (95% ДИ: 8,9-11,1), p=0,01. Медиана ВБП в оцениваемых группах составила 5,7 мес. (95% ДИ: 5,6-6,0) в группе нецитумаба и 5,5 мес. (95% ДИ: 4,8-5,6) - в группе, получавшей только химиопрепараты, p=0,02. При оценке ЧОО особой разницы между группами выявлено не было: 31% (95% ДИ: 27-35) и 29% (95% ДИ: 25-33) соответственно, p=0,40.

При оценке профиля безопасности препарата оказалось, что нежелательные явления всех степеней тяжести чаще встречались в группе больных, получавших нецитумаб. Из них чаще всего были зарегистрированы сыпь (44% vs 6% соответственно), рвота (29% vs 25% соответственно), диарея (16% vs 11% соответственно) и угревая сыпь (15% vs 0,6% соответственно).

Нежелательные явления 3-4 степени чаще (≥2%) встречались в группе больных, получавших нецитумаб. Среди них наблюдались венозные тромбоэмболии (5%, включая тромбоэмболию легочной артерии), сыпь

(4%) и рвота (3%).

Кардиопульмональный шок и внезапная смерть были зарегистрированы у 15 пациентов, получавших терапию нецитумабом и у 3 больных, получавших только химиотерапию. Из 15 умерших пациентов, полу-

чивших нецитумаб, 12 больных умерло в течение 30 дней после последнего введения препарата. Среди сопутствующих заболеваний в их анамнезе были ишемическая болезнь сердца (n=3), гипомагниемия (n=4), хроническое обструктивное заболевание легких (n=7) и гипертоническая болезнь (n=5). Гипомагниемия 3-4 степени чаще встречалась в группе больных, получавших исследуемый препарат (20% vs 7% соответственно).

Доказанная эффективность применения нецитумаба в комбинации с гемцитабином и цисплатином в первой линии терапии метастатического плоскоклеточного НМРЛ открывает новые возможности как перед пациентами, так и перед врачами. Тем не менее, пользоваться ими нужно крайне осторожно и умело в связи с риском развития ряда серьезных побочных эффектов, описанных выше.

Источники:

1. Website FDA.
2. Thatcher N., Hirsch FR., Luft AV, et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16:763-774.

FDA ОДОБРИЛО ПРИМЕНЕНИЕ НИВОЛУМАБА В МОНОТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ

Ниволумаб (Nivolumab) представляет собой моноклональное антитело, действующее против мембранных белка PD-1 (белка программируемой смерти клеток/programmed cell death-1), находящегося на поверхности иммунокомпетентных клеток. Блокируя рецептор PD-1, ниволумаб приводит к сокращению опухоли.

Ранее FDA одобрило применение ниволумаба в комбинации с ипилимумабом для лечения больных неоперабельной меланомой.

24 ноября 2015 г. FDA расширило показание к применению ниволумаба, включив в него новое назначение – использование в монотерапии первой линии больных метастатической меланомой.

Одобрение нового показания ниволумаба основано на результатах рандомизированного двойного слепого исследования 3 фазы CheckMate-066, в котором приняло участие 418 больных с нерезектируемой или метастатической меланомой с "диким" типом мутации BRAF V600. Все больные ранее не получали специфическую противоопухолевую терапию по поводу метастатического процесса. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в 2 группы, одна из которых (n=210) получала ниволумаб (3 мг/кг в/в каждые 2 недели), а вторая (n=208) – дакарбазин (1000 мг/м² в/в каждые 3 недели). Среди включенных пациентов 61% имели M1c стадию заболевания и 36,6% – повышенный уровень лактатдегидрогеназы.

Основным критерием эффективности была оценка общей выживаемости (ОВ). Помимо этого проводили оценку выживаемости без прогрессирования (ВБП), частоты объективного ответа (ЧОО) и безопасности применения препарата.

В обновленных результатах, представленных на Конгрессе по изучению меланомы (Society for Melanoma Research Congress, 2015) показатель двухлетней выживаемости составил 57,7% в группе ниволумаба и 26,7% – в группе дакарбазина. При минимальном времени наблюдения 15,1 мес., медиана ОВ в группе больных, получавших ниволумаб, не была достигнута, в то время как в группе больных, получавших дакарбазин, она составила 11,2 мес. (ОР, 0,43; 95% ДИ, 0,33-0,57; p <0,001). Показатель однолетней выживаемости составил 70,7% в группе ниволумаба и 46,3% в группе дакарбазина. В соответствии с данными, представленными на Конгрессе, медиана ВБП в группе больных, получавших ниволумаб, составила 5,4 мес., в то время как в группе дакарбазина – 2,2 мес. (ОР, 0,42; 95% ДИ, 0,32-0,53; p <0,001). Показатели однолетней и двухлетней ВБП в группе больных, получавших ниволумаб, составили 44,3% и 39,2% соответственно.

При получении данных промежуточного анализа, коды препаратов

были вскрыты, и 27 (13%) пациентов с прогрессированием заболевания на фоне терапии дакарбазином имели возможность получать ниволумаб.

Независимый анализ FDA, подтвердил, что медиана ОВ в группе больных, получавших ниволумаб, не была достигнута, в то время как в группе больных, получавших дакарбазин, она составила 10,8 мес. (ОР, 0,42; 95% ДИ, 0,30-0,60; p <0,0001). Медиана ВБП составила 5,1 мес. в группе ниволумаба и 2,2 мес. в группе дакарбазина (ОР, 0,43; 95% ДИ, 0,34-0,56; p <0,0001).

При оценке ЧОО оказалось, что она также была выше в группе больных, получавших ниволумаб (42,9 и 14,4% соответственно). При этом полный ответ был достигнут у 11% больных из группы ниволумаба по сравнению с 1% больных, получавших дакарбазин.

Профиль токсичности препаратов был сопоставим между собой, но нежелательные явления ≥ 3 ст меньше встречались в группе ниволумаба (13% и 17% соответственно). Среди всех нежелательных явлений, зарегистрированных в группе больных, получавших ниволумаб, чаще всего встречались кожный зуд (22%), диарея (18%) и кожная сыпь (18%). По причине развития нежелательных явлений лечение было прекращено у 6% пациентов из группы ниволумаба.

Подобный успех ниволумаба диктует проведение все новых исследований по изучению его эффективности в комбинации с другими препаратами, как в терапии меланомы, так и других злокачественных новообразований. Помимо меланомы, в этом же году FDA одобрило применение ниволумаба у больных метастатическим немелкоклеточным раком легкого (независимо от гистологии) с прогрессированием заболевания после платиносодержащих режимов химиотерапии, и для лечения больных метастатическим почечно-клеточным раком с прогрессированием заболевания на фоне или после терапии антиангиогенными препаратами.

В настоящее время инициированы исследования 1-2 фазы, изучающие эффективность ниволумаба в комбинации с варлумабом (varlumab, анти-CD27 антитело, исследование NCT02335918). Помимо этого, проводится исследование 2-3 фазы по изучению эффективности комбинации ниволумаба и ипилимумаба с препаратом саргамостим (sargramostim, ГМ-КСФ, исследование NCT02339571).

Источники:

1. Website FDA.
2. Two-Year Survival and Safety Update in Patients with Treatment-Naive Advanced Melanoma Receiving Nivolumab or Dacarbazine in CheckMate-066. Presented at the Society for Melanoma Research 2015 International Congress; November 18-21, 2015; San Francisco, CA.

FDA ОДОБРИЛО КОБИМЕТИНИБ В КОМБИНАЦИИ С ВЕМУРОФЕНИБОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ

Меланома является одним из самых агрессивных злокачественных заболеваний кожи, характеризующихся высокими показателями смертности. По данным Национального Института Рака США (National Cancer Institute, NCI) в 2015 г. диагноз меланомы будет установлен у 73.870 пациентов, из которых 9.940 больных погибнут от данной патологии. Отсутствие симптомов на ранних стадиях болезни приводит к диагностике у большинства больных метастатического процесса, при котором прогноз заболевания является крайне неблагоприятным.

В последние годы отмечается значительный прогресс в лечении метастатической формы меланомы, связанный с выявлением мутации в структуре гена BRAF V600 (в 50% случаев). Вемурафениб стал первым таргетным препаратом для лечения больных неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600. Однако, несмотря на прорыв в лечении данного типа меланомы, у большинства больных с течением времени развивается резистентность к терапии ингибитором BRAF за счет реактивации сигнального пути MAPK посредством MEK.

Кобиметиниб был разработан для избирательного блокирования активности белка MEK, который является одним из звеньев цепочки внутриклеточных белков. Эта цепочка представляет собой сигнальный путь, регулирующий деление и жизнеспособность клеток. Одновременное действие ингибитора MEK кобиметиниба и ингибитора BRAF вемурафениба дает возможность прервать аномальное распространение сигнала, инициирующего рост опухоли, и, предотвратить развитие приобретенной резистентности.

10 ноября 2015 г. Управлением по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) был одобрен препарат кобиметиниб в комбинации с препаратором вемурафенибом для лечения пациентов нерезектируемой или метастатической меланомой с наличием мутации BRAF V600E или V600K. Одобрение FDA основано на результатах двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 3 фазы coBRIM, в котором приняло участие 495 больных с нерезектируемой или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600, ранее не получавших противоопухолевую терапию. Пациенты были рандомизированы в две группы, одна из которых (n=247) получала вемурафениб (960 мг 2 р/д с 1 по 28 день) в комбинации с кобиметинибом (60 мг 1 р/д с 1 по 21 день), а вторая (n=248) – вемурафениб с плацебо (в режиме и дозах, аналогичных первой группе). Продолжительность одного курса лечения составляла 28 дней. Лечение проводилось до появления признаков прогрессирования заболевания, развития непереносимой токсичности терапии или отказа пациента от лечения.

Основным критерием эффективности была оценка выживаемости без прогрессирования (ВБП). Помимо этого проводили оценку общей выживаемости (ОВ) и частоты объективного ответа на терапию.

По результатам данного исследования медиана ВБП в группе больных, получавших вемурафениб с кобиметинибом, составила 12,3 мес. по сравнению с 7,2 мес. в контрольной группе (HR 0,58, 95% ДИ: [0,46-0,72]; p <0,001). Частота объективного ответа была также выше в группе комбинированной терапии (70% и 50% соответственно).

Окончательные данные по ОВ будут представлены на Международном конгрессе Общества по изучению меланомы (International Congress of the Society for Melanoma Research), который пройдет в Сан-Франциско, США, 18-21 ноября этого года.

Среди нежелательных явлений, оцененных в группе больных, получавших кобиметиниб в сочетании с вемурафенибом, чаще всего встречались диарея, повышенная чувствительность к солнечному свету, тошнота, лихорадка и рвота. Среди других нежелательных явлений, связанных с применением изучаемого препарата, выделяли кардиомиопатии или рабдомиолиз, возможность развития новых опухолей (преимущественно, опухолей кожи), отслоение сетчатки, кожную сыпь, гепатотоксичность, геморрагии.

Одобрение новой комбинации является уже второй по счету, зарегистрированной у больных меланомой с наличием мутации BRAF. Первая комбинация, получившая одобрение FDA в 2014 г., включала два препарата - ингибитор MEK траметиниб и ингибитор BRAF дабрафениб.

Благодаря новому утверждению FDA, пациенты с данным типом меланомы получили еще один вариант лечения и дополнительную надежду на излечение от этого смертельного заболевания.

Источники:

1. Website FDA
2. Larkin JM, Yan Y, McArthur GA, et al. Update of progression-free survival (PFS) and correlative biomarker analysis from coBRIM: Phase III study of cobimetinib (cobi) plus vemurafenib (vem) in advanced BRAF-mutated melanoma. ASCO Annual Meeting 2015; abstract

FDA ОДОБРИЛО ЛИПОСОМАЛЬНЫЙ ИРИНОТЕКАН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак поджелудочной железы (РПЖ) остается одним из самых распространенных злокачественных новообразований в мире, характеризующихся высокими показателями заболеваемости и смертности. Ежегодно в США регистрируют около 49000 новых случаев этой патологии, подавляющее большинство из которых – adenокарцинома. Исключением не является и 2015 год: по данным Национального Института Рака США (National Cancer Institute, NCI) диагноз РПЖ будет установлен у 48960 пациентов, из которых около 40560 больных погибнут от данного заболевания. Отсутствие симптомов на ранних стадиях болезни приводит к диагностике у большинства больных метастатического процесса.

На сегодняшний день гемцитабин и режимы на его основе остаются стандартом проведения адьювантной/неoadьювантной химиотерапии (в случае местно-распространенного РПЖ) или индукционной химиотерапии 1-2 линии (при метастатическом процессе) у большей части пациентов. До недавнего времени последующей линии терапии в случае прогрессирования заболевания не существовало.

22 октября 2015 г. Управлением по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) был одобрен липосомальный иринотекан (Онивайд (Onivyde) компании Meritope Pharmaceuticals. Препарат, являющийся липосомальной формой иринотекана, зарегистрирован для лечения метастатического РПЖ в комбинации с 5-фторурацилом и лейковорином у пациентов, ранее

получавших терапию гемцитабином или режимами на его основе. Одобрение FDA основано на результатах рандомизированного исследования 3 фазы NAPOLI-1, в котором приняли участие 417 больных с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы, с прогрессированием заболевания после проведения терапии гемцитабином или гемцитабин-содержащим режимом. Пациенты были рандомизированы в 3 группы. Первая группа больных (n=117) получала липосомальный иринотекан в сочетании с 5-фторурацилом/лейковорином (липосомальный иринотекан 70 мг/м² в/в капельно 90 минут в 1 день, 5-фторурацил 2400 мг/м² в/в в виде непрерывной инфузии в течение 46 часов, лейковорин 400 мг/м² в/в капельно 30 минут в 1 день) каждые 2 недели. Вторая

группа больных (n=151) получала липосомальный иринотекан в режиме монотерапии (100 мг/м² в/в капельно 90 минут) каждые 3 недели. Третья группа больных (n=149) получала 5-фторурацил/лейковорин (5-фторурацил 2000 мг/м² в/в инфузионно, лейковорин 200 мг/м² в/в капельно в 1, 8, 15, 22 дни) каждые 6 недель. Первоначальный дизайн исследования не предусматривал наличие группы комбинированной терапии с 5-фторурацилом/лейковорином. В связи с тем, что она была сформирована после старта исследования, в ней было включено наименьшее количество пациентов. Лечение проводилось до появления признаков прогрессирования заболевания или развития не-переносимой токсичности терапии.

Основным критерием эффективности была оценка общей выживаемости. Помимо этого проводили оценку выживаемости без прогрессирования и частоты ответа на терапию.

Средний возраст больных составил 63 года, в основном мужчины (58%) в общем удовлетворительном состоянии (статус по шкале Карновского 90-100 у 53% пациентов). У 67% больных имелись метастазы в печени и у 31% - метастазы в легкие.

По результатам данного исследования эффективность липосомального иринотекана в комбинации с 5-фто-

руацилом/лейковорином достигла первичной конечной точки. Медиана общей выживаемости в группе пациентов, получавших иринотекан с 5-фторурацилом/лейковорином, составила 6,1 мес., тогда как в группе больных, получавших лечение только 5-фторурацилом/лейковорином, - 4,2 мес. (HR=0,68; 95% ДИ: [0,50-0,93]; p = 0,014). Медиана выживаемости без прогрессирования была также выше в группе больных, получавших иринотекан в комбинации с 5-фторурацилом/лейковорином (3,1 мес. против 1,5 мес. соответственно, HR=0,55, 95% ДИ: [0,41-0,75]). Частота объективного ответа составила 7,7% и 0,8% соответственно.

Преимущество в выживаемости в группе больных, получавших иринотекан в монорежиме, по сравнению с группой, получавшей 5-фторурацил/лейковорин, выявлено не было (HR=1,00, p = 0,97). В связи с этим, иринотекан в качестве монотерапии метастатического РПЖ не рекомендован.

Безопасность была оценена у 398 больных. Наиболее часто (>20%) на фоне применения липосомального иринотекана отмечалось развитие диареи, общей слабости, тошноты, рвоты, снижения аппетита, стоматита и повышения температуры тела.

Среди гематологических серьезных

нежелательных явлений (3-4 степени), оцененных в группе больных, получавших комбинацию с 5-фторурацилом/лейковорином, и группе, получавшей только 5-фторурацил/лейковорин, чаще всего встречались лимфопения (27% и 17% соответственно) и нейтропения (20% и 2% соответственно). Прервать терапию изучаемым препаратом пришлось у 11% больных. Необходимость в редукции дозы препарата возникла у 33% пациентов.

Таким образом, данное исследование продемонстрировало некоторое расширение возможностей терапии метастатического РПЖ. Комбинация липосомального иринотекана и химиотерапии позволит многим онкологам, ежедневно борющимся с данной патологией, добиться лучших результатов лечения этой коварной опухоли.

Источники:

1. Website FDA
2. Li CP, Daniel D, Von Hoff, Chung-Pin L, et al. Expanded analyses of navelbine-1: Phase 3 study of MM-398 (nal-IRI), with or without 5-fluorouracil and leucovorin, versus 5-fluorouracil and leucovorin, in metastatic pancreatic cancer (mPAC) previously treated with gemcitabine-based therapy. Gastrointestinal Cancers Symposium. 2015; abstract

FDA ОДОБРИЛО НИВОЛУМАБ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

Ниволумаб (Nivolumab), также известный как Опдиво (Opdivo) - препарат компании Bristol-Myers Squibb, представляет собой моноклональное антитело, действующее против мембранных белка PD-1 (белка программируемой смерти клеток/programmed cell death-1), находящегося на поверхности иммунокомплексов. Блокируя рецептор PD-1, ниволумаб приводит к сокращению опухоли. Одобрение нового показания ниволумаба основано на результатах рандомизированного двойного слепого исследования 3 фазы CheckMate 025, в котором принял участие 821 пациент с мПКР с прогрессированием заболевания после терапии 1-2 антиangiогенными препаратами. Пациенты были рандомизированы в 2 группы, одна из которых получала ниволумаб (3 мг/кг в/в 1 час каждые 2 недели), а вторая – эверолимус в дозе 10 мг внутрь ежедневно.

В последние годы отмечается значительный прогресс в лечении метастатического РПЖ (мПКР), связанный с внедрением в клиническую практику ингибиторов VEGFR (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб), моноклональных антител к VEGF (бевасизумаб), ингибиторов mTOR (темсиролимус, эверолимус). Подобные успехи таргетной терапии позволили увеличить частоту объективных эффектов с 8-10% до 40-50%, выживаемость без прогрессирования с 5-6 месяцев до 11-12 месяцев и продолжительности жизни до 2,5-3 лет. Однако, подобный прорыв принес с собой и ряд проблем. Наиболее серьезными из них являются: наличие только 2-х мишней (VEGFR и mTOR) для противоопухолевого воздействия при использующихся 7 препаратах, малое число полных эффектов, исходная резистентность у 30% больных или приобретенная резистентность к анти-VEGF/VEGFR терапии, отсутствие биомаркеров и гетерогенность опухоли. Так, например, говоря о последней проблеме, известно, что лишь 30% опухолевых клеток мПКР имеют идентичные молекулярные нарушения. Подобная двойственность ситуации (эффект терапии – с одной стороны, и ряд серьезных недостатков – с другой) явилась основным поводом для поиска новых препаратов, которыми стали ингибиторы блокаторов иммунного ответа: PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб), PD-L1 (атезолизумаб), CTLA-4 (ипилимумаб). Этих препаратов значительно больше, но даже представленные выше препараты еще проходят фазы клинических исследований, за исключением одного – ниволумаб.

23 ноября 2015 г. Управлением по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) был одобрен препарат ниволумаб для лечения больных мПКР с прогрессированием заболевания во время или после терапии антиangiогенными препаратами. Ранее, FDA одобрило применение ниволумаба для лечения больных неоперабельной меланомой и метастатическим немелкоклеточным раком легкого (как плоскоклеточного, так и неплоскоклеточного).

Источники:

1. Website FDA.
2. Motzer R.J, Escudier B, McDermott D.F, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373:1803-1813.

**МОСКВА
25-26 марта
2016**



Международная междисциплинарная конференция

РАК ЯИЧНИКОВ

при участии ASCO, ESGO

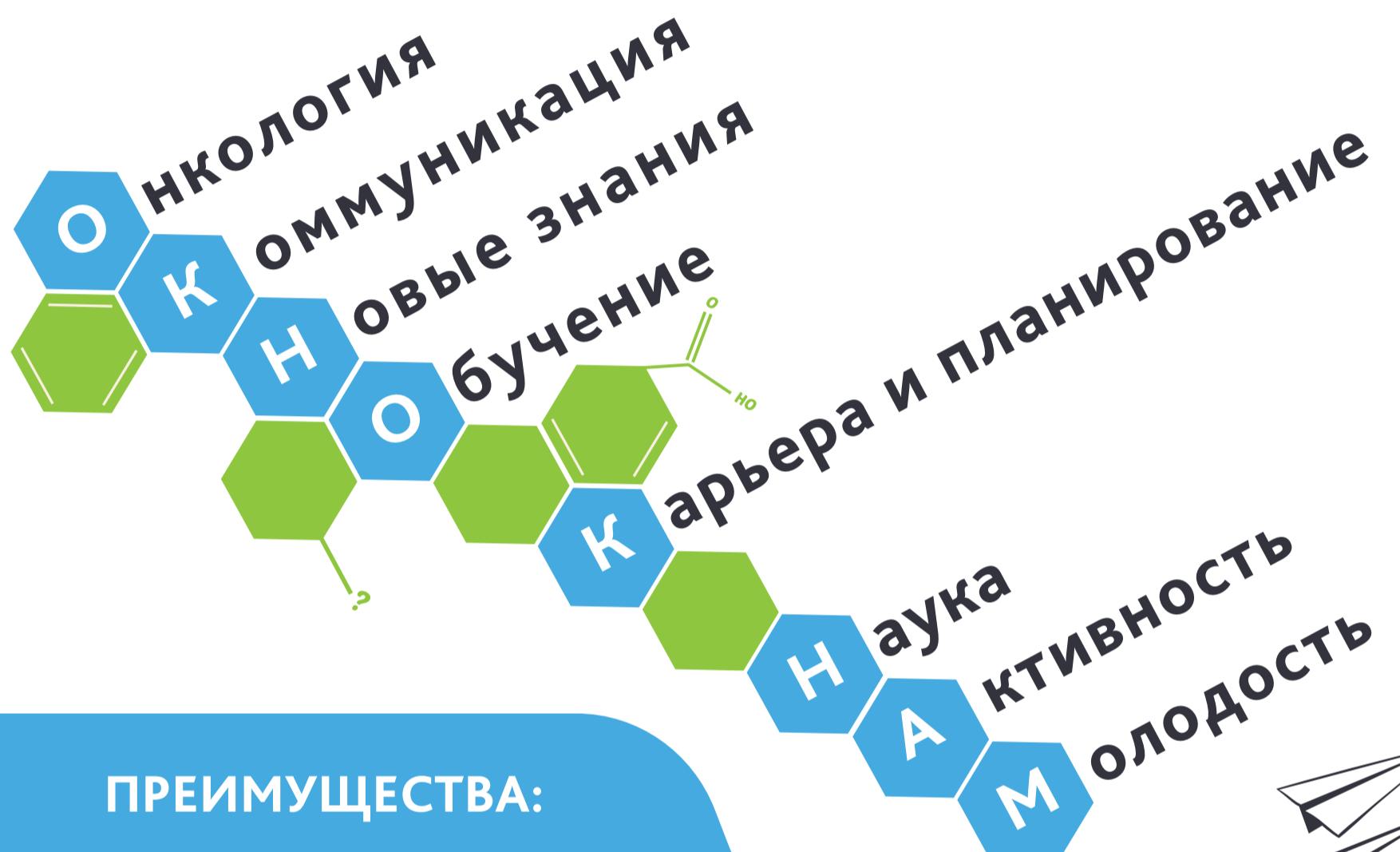
место проведения:

Интерконтиненталь Москва Тверская
(InterContinental Moscow Tverskaya),
г. Москва, ул. Тверская, 22

rosconcoweb.ru



КОМИТЕТ МОЛОДЫХ ОНКОЛОГОВ RUSSCO



ПРЕИМУЩЕСТВА:



Коммуникация:

- Бесплатное членство в RUSSCO
- 1-й год членства в ESMO бесплатно
- Выбор региональных представителей комитета
- Прямой контакт с ведущими экспертами RUSSCO
- Конференции в новом формате
- Помощь в планирование карьеры
- Неформальное общение

Если вы

- Моложе 40 лет
- Интересуетесь клинической онкологией
- Являетесь членом RUSSCO

Вступайте в Комитет молодых онкологов RUSSCO!



Знания:

- Свободный доступ к интернет ресурсам и журналам
- Обмен знаниями и опытом с коллегами
- Участие в создании мероприятий, организованных RUSSCO



Обучение:

- Гранты на обучение
- Стажировки в ведущих центрах страны
- Мастер-классы



Наука:

- Поддержка научных проектов
- Помощь в публикациях

Если
ВЫ МОЛОДЫ
и **ТАЛАНТЛИВЫ**,
присоединяйтесь
к нам!

Бесплатная регистрация на стенах
Российского общества клинической онкологии или на сайте rosoncowsweb.ru

АДЬЮВАНТНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ Т2Н1 ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ МАСТЕКТОМИИ: КАТЕГОРИЧЕСКОЕ «ДА» ИЛИ РЕШИТЕЛЬНОЕ «НЕТ»?



**Деньгина Наталья
Владимировна
Ульяновский
онкологический
диспансер, Ульяновск**

Проблема адьювантной лучевой терапии после радикальной мастэктомии по поводу рака молочной железы традиционно вызывает немалое количество споров. Несмотря на то, что в арсенале специалистов, занимающихся этой патологией, имеются рекомендации крупных мировых сообществ, основанные на большом количестве исследований наивысшего уровня достоверности, в наиболее спорных ситуациях, к которым в первую очередь относится Т2Н1 после радикальной мастэктомии, обычно схлестываются диаметрально противоположные мнения. Показано ли облучение пациенткам с размером первичной опухоли менее 5 см и ограниченным количеством пораженных лимфоузлов (от 1 до 3) после мастэктомии, относящимся к группе меньшего риска, нежели больные с большим размером опухоли и более массивным метастатическим процессом в регионарных лимфоузлах? На какие факторы риска следует обращать более пристальное внимание при рассмотрении этого вопроса? И, если положительное решение о лучевой терапии принято, стоит ли проводить «полномасштабное» облучение всех традиционно принятых зон или можно ограничиться меньшим их количеством? На эти вопросы мы постарались ответить, прежде всего, для себя и поделиться выводами с коллегами.

Итак, Т2Н1, радикальная мастэктомия. Без сомнения, от локального или локо-регионарного рецидива не застрахованы и эти пациентки из относительно благополучной в плане прогноза группы. По данным многих авторов, частота изолированных рецидивов в области грудной стенки или сопровождающихся поражением зон регионарного лимфооттока у больных с инвазивным раком молочной железы I-IIА стадий колеблется от 10 до 20% [1]. Поэтому потребуется завершающая точка в виде послеоперационной лучевой терапии, направленной, прежде всего, на снижение риска

рецидива и, наиболее вероятно, улучшение отдаленных результатов лечения.

2007 год стал в определенном смысле переломным в плане отношения к адьювантному облучению для этой группы пациенток. Множество известных онкологических сообществ высказалось в поддержку всестороннего рассмотрения возможной необходимости его назначения, с чем согласились специалисты NCCN, проанализировав накопленные к тому моменту многочисленные данные рандомизированных исследований и предложив при количестве пораженных лимфоузлов от 1 до 3 «серьезно рассмотреть проведение лучевой терапии на грудную стенку, надключичную и подключичную области» [2]. Как показывает недавний анализ Frasier et al. (2015 г., [3]), базирующийся на данных SEER, за последние 4 года ситуация действительно значительно изменилась. Авторами было проанализировано почти 62,5 тысячи случаев рака молочной железы после мастэктомии, причем все пациентки были разделены на 3 группы. В первую группу входили больные с однозначными показаниями к адьювантному облучению (опухоль 5 см и более, число пораженных лимфоузлов больше 4), во вторую – без показаний (опухоль ≤ 5 см, без метастазов в лимфоузлах) и, наконец, в третью – те самые пациентки с опухолями ≤ 5 см и числом обнаруженных метастатических лимфоузлов от 1 до 3. Оказалось, что в этой когорте с 2007 по 2011 годы процент назначения послеоперационной лучевой терапии вырос с 26,9% до 40,5% (предположительно, именно за счет больных с Т2Н1), с ежегодным приростом от 2% до 9%, тогда как никаких изменений в других двух группах отмечено не было. Стало быть, обеспокоенность, не упуская ли мы благополучную с виду группу пациенток после мастэктомии, присуща специалистам во всем мире.

На какие же факторы риска из всего многочисленного перечня оных в большей степени следует обращать внимание, рассматривая необходимость назначения адьювантной лучевой терапии для снижения риска рецидива в области грудной стенки? Как показывает обзор Freedman, основанный на большом количестве исследований, такие факторы риска, как размер первичной опухоли при изначальных размерах менее 5 см, наличие мультифокальности и присутствие внутрипротокового компонента в данной клинической ситуации не ассоциированы с повышенным риском локального рецидива, так же как и количество пораженных лимфоузлов – 1, 2 или 3. Однако последний фактор неразрывно связан с таким показателем, как количество исследованных лимфоузлов. Iyer et al. продемонстрировали, что в соответствии со статистической моделью для достижения 90% вероятности аккуратности стадирования и подтверждения статуса Н1 у больной с Т1 и пораженными лимфоузлами в количестве 1, 2 или 3 необходимо исследовать 8, 15

или 20 лимфоузлов соответственно [4]. Если их количество будет менее 8, то при обнаружении 1 метастатического лимфоузла риск Н2 будет составлять 13%, при 2 – 55%, а при 3 – взлетает до 93%. В подобных ситуациях следует всерьез задуматься об облучении подмышечной области, поскольку недавние исследования показывают: при отсутствии лимфодиссекции облучение подмышечной зоны равноэффективно операции и несет примерно такой же процент осложнений, если не меньший [5].

Повышенный риск рецидива в области грудной стенки встречается при наличии следующих клинических, патоморфологических и иммуногистохимических факторов:

1) Молодой возраст пациентки. Еще

обнаружение повышает риск рецидива в области именно грудной стенки, но не подмышечной зоны. Немалое значение играет количество лимфоузлов с зафиксированным экстранодальным распространением, хотя в целом его нельзя считать независимым предиктором локального рецидива; необходимо сочетание этого фактора как минимум с еще одним для того, чтобы склонить чашу весов в пользу адьювантного облучения.

3) Край резекции. Обнаружение опухолевых клеток в линии резекции всегда чревато локальной катастрофой при любой локализации опухоли, в том числе и при раке молочной железы после радикальной мастэктомии, к примеру, при глубокой инвазии fascia pectoralis. Truong

5) Наконец, молекулярный подтип опухоли, возможно, является наиболее значимым фактором риска локального или локорегионарного рецидива из всех вышеобозначенных. David Voduc в одном из исследований по оценке риска рецидива в зависимости от биологической природы опухоли [9] продемонстрировал следующие факты (таблица 1). Если принять риск рецидива для наиболее благоприятного в плане прогноза люминального А подтипа за единицу, то для других биологических вариантов опухоли молочной железы при Т1-2Н1 и G3 после радикальной мастэктомии риск развития рецидива как в области грудной стенки, так и в зонах регионарных лимфоузлов значительно возрастает (причем, статистически

Таблица 1

Зависимость риска рецидива для Т1-2Н1 после радикальной мастэктомии (грудная стенка и регионарные зоны) от молекулярного подтипа опухоли [9].

Подтип	Грудная стенка		Регионарные зоны	
	HR	p	HR	p
Lum A	1.0		1.0	
Lum B	1.7	0.011	2.7	9.1E-5
Lum-Her2	1.8	0.045	2.3	0.019
Her2+++	1.5	0.17	2.5	0.011
TN-basal	1.8	0.039	3.9	3.1E-5
Non-basal	1.4	0.27	1.3	0.57

Таблица 2

Высокий риск 10-летнего локального рецидива при Т1-2Н1 G3 после радикальной мастэктомии при разных молекулярных подтипах опухоли

Подтип	Грудная стенка, p=0.014	Регионарные зоны, p=0.031
Lum A	8%	9%
Lum B	22%	11%
Lum-HER2	12%	11%
Her2+++	19%	8%
TN-basal+ non-basal	23%	39%

в первой половине прошлого века многими исследователями отмечено, что чем моложе больная, тем многократно выше риск развития рецидива. Так, Lewis&Reinhoff [6] обнаружили, что в возрасте 20-29 лет риск составляет 67%, в 30-39 лет – 41%, а в 40 лет и старше – 21-25%, что тоже немало, но, тем не менее, в три раза меньше, нежели в более ранней возрастной категории. Безусловно, времена изменились, усовершенствовано адьювантное лечение, и фактор возраста далеко не всегда является независимым предиктором повышенного риска рецидива в области грудной стенки, но в сочетании с другими факторами значительно увеличивает вероятность более раннего возврата заболевания у определенной категории больных.

2) Экстракапсулярное распространение опухоли за пределы пораженного лимфатического узла. Его

et al. [7] отметили повышенный риск рецидива (20%) в области грудной стенки при позитивном крае именно у интересующей нас спорной категории больных с Т1-2 после радикальной мастэктомии. Несмотря на то, что в настоящее время понятие «близкий край резекции» уже практически не используется, данные о том, что чем ближе края опухоли к краю резекции, тем выше риск локального рецидива, встречаются весьма часто.

4) Низкая степень дифференцировки опухолевых клеток и присутствие лимфоваскулярной инвазии. Эти два фактора риска подтвердили свою достоверность при мультивариантном анализе [8]. Grade III опухоли является независимым предиктором развития локального рецидива, а наличие лимфоваскулярной инвазии повышает этот риск вдвое (с 19% при ее отсутствии до 36%).

достоверно для большинства из них).

В итоге, это выражается в следующих показателях риска 10-летнего локального рецидива (таблица 2). Маловероятно, что в случае HER2 позитивных опухолей лучевая терапия эффективно предотвратит рецидив в отсутствие таргетной терапии трастузумабом, но по крайней мере при люминальном В подтипе (в сочетании с экспрессией Her2-ней или без неё) показано облучение хотя бы грудной стенки, а при трижды негативном раке – весьма возможно, и всех зон регионарных лимфоузлов.

Итак, в ситуации Т2Н1 после радикальной мастэктомии при наличии как минимум двух из вышеуказанных факторов риска (возраст менее 40 лет, наличие позитивного или близкого (менее 1 мм) края резекции, экстранодального распространения опухоли, низкой степени её дифференцировки и лимфоваскулярной инвазии, а также при обнаружении люминального В или трижды негативного молекулярного подтипа рака молочной железы) следует облучить хотя бы грудную стенку для снижения риска локального рецидива. Возможно, в большинстве клинических ситуаций только этой областью можно ограничиться, не расширяясь до облучения регионарных зон, что, без сомнения, несет немалый риск осложнений. Лучевая терапия на

Начало на стр. 7

зоны регионарного лимфооттока чревата усугублением частоты и выраженности лимфостаза, развитием пневмофиброзов и кардиоваскулярных осложнений, и этот риск повышается при использовании 2-Д конвенционального облучения с более проблематичной стыковкой полей. Учитывая такую небезопасность лучевой терапии на регионарные зоны, при раннем раке подход к назначению ее должен быть максимально индивидуальным и извешенным.

Как считают специалисты NCCN, если решение о лучевой терапии при T1-2N1 принято, необходимо проводить облучение грудной стенки и надключичной области. С этим сложно не согласиться, особенно если имеешь дело с выявленной неадекватной подмышечной лимфодиссекцией при количестве удаленных лимфоузлов менее 8 (необходимо рассмотреть возможность облучения подмышки), выраженной лимфоваскулярной инвазией, а также с трижды негативным раком молочной железы.

Для подтверждения последнего предположения можно обратиться к результатам двух недавних работ. Исследование, опубликованное в 2011 году Wang et al. (10), имело целью оценить результаты лечения 681 больной ранним тройным негативным раком молочной железы I-II стадии после радикальной мастэктомии и адьювантной химиотерапии в зависимости от добавления лучевой терапии в полном объеме (грудная стенка и зоны регионарного лимфооттока) либо без оной, причем основное внимание уделялось показателям 5-летней безреци-

дивной и 5-летней общей выживаемости. Средний период наблюдения при этом оказался солидным: 86,5 месяцев. Оказалось, что адьювантная лучевая терапия позволяет увеличить показатели безрецидивной выживаемости до 88,3% (против 74,6% без неё) и общей выживаемости до 90,4% (против 78,7%) без существенного увеличения токсичности. Недавнее исследование Whelan et al. (2015, [11]) продемонстрировало, что в подгруппе больных (большинство из которых имели T1-2N1) после радикальной резекции с отрицательными рецепторами эстрогенов и прогестерона при облучении молочной железы и всех зон регионарных лимфоузлов обнаружена тенденция к лучшей общей выживаемости по сравнению с теми, кому облучалась только молочная железа (81,3% против 73,9%).

Вопрос о включении в облучаемые зоны паракстернальной области остается одним из наиболее дискуссионных, несмотря на то, что за последние три года появились опубликованные результаты трех рандомизированных исследований (EORTC 22922, MA20 и французское), а также их мета-анализ 2013 года; ни одно из них не выявило явных преимуществ добавления паракстернального поля. Вероятно, отчасти, поэтому последние рекомендации St-Gallen 2015 года не содержат прямых указаний на необходимость облучения этой зоны. Наиболее подходящим для рассмотрения в нашей клинической ситуации выглядит именно исследование французских авторов [12]. Из 1334 больных после радикальной мастэктомии, включенных в исследование, почти 90% составляли пациентки именно с T1-2, а больных с N1 было

более половины. Пациенты в группах были хорошо сбалансированы по возрасту, рецепторному статусу и лекарственному лечению. В группе контроля облучали грудную стенку и надподключичную зону, тогда как в экспериментальной группе лучевая терапия проводилась дополнительно и на паракстернальные лимфоузлы. Анализ 10-летней общей выживаемости продемонстрировал статистически недостоверное преимущество в 3,3%, вероятно, по причине того, что изначально авторы предполагали более значительный выигрыш в 10%. При этом анализ по подгруппам в зависимости от локализации опухоли (медиальный/центральный или латеральный квадрант), от наличия или отсутствия поражения подмышечных лимфоузлов (N1 или N0), проведения ПХТ либо отказа от нее также не выявил достоверных преимуществ добавления паракстернального поля. Хотя среди пациенток с медиальной или центральной локализацией и при наличии N1 проведение паракстернального облучения приводило к более значительной разнице в показателях выживаемости, как среди тех, кто получал адьювантную химиотерапию, так и среди тех, кому она не проводилась.

Исходя из вышеизложенного, расширение зон послеоперационного облучения с захватом надподключичной области наиболее показано пациенткам с трижды негативным раком молочной железы, особенно при условии неадекватного исследования подмышечных лимфоузлов (когда возникает явная необходимость облучить и подмышечную зону), а также больным с выраженной лимфоваскулярной инвазией, даже при T3N0, как рекомендуют

специалисты American College of Radiology. При локализации опухоли во внутреннем или центральном квадранте молочной железы и при поражении подмышечных лимфоузлов, особенно в сочетании с другими факторами риска, необходимо рассмотреть возможность облучения и паракстернальной области. Подводя итоги сказанному, можно отметить, что больные с T2N1 после радикальной мастэктомии требуют особо внимательного, индивидуального подхода к проблеме назначения послеоперационной лучевой терапии. При наличии весомых факторов риска крайне желательно облучить хотя бы грудную стенку, в ряде случаев – надподключичные и, возможно, паракстернальные и подмышечные лимфоузлы. Однозначно, есть ситуации, в которых данную категорию пациенток оставить без облучения, не взвесив тщательно все аргументы «за» и «против», было бы чересчур опрометчиво. Врач, абсолютно и бесповоротно уверенный в своей правоте – это фактор наивысшего риска для его больного.

Литература

1. Freedman GM, Fowble BL. Local recurrence after mastectomy or breast-conserving surgery and radiation. Oncology 2000; 14(11):1561-1581.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer Version 2007
3. Frasier LL, Holden S, Holden T, et al. Temporal trends in postmastectomy radiation therapy and breast reconstruction associated with changes in National Comprehensive Cancer Network Guidelines. JAMA Oncol. Published online November 05, 2015.
4. Iyer RV, Hanlon A, Fowble B, et al: Accuracy of the extent of axillary nodal positivity related to primary tumor size, number of involved nodes, and number of nodes examined. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:1177-1183.
5. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2014;15(12):1303-1310
6. Lewis D, Rienhoff WFJ: A study of the results of operations for the cure of cancer of the breast, performed at Johns Hopkins Hospital from 1889 to 1931. Ann Surg 95:336-344, 1932.
7. Truong PT, Olivotto IA, Speers CH, et al. A positive margin is not always an indication for radiotherapy after mastectomy in early breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;58:797-804.
8. O'Rourke S, Galea MH, Morgan D, et al: Local recurrence after simple mastectomy. Br J Surg 81:386-389, 1994.
9. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. J Clin Oncol 2010;28:1684-1691
10. Wang J, Shi M, Ling R et al. Adjuvant chemotherapy and radiotherapy in triple-negative breast carcinoma: a prospective randomized controlled multi-center trial. Radiother Oncol. 2011 Aug;100(2):200-4
11. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. N Engl J Med. 2015;373:307-16
12. Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, et al. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. Int J Radiation Oncol Biol Phys, 2013;86(5):860e866.

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ТАКСАНЫ ИЛИ S-1?

(результаты рандомизированного исследования 3 фазы SELECT BC)

Как бы грустно ни прозвучали эти слова, но на сегодняшний день реальность такова, что большинство больных метастатическим раком молочной железы (РМЖ) вылечить невозможно [1-3]. В связи с этим более предпочтительными остаются не только эффективные, но и менее токсичные схемы химиотерапии или режимы гормональной терапии, применимые к тем больным, которым это показано. Те же пациенты, опухоли которых имеют отрицательный гормональный рецепторный статус (РЭ, РП) или расцениваются как рефрактерные к гормональному лечению, нуждаются в проведении терапии цитостатиками. Таким больным обычно назначают режимы химиотерапии с включением антрациклинов или таксанов, но применение препаратов данных групп не только оказывает желаемый эффект – увеличение общей выживаемости больных [4-6], но и, к сожалению, приводит к развитию ряда серьезных нежелательных явлений. Напротив, таблетированные препараты, в большинстве случаев, являются более удобными, чем

препараты, предназначенные для внутривенного (в/в) введения [7]. Такие предшественники 5-фторурацила, как S-1 и капецитабин все больше находят свое применение в странах мира, в частности, в Японии.

Препарат S-1 включает три компонента: тегафур, гимерацил и отерацил [8]. Использование всех 3-х компонентов в одном препарате позволяет эффективно воздействовать на клетки опухоли с минимальной гастроинтестинальной токсичностью для здоровых клеток организма. В Японии данный препарат широко используется в терапии таких солидных опухолей, как рак желудка [9, 10], колоректальный рак [11, 12], рак поджелудочной железы [13], немелкоклеточный рак легкого [14, 15] и РМЖ [16].

Инициацией данного исследования послужили результаты двух исследований 2 фазы, проведенных в Японии, в которых изучался препарат S-1 у больных, ранее получавших или не получавших лечение по поводу распространенного процесса. Это могли быть как больные с первичным метастатическим РМЖ, так и пациенты с рецидивом заболевания после выполненного оперативного вмешательства. Помимо этого, в исследование включались больные,

нных исследований, у 42,0% ранее леченных больных и 40,7% больных, ранее не получавших лечение, был зарегистрирован противоопухолевый ответ. Подобный эффект сопоставим с результатами, известными при терапии таксанами [16]. В связи с полученными данными Takashima T. с соавторами инициировали проведение исследования 3 фазы, целью которого было определить, не уступает ли S-1 таксанам в показателях общей выживаемости (ОВ) больных метастатическим РМЖ в первой линии терапии, и превосходит ли он их в отношении профиля безопасности [17].

В исследовании, проведенном в 154 клиниках Японии, приняли участие больные метастатическим РМЖ с отрицательным HER 2 статусом, не получавшие ранее терапию по поводу распространенного процесса. Это могли быть как больные с первичным метастатическим РМЖ, так и пациенты с рецидивом заболевания после выполненного оперативного вмешательства. Помимо этого, в исследование включались больные,

опухоли которых были рефрактерны к гормонотерапии. Проведение адьювантной терапии таксанами или S-1 допускалось, если она была завершена за 2 года до выявления метастатического процесса. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы. Первая группа (n=309) получала выбранный на усмотрение исследователя один из режимов с таксантами (доцитаксел 60–75 мг/м2 в/в кап каждые 3–4 недели; паклитаксел 80–100 мг/м2 в/в кап еженедельно в течение 3-х недель с перерывом 1 неделя; или паклитаксел 175 мг/м2 в/в кап каждые 3–4 недели). Вторая группа (n=309) получала S-1 (40–60 мг в таблетированной форме 2 р/д в течение 28 дней, с последующим перерывом в 2 недели). Выбор дозы S-1 зависел от площади поверхности тела пациента. У больных с площадью поверхности тела < 1,25 м2 суточная доза S-1 была 80 мг, в то время как при площади поверхности тела 1,25 м2 – 1,5 м2 и > 1,5 м2 она составила 100 мг и 120 мг в день соответственно. Лечение продолжалось до появления признаков прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности или завершения 6 курсов химиотерапии таксанами (18 или 24 недели) или 4-х курсов терапии S-1 (24 недели). Проведение большего числа курсов, чем было запланировано, так же как и проведение второй линии терапии с включением данных препаратов оставалось на усмотрение исследователя. Оценка эффективности лечения проводилась каждые 3 курса в группе больных, получавших таксаны, и каждые 2 курса – в группе, получавшей S-1. Главным критерием эффективности был показатель ОВ. С октября 2006 г. по июль 2010 г. в исследование было включено 618 пациентов. Из них анализ ОВ выполнен у 286 больных, получавших таксаны, и 306 пациентов, получавших S-1. При медиане наблюдения 34,6 мес. (17,9 – 44,4), медиана ОВ в группе больных, получавших S-1, составила 35,0 мес. [95% ДИ 31,1 – 39,0] по сравнению с группой больных, получавших таксаны, – 37,2 мес. (33,0 – 40,1; ОР 1,05 95% ДИ 0,86 – 1,27; p=0,015). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,6 мес. (95% ДИ 8,3–11,1) в группе больных, получавших S-1, и 11,0 мес. (9,2–12,1) – в группе больных, получавших таксаны (ОР 1,18 95%

ДИ 0,99–1,40).

Среди нежелательных явлений 3-4 степени в обеих изучаемых группах больных, чаще всего встречались нейтропения – 20/307 (7%) пациентов в группе, получавшей S-1, и 9/290 (3%) пациентов в группе, получавшей таксаны; усталость – 10 (3%) и 12 (4%) соответственно и отек – 1 (<1%) и 12 (4%) соответственно. Редукция доз, связанная с развитием нежелательных явлений, была выполнена у 38/307 (12%) пациентов, получавших S-1, и 33/290 (11%) пациентов, получавших таксаны. В связи с развитием нежелательных явлений лечение было прервано у 20 (7%) пациентов из группы S-1 и 20 (7%) из группы таксанов. Смертельный исход, связанный с проводимой терапией, был зарегистрирован у 2-х пациентов, получавших таксаны.

Таким образом, при оценке ОВ больных по результатам данного исследования препарат S-1 не уступает таксанам в первой линии терапии больных метастатическим РМЖ. Для подтверждения результатов своего исследования авторы запланировали еще одно подобное исследование (SELECT BC-CONFIRM), которое позволи-

ло бы сравнить показатель ОВ у больных, получающих антрациклиновые схемы, с ОВ больных, получающих S-1 в первой линии терапии метастатического РМЖ.

Конечно же, прежде, чем говорить о введении S-1 в качестве стандарта терапии первой линии конкретной популяции пациентов, необходимо проведение больших рандомизированных исследований во всем мире. Вполне возможно, что в недалеком будущем мы сможем с уверенностью говорить о появлении новой терапевтической опции для проведения первой линии терапии больным метастатическим РМЖ с отрицательным HER 2 статусом.

Литература

1. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med*, 339 (1998), pp. 974–984.
2. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 23 (suppl 7) (2012), pp. vii11–vii19.
3. Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 32 (2014), pp. 3307–3329.
4. Paterson AH, Szafran O, Cornish E, et al. Effect of chemotherapy on survival in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 1 (1981), pp. 357–363.
5. A'Hern RP, Smith IE, Ebbs SR. Chemotherapy and survival in advanced breast cancer: the inclusion of doxorubicin in Cooper type regimens. *Br J Cancer*, 67 (1993), pp. 801–805.
6. Ghersi D, Wilcken N, Simes RJ. A systematic review of taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*, 93 (2005), pp. 293–301.
7. Sparreboom A, de Jonge MJ, Verweij J. The use of oral cytotoxic and cytostatic drugs in cancer treatment. *Eur J Cancer*, 38 (2002), pp. 18–22.
8. Shirasaka T, Nakano K, Takechi T, et al. Antitumor activity of 1 M tegafur-0·4 M 5-chloro-2,4-dihydroxypyridine-1 M potassium oxonate (S-1) against human colon carcinoma orthotopically implanted into nude rats. *Cancer Res*, 56 (1996), pp. 2602–2606.
9. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*, 357 (2007), pp. 1810–1820.
10. Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*, 9 (2008), pp. 215–221.
11. Muro K, Boku N, Shimada Y, et al. Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus fluorouracil and folinic acid plus irinotecan (FOLFIRI) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomised phase 2/3 non-inferiority study (FIRIS study). *Lancet Oncol*, 11 (2010), pp. 853–860.
12. Yamada Y, Takahashi D, Matsumoto H, et al. Leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin plus bevacizumab versus S-1 and oxaliplatin plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (SOFT): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 14 (2013), pp. 1278–1286.
13. Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol*, 31 (2013), pp. 1640–1648.
14. Okamoto I, Yoshioka H, Morita S, et al. Phase III trial comparing oral s-1 plus carboplatin with paclitaxel plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a West Japan Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 28 (2010), pp. 5240–5246.
15. Kubota K, Sakai H, Katakami N, et al. A randomized phase iii trial of oral s-1 plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: TCOG0701 CATS TRIAL. *Ann Oncol* (2015) published online April 23. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv190>.
16. Saeki T, Takashima S, Sano M, et al. A phase II study of S-1 in patients with metastatic breast cancer—a Japanese trial by the S-1 Cooperative Study Group. *Breast Cancer Working Group*. *Breast Cancer*, 11 (2004), pp. 194–202.
17. Takashima T, Mukai H, Hara F, et al. Taxanes versus S-1 as the first-line chemotherapy for metastatic breast cancer (SELECT BC): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* (2015) published online November, 23. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00411-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00411-8).

НЕДАПЛАТИН: НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ПЛАТИНЫ В ЛЕЧЕНИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО?

(результаты рандомизированного исследования 3 фазы WJOG5208L)

В эпоху отсутствия специфической молекулярной мишени для лечения распространенного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), нишу первой линии терапии до сих пор прочно занимают комбинированные режимы на основе препаратов платины [1]. За исключением пеметрекседа в лечении метастатического неплоскоклеточного НМРЛ, ни одно из исследований не продемонстрировало явного преимущества комбинации того или иного препарата с производными платины [2]. В связи с этим выбор нужной комбинации терапии первой линии остается на усмотрение врача. Напротив, цисплатин остается базовым компонентом в лечении данной патологии для всех пациентов, находящихся в удовлетворительном общем состоянии [3–6]. Преимущество комбинации доцетаксела с цисплатином широко представлено в рандомизированных клинических исследованиях, и на сегодняшний день данная схема является стандартом терапии первой линии плоскоклеточного НМРЛ в Японии.

Недаплатин (Nedaplatin), также известный как Акупла (Aqupla) – представляет собой новый препарат из группы препаратов платины, специально разработанный с целью улучшения переносимости пациентами существующих платиновых производных (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин). Метаанализ 14 небольших рандомизированных исследований показал, что режимы терапии на основе недаплатина в сравнении с

режимами на основе цисплатина в лечении распространенного НМРЛ были ассоциированы с менее выраженной рвотой и нефротоксичностью [7]. Значимых различий в общей выживаемости и в уровне ответа между недаплатином и цисплатином по данным метаанализа не было.

Тем не менее, в одном из исследований 2 фазы, у 62% больных распространенным плоскоклеточным НМРЛ, получавших комбинацию недаплатин + доцетаксел, был выявлен противоопухолевый ответ [8]. Полученные данные явились поводом инициации рандомизированного клинического исследования 3 фазы WJOG5208L. Положительные результаты данного исследования, опубликованные Takehito Shukuya с соавт. в онлайн-версии октябрьского номера *The Lancet Oncology*, привлекают к себе особое внимание [9].

Задачей исследования WJOG5208L, проведенного в Японии, было оценить эффективность недаплатина в комбинации с доцетакселом против цисплатина в комбинации с доцетакселом у больных распространенным плоскоклеточным НМРЛ, не получавших ранее терапию. Помимо этого, в исследование были включены больные с рецидивом плоскоклеточного НМРЛ, возникшего после операции или спустя год после завершения адъювантной химиотерапии. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы. Первая группа (N=177) получала недаплатин 100 mg/m² + доцетаксел 60 mg/m². Вторая группа (N=172) получа-

ла цисплатин 80 mg/m² + доцетаксел 60 mg/m². Выбранная доза доцетаксела (60 mg/m²) является стандартной в Японии, несмотря на то, что в Европе и Северной Америке она составляет 75 mg/m². Введение осуществлялось внутривенно, каждые 3 недели. Химиотерапия проводилась в количестве 4–6 курсов.

Главным критерием эффективности был показатель общей выживаемости (ОВ).

С июля 2009 г. по июль 2012 г. в исследование было включено 355 пациентов. Из них анализ ОВ выполнен у 349 больных (177 в группе недаплатина и 172 в группе цисплатина). При медиане наблюдения 39,3 мес. (31,3 – 48,7), медиана ОВ в группе больных, получавших недаплатин, составила 13,6 мес. [95% ДИ 11,6 – 15,6] по сравнению с группой больных, получавших цисплатин, – 11,4 мес. (10,2 – 12,2; OR 0,81, 95% ДИ 0,65 – 1,02; p=0,037). Сравнение кривых выживаемости было выполнено методом long-rank теста.

Нежелательные явления 3-4 степени реже всего встречались в группе недаплатина, чем цисплатина. Из них преобладали тошнота (7/177 [4%] больных в группе недаплатина и 25/175 [14%] больных, в группе цисплатина; усталость 6 [3%] против 20 [12%], гипонатриемия 24 [14%] против 53 [31%] и гипокалиемия 4 [2%] против 15 [9%] соответственно. Напротив, гематологические нежелательные явления 3-4 степени чаще встречались в группе больных, получавших недаплатин. Из них лейкопения развилась у 98 [56%], нейтропения – у

146 [82%], тромбоцитопения – у 16 [10%] больных, тогда как в группе больных, получавших цисплатин, число больных с лейкопенией составил 77 [44%] и нейтропенией – 123 [70%]. Ни одного случая с развитием тромбоцитопении 3-4 степени в группе больных, получавших цисплатин, зафиксировано не было.

Являются ли данные результаты основанием замены цисплатина на недаплатин в первой линии терапии распространенного или рецидивирующего НМРЛ? Может быть, в пределах конкретной популяции, это и возможно, но прежде чем говорить о введении комбинации на основе недаплатина в качестве стандарта терапии первой линии, необходимо проведение больших рандомизированных исследований во всем мире. Вполне возможно, что в будущем выявление молекулярных механизмов чувствительности НМРЛ к недаплатину поможет идентифицировать предикторы ответа на препарат.

Литература

1. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 346 (2002), pp. 92–98.
2. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 26 (2008), pp. 3543–3551.
3. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing cisplatin-based chemotherapy with carboplatin-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*, 2011; 22: 2471–2475.
4. Ardizzone A, Boni L, Tiseo M, et al. Cisplatin - versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2007; 99: 847–857.
5. Jiang J, Liang X, Zhou X, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing carboplatin-based to cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2007; 57: 348–358.
6. D'Addario G, Pintilie M, Leigh NB, et al. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 2926–2936.
7. Liu Y, Yu S, Liu S, et al. Comparison of nedaplatin-based versus cisplatin-based chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer among east Asian populations: a meta-analysis. *Sci Report*, 2015; 5: 10516.
8. Naito Y, Kubota K, Ohmatsu H, et al. Phase II study of nedaplatin and docetaxel in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung. *Ann Oncol*, 2011; 22: 2471–2475.
9. Shukuya T, Yamanaka T, Seto T, et al, on behalf of the West Japan Oncology Group. Nedaplatin plus docetaxel versus cisplatin plus docetaxel for advanced or relapsed squamous cell carcinoma of the lung (WJOG5208L): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2015; published online Oct 28. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00305-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00305-8).

АЛЕКТЕНИБ У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО С ТРАНСЛОКАЦИЕЙ ALK И ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ КРИЗОТИНИБОМ



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

ALK транслокация обнаруживается у 1-2% больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), преимущественно у пациентов молодого возраста, женщин, с отсутствием или незначительным опытом курения. Наличие данного генетического нарушения приводит к образования химерного белка с тирозинкиназной активностью. Препарат кризотиниб обладает способностью встраиваться в активные центры тирозинкиназы ALK и передавать передачу пролиферативных сигналов, что сопровождается выраженным противоопухолевым эффектом. В рандомизированном исследовании у больных НМРЛ с транслокацией ALK назначение кризотиниба в срав-

нении с химиотерапией комбинацией цисплатина и пеметрекседа обеспечивало большую частоту объективных эффектов и более длительное время до прогрессирования (10,9 и 7,7 мес.). Однако, несмотря на начальный выраженный противоопухолевый эффект у большинства больных, уже в течение первого года терапии наблюдается прогрессирование процесса, причем у 40% из них прогрессирование болезни отмечается за счет появления метастазов в головной мозг только [1]. Причинами резистентности к кризотинибу может быть приобретенная мутация в активном центре тирозинкиназы ALK, препятствующая связыванию с препаратом, активация других сигнальных путей, компенсирующих ингибирование ALK, и появление метастазов в головной мозг в связи с недостаточной способностью кризотиниба проникать через гематоэнцефалический барьер. Таким образом, в случае развития резистентности нам нужен препарат, способный связываться с активными центрами тирозинкиназы ALK, несмотря на наличие добавочной мутации, и обладающий большей способностью проникать через гематоэнцефалический барьер.

Алектиниб – пероральный ингибитор тирозинкиназы ALK производства компании Chugai / E Hoffmann-La Roche обладает способностью ингибировать активные центры тирозинкиназы ALK даже при наличии мутации, ответственной за развитие резистентности к кризотинибу. На экспериментальных моделях алектиниб продемонстрировал выраженную противоопухолевую активность при развитии резистентности к кризотинибу. Также было продемонстрирована способность алектиниба проникать

через гематоэнцефалический барьер, создавая концентрацию сравнимую с таковой в плазме. В рамках первой фазы была установлена клинически эффективная доза препарата: 600 мг внутрь 2 раза в день ежедневно [2]. Все вышеизложенное послужило основанием для проведения второй фазы клинических испытания препарата алектиниб у больных метастатическим НМРЛ с наличием транслокации ALK, с прогрессированием на фоне лечения кризотинибом [3]. В исследование включались больные, которые ранее получали цисплатин-содержащую химиотерапию. В исследование могли включаться больные с впервые или ранее выявленными метастазами в головной мозг, но без признаков прогрессирования после проведенной терапии. Основным критерием эффективности была частота объективного эффекта, вторичными критериями были: токсичность, время до прогрессирования и общая выживаемость. Алектиниб назначали в дозе 600 мг внутрь 2 раза в день ежедневно до признаков прогрессирования или серьезной токсичности. Разрешалось продолжать алектиниб после прогрессирования в случае, если лечащий доктор считает продолжение такого лечения полезным.

В исследование было включено 138 больных, из них 16 не имели очагов, оцениваемых по критериям RECIST. Таким образом, оценка объективного эффекта была проведена только у 122 больных. Метастазы в головной мозг были диагностированы у 84 (61%) больных, из которых 35 (42%) имели измеряемые по критериям RECIST очаги и у 61 (73%) больных ранее была проведена лучевая терапия на головной мозг. На момент

включения в протокол химиотерапия была проведена 110 (80%) больным. Медиана продолжительности приема кризотиниба и частота объективного эффекта (частичные регрессии) составили 364 дня и 54% соответственно. Медиана перерыва между окончанием лечения кризотинибом и началом лечения алектинибом составила 15 дней. Частота объективного эффекта при лечении алектинибом составила 50%: 44% для ранее получавших химиотерапию и 69% без нее. Медиана продолжительности объективного эффекта составила 11,2 мес., а времени до прогрессирования – 8,9 (5,6-11,3) мес. На момент проведения анализа 24 из 138 больных умерли, 6-месячная выживаемость составила 87%. У 35 больных с измеряемыми метастазами в головной мозг объективный эффект был отмечен 20 (57%), из них у 7 полный. Среди всех 84 больных с метастазами в головной мозг у 23 (27%) больных отмечено исчезновение метастазов, а медиана времени до прогрессирования метастазов в головном мозге составила 10,3 мес. У 10 (43%) из 23 больных, кто ранее не получал лучевую терапию на головной мозг, отмечена полная регрессия метастазов в головной мозг. При сроке наблюдения 12 месяцев у 33 (24%) больных отмечено прогрессирование метастазов в головной мозг, у 43 (33%) больных – прогрессия метастазов за пределами головного мозга и 9 больных умерли без признаков прогрессирования.

На момент проведения анализа медиана продолжительности приема алектиниба составила 27 (2-53) недели. Наиболее частыми побочными эффектами всех степеней были запоры (33%), слабость (26%) и периферические отеки (25%). Наиболее частым ос-

ложнением 3-4 степени была одышка (3%). У 29 (21%) больных потребовалась редукция дозы алектиниба, чаще всего обусловленная лабораторными нарушениями. Лечение было прекращено в связи с токсичностью у 11 (8%) больных, 4 (3%) пациентов умерли на фоне лечения (перфорация кишки, тромбоэмболия легочной артерии, кровотечение и дыхательная недостаточность).

Проведенное исследование продемонстрировало высокую активность алектиниба у больных НМРЛ с транслокацией ALK и прогрессией на фоне приема кризотиниба. Этот эффект проявлялся независимо от ранее проведенной химиотерапии. Препарат продемонстрировал необычно высокую активность при наличии метастазов в головной мозг. Одновременно алектиниб обладает хорошей переносимостью. Таким образом, алектиниб эффективный препарат для лечения кризотиниб-резистентных больных, особенно в случаях наличия метастазов в головной мозг. В настоящее время проводится рандомизированное исследование по сравнению кризотиниба и алектиниба у ранее нелеченых больных НМРЛ с наличием транслокации ALK.

Литература

- Solomon B.J., Mok T., Kim D.W. et al. PROFILE 1014 Investigators: first line crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371:2385-94.
- Gadgeel S.M., Ganghi L., Riely G.J. et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2014; 15:1119-28.
- Ou S.-H. I., Ahn J.S., De Petris L. Et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase II global study. *J.Clin. Oncol.* 2015; 33, published ahead of print November 23, 2015.

ИССЛЕДОВАНИЕ TRIBE: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТИТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ КОМБИНАЦИЯМИ FOLFORINOX И FOLFIRI СОВМЕСТНО С БЕВАЦИЗУМАБОМ

Для больных метастатическим колоректальным раком стандартным подходом считается назначение в первой линии системной терапии комбинаций FOLFOX или FOLFIRI отдельно или совместно с моноклональными антителами (бевацизумаб или ингибиторы EGFR цетуксимаб или панитумумаб при наличии дикого типа генов семейства RAS). В последнее время была разработана и стала популярной комбинация FOLFOXIRI, которая включает оба активных препарата оксалиплатин и иринотекан в сочетании с инфузией 5-фторурацила. В небольшом рандомизированном исследовании было показано, что использование тройной комбинации в первой линии увеличивает частоту объективных эффектов и удлиняет медианы времени до прогрессирования и общей продолжительности жизни по сравнению с FOLFIRI [1]. Тем не менее, оставались сомнения не приведет ли использование тройной комбинации в первой линии к первоначальному

выигрышу в эффективности, но одновременно уменьшит шанс на получение эффективной второй линии, что в конечном итоге нивелирует первоначально полученный выигрыш в отдаленных результатах. С этой целью было запланировано и проведено исследование TRIBE, в котором сравнивали эффективность комбинаций FOLFOXIRI и FOLFIRI в сочетании с бевацизумабом при проведении первой линии терапии больным метастатическим колоректальным раком [2]. В исследование было включено 508 больных, которые или получали стандартный FOLFIRI (иринотекан 180 мг/м² в течение часа, затем лейковорин 200 мг/м² в/в 2 часа, затем 5-фторурацил 400 мг/м² в/в струйно и 2400 мг/м² в/в инфузия 46 часов каждые 2 недели) или FOLFOXIRI (иринотекан 165 мг/м² в/в 1 час, затем оксалиплатин 85 мг/м² в/в совместно с инфузией лейковорина в дозе 200 мг/м² в/в в течение 2 часов, затем 5-фторурацил 3200 мг/м² в/в инфузия в течение 46 часов каждые 2 недели). Планирова-

лось проведение 12 курсов химиотерапии с одновременным введением бевацизумаба в дозе 5 мг/кг каждые 2 недели совместно с химиотерапией, который продолжали после окончания химиотерапии до признаков прогрессирования или токсичности. Основным критерием эффективности была медиана времени до прогрессирования, вторичными: общая продолжительность жизни, частота объективного ответа, токсичность и эффективность терапии в зависимости от наличия K- и N-RAS и BRAF мутаций.

В исследование было включено 508 больных, которые равномерно распределились в две группы. Медиана возраста была 60 лет, в основном это были мужчины (60%) в удовлетворительном общем состоянии. Резекция первичной опухоли и адьювантная химиотерапия были проведены у 67% и 11% соответственно, наличие только метастатического поражение печени диагностировалось у 20%. При медиане наблюдения 48 месяцев умер-

ли 200 (78%) из 256 больных в группе FOLFOXIRI и 174 (69%) из 252 больных в группе FOLFOXIRI, медиана продолжительности жизни составила 25,8 мес. и 29,8 мес. соответственно (HR=0,80, p=0,03). Медиана времени до прогрессирования составила 12,3 мес. в группе FOLFOXIRI и 9,7 мес. в группе FOLFIRI (HR=0,77, p=0,01). Вторая линия системной терапии была проведена 76% больным в обеих группах. Тактика продолжения бевацизумаба после прогрессии была использована у 31% больных в обеих группах.

Мутации генов семейства RAS и BRAF была определена у 391 (77%) больных. Мутация гена KRAS и BRAF диагностирована у 51% и 7% больных соответственно. Медиана продолжительности жизни у больных с диким типом генов KRAS и BRAF составила 37,1 мес., при наличии мутации KRAS – 25,6 мес., и при мутации гена BRAF – 13,4 мес. Преимущество FOLFORINOX по сравнению с FOLFIRI не зависело от наличия мутаций в генах KRAS и BRAF.

Авторы исследования приходят к выводу, что комбинация FOLFORINOX совместно с бевацизумабом может быть рекомендована больным метастатическим колоректальным раком в первой линии независимо от статуса мутаций генов RAS и BRAF.

Литература

- Falcone A., Ricci S., Brunetti C. et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared to infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *J.Clin. Oncol.* 2015; 25:1670-76.
- Cremolini C., Loupakis F., Antoniotti C. et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analysis of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 1306-15.

XIX РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС СОСТОЯЛСЯ В МОСКВЕ

ОТКРЫТИЕ РОССИЙСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО КОНГРЕССА

Российский онкологический конгресс является крупнейшим событием в онкологии, ежегодно привлекающим внимание тысяч участников из различных регионов России, стран СНГ, Восточной и Западной Европы. Из года в год он становится онкологической ареной №1 в России, известной своим современным уровнем освещения научного материала, актуальностью рассматриваемых проблем, оригинальностью выступлений докладчиков, интересными дискуссиями. Так же как в предыдущие годы, в этом году он проходит в течение 3 дней и характеризуется насыщенной программой, включающей в себя пленарные лекции, научные сессии, совместные симпозиумы, мастер-классы, сателлитные симпозиумы, практические занятия.

На торжественном открытии Конгресса академик РАН, директор РОНЦ им. Н.Н. Блохина, председатель Конгресса проф. Михаил Иванович Давыдов выступил с приветственным словом, после которого, по уже давно сложившейся традиции, была прочитана лекция памяти академика Н.Н. Блохина. Сегодня с ней выступил проф. Марк Борисович Бычков.

Рекордное число представленных в этом году тезисов (447) позволило несколько изменить программу конгресса, в том числе и церемонию его открытия. По решению Оргкомитета авторы трех лучших тезисов сделали сообщения на торжественном открытии конгресса.

Докладчиками стали:

д.м.н. Сакаева Д.Д. (Уфа), к.м.н. Гордиев М.Г. (Казань) с работой: «Анализ динамики мутаций в гене EGFR в цДНК при распростра-

ненном немелкоклеточном раке легкого на фоне терапии гефитинибом»

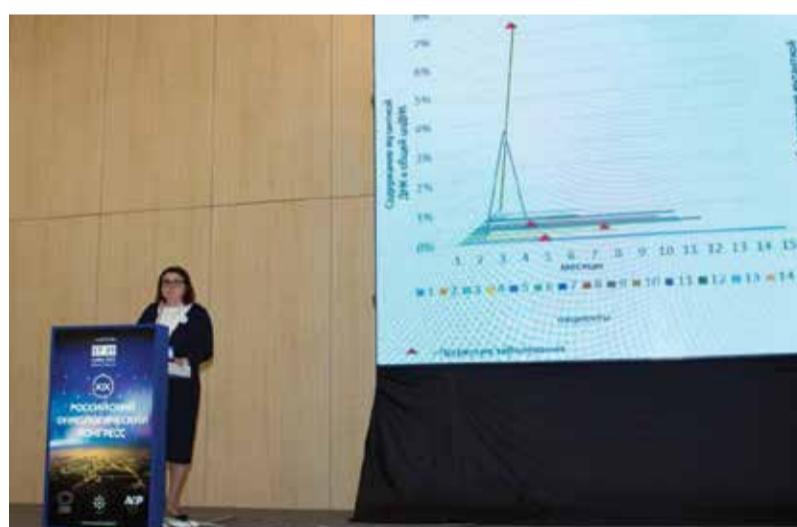
д.б.н. Литвяков Н.В. (Томск) с работой:

«Почему неoadъювантная химиотерапия, за исключением случаев полной регрессии, не улучшает выживаемость больных раком молочной железы»

д-р Петрова Г.Д. (Москва) с работой:

«Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой. Результаты одноцентрового исследования»

Как дискутант первых двух работ (проф. С.А. Тюляндина), так и дискутант третьей работы (проф. В.Я. Мельниченко) оценили их «как очень интересные с представленными результатами, соответствующими международным стандартам».



ПОБЕДИТЕЛИ ВСЕРОССИЙСКОГО КОНКУРСА МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

Всероссийский конкурс молодых ученых по онкологии проводится ежегодно в рамках Российского онкологического конгресса. На конкурс принимаются научные работы молодых ученых, выполненные в научно-практических, лечебных и учебных учреждениях РФ. Сегодня, 17 ноября 2015 г., авторы 5 лучших работ представили результаты своих исследований. Выступление молодых ученых проходило на особой сессии Российского онкологического конгресса под председательством руководителя Совета молодых ученых РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, к.м.н. И.В. Самойленко и старшего научного сотрудника отделения клинической фармакологии и химиотерапии, к.м.н. А.С. Тюляндина. Тщательный обзор с последующей рецензией работ был выполнен независимой комиссией.

Победителями стали:

Егоров В.И., Казань

с работой: «Аспирационное дренирование как способ консервативного лечения несостоятельности швов низкорасположенного колоректального анастомоза»

Исаева А.Г., Москва

с работой: «Прогнозирование и профилактика острой печеночной недостаточности после обширных резекций печени по поводу первичных и метастатических опухолей»

Тихонов А.А., Москва

с работой: «Белковые и гликановые сигнатуры для ранней диагностики колоректального рака на биологическом микрочипе»

Главный онколог, академик РАН, профессор М.И. Давыдов поздравил победителей и вручил им Дипломы и специальные награды, учрежденные Советом RUSSCO.



РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС 2015 В ЦИФРАХ

В Москве прошел XIX Российской онкологический конгресс.

- традиционно конгресс проводился в течение 3 дней
- впервые конгресс проводился в международном центре «Крокус Экспо»
- 3.176 человек официально прошли электронную регистрацию на конгрессе, что, по-прежнему, делает конгресс крупнейшим в Европе среди национальных мероприятий
- 500 лекторов, из которых 20 иностранных, сделали доклады
- 1 главный онколог – академик М.И. Давыдов открыл мероприятие
- 94 научных заседания и симпозиума составили программу
- 3 совместные сессии с международными обществами и 8 совместных сессий с российскими организациями были включены в программу
- впервые была организована сессия с Европейской школой онкологии
- впервые подписан Меморандум о сотрудничестве между RUSSCO, компаниями AstraZeneca и Yandex, позволяющий начать передовой проект "RAY" по созданию базы Больших данных
- впервые на постерной сессии было представлено 162 доклада и состоялось обсуждение лучших постеров
- впервые на Открытии конгресса авторы лучших работ представили результаты своих исследований
- финалы 2 конкурсов (Всероссийского конкурса молодых ученых и конкурса "ОнкоБиоМед 2015" фонда Сколково-ФАНО-RUSSCO) состоялись на конгрессе
- 37 фармацевтических компаний и компаний, специализирующихся на производстве медоборудования, участвовали в выставке
- ведущие международные онкологические организации ESMO, ESO и IASLC участвовали в выставке
- 3 заседания Правления профессиональных организаций прошли в рамках конгресса
- 3200 экземпляров 4-го издания Практических рекомендаций по лечению злокачественных новообразований RUSSCO распространено
- 27 медицинских издательств представили свои новинки
- 2 телерадиокомпании вели репортаж
- 2 телеведущих участвовали в качестве модераторов сессий
- впервые более 1500 участников посетили конгресс в третий день его проведения

XX Российский онкологический конгресс пройдет 15-17 ноября 2016 года в Москве. Юбилейный конгресс будет особенным. Прием заявок на лекции/доклады завершается 18 мая 2016 года. Прием тезисов докладов на устные и постерные выступления - 12 сентября 2016 года.

СОВМЕСТНАЯ СЕССИЯ RUSSCO-ESMO

Одной из задач RUSSCO является улучшение лекарственного обеспечения больных в России. RUSSCO постоянно поднимает данный вопрос не только на уровне страны, но и обсуждает подобные вопросы с представителями других профессиональных обществ. В этом году вопрос доступности противоопухолевых препаратов в России и Европе обсуждался на совместной сессии RUSSCO-ESMO под председательством проф. С.А. Тюляндина, проф. В.М. Моисеенко, проф. А. Ени (Румыния).

Отличается ли ситуация в Европе? Какие существуют подходы и программы, позволяющие повлиять на доступность противоопухолевых препаратов? Какое отношение врачебного сообщества к дженерикам и биоаналогам и насколько они эффективны? В ходе интересной дискуссии председатели заседания совместно с проф. R. Giuliani (Италия) и к.м.н. М.Ю. Самсоновым

(Москва) попытались найти ответы на столь острые вопросы. Неудивительно, что отдельная информация (как например, 15% разница в показателях выживаемости больных раком молочной железы между отдельными странами Европы или

дефицит дешевых препаратов/дороговизна отдельных одобренных FDA препаратов, как в России, так и в Европе) была шокирующей и оживила несколько подуставших ко второй половине дня участников заседания.



СОВМЕСТНАЯ СЕССИЯ RUSSCO-ESTRO

В этом году на совместной сессии RUSSCO-ESTRO (Европейское общество по терапевтической онкологии и радиологии) рассматривалась проблема лучевой терапии рака прямой кишки и анального канала. В общей сложности на сессии было представлено 4 доклада: 2 – российских (Москва) и 2 – выполненных зарубежными исследователями (Польша, Испания). С докладом, посвященным возможности персонализации неоадьювантной лучевой и химиолучевой терапии рака прямой кишки, выступил проф. К. Вуйко (Польша).

Актуальной проблемой по вопросу сохранения качества жизни больных раком прямой кишки после комбинированного и комплексного лечения поделился в своем докладе к.м.н. М.Ш. Джугашвили (Испания). Новые направления в комбинированном лечении местно-распространенного и метастатического рака анального канала раскрыла в своем выступлении к.м.н. М.В. Черных. Проблему стереотаксической лучевой терапии в лечении рецидивных опухолей прямой кишки отразила к.м.н. В.В. Глебовская.

Глубокое знание и неподдельный интерес к своим работам был выражен не только в том, насколько все докладчики умело оперировали данными мировых исследований, но и в том, как они делились результатами проведения собственных исследований. Юмор, присущий сопредседателю данной сессии проф. Е.В. Хмелевскому, позволил создать одновременно как рабочую, так и непринужденную атмосферу для успешного проведения сессии «всех любителей нижних отделов пищеварительного тракта» (цитата).

СОВМЕСТНАЯ СЕССИЯ RUSSCO-ESO

В этом году на совместной сессии Российского общества клинической онкологии и Европейской школы онкологии (RUSSCO-ESO) рассматривалась проблема иммуноонкологии: роль ингибиторов блокаторов иммунного ответа (checkpoint inhibitors) в лечении злокачественных новообразований.

На сессии было представлено 6 докладов: 3 – российских (Москва) и 3 – выполненных зарубежными исследователями (Испания, Италия). Возрастающая в геометрической прогрессии роль ингибиторов регуляторов иммунного ответа в современной онкологии привлекла к данной сессии внимание огромного числа участников конгресса. Блестящее выступление всех без исключения докладчиков, живой интерес и дискуссия, развернутая в аудитории, сделали данную сессию одной из лучших сессий сегодняшнего дня конгресса.

Яркое выступление д.м.н. Е.В. Артамоновой, рассказавшей о возрастающей роли данных препаратов сегодня, сменилось великолепным выступлением проф. R. Rossell (Италия), доложившего о современных знаниях о значимости биомаркеров эффективности

терапии ингибиторами блокаторов иммунного ответа. «Эстафетная палочка» была подхвачена к.м.н. В.В. Бредером, рассказавшим об изменившемся алгоритме лечения больных метастатическим раком легкого, связанным с появлением пембролизумаба и ниволумаба. Им же были охвачены текущие проблемы, а именно правильная оценка эффективности противоопухолевого ответа и нежелательные эффекты, связанные с применением данных пре-

паратов. Несмотря на то, что блокаторы иммунного ответа пока не зарегистрированы в лечении почечно-клеточного рака и рака мочевого пузыря, их роль в терапии данных заболеваний доступно и интересно была освещена в докладе д.м.н. Д.А. Носова. Завершили эту «эпопею» иммунотерапии два исследователя из Италии с докладами, отражающими стратегию комбинированной противоопухолевой терапии и токсичности, с ней связанной.



ОБСУЖДЕНИЕ ЛУЧШИХ ПОСТЕРНЫХ ДОКЛАДОВ

В этом году на постерной сессии было представлено 167 постеров, лучшие из которых отобрали для докладов в рамках отдельных сессий конгресса.

Так, утром второго дня работы конгресса открылось с представления лучших постерных докладов на сессии, посвященной молекулярным особенностям рака молочной железы (РМЖ).

Докладчиками стали:

проф. Лазарев А.Ф. (Барнаул) с работой: «Иммуносигнатура – инновационная методика профилактики и ранней диагностики рака молочной железы».

В связи с актуальностью проблемы ранней диагностики РМЖ в России авторы данного исследования изучили возможность использования нового метода иммуносигнатуры для профилактики и ранней диагностики рака. Методика опирается на мультиплексную систему, в которой тестируются антитела, вырабатываемые в ответ на молекулярные изменения, связанные с развитием опухолей. По результатам данной работы при углубленном анализе иммуносигнатур были обнаружены 141 информативных пептида, определяющих достоверную разницу между здоровыми пациентами и больными РМЖ ($p<0,001$). Вполне возможно, что в будущем данный метод позволит получить индивидуальные иммунные портреты (иммуносигнатуры), характерные для пациенток с предопухолевыми заболеваниями, больных РМЖ и здоровых женщин, что может быть использовано в будущем в целях профилактики, ранней диагностики и прогнозирования течения РМЖ.

д-р Казанцева П.В. (Томск) с работой: «Персонализированный под-

ход к назначению неоадьювантной химиотерапии больным с лимональным раком молочной железы на основании молекулярно-генетических характеристик опухоли». В эру индивидуального подхода к терапии каждого конкретного пациента актуальность выполненной работы не оставляет сомнений. Исходя из данных литературы и результатов собственного исследования авторами был разработан алгоритм персонализированного назначения неоадьювантной химиотерапии. Так, например, на первом этапе решался вопрос о целесообразности ее проведения. Для этого в опухолевой ткани определялись маркеры ее эффективности: делеции генов МЛУ, делеции 11q22.1-23.3; 18p11.21 регионов и амплификацией 1q23.2-43 региона. При наличии хотя бы одной из перечисленных мутаций принималось решение в пользу проведения предоперационной химиотерапии. В случае отсутствия всех перечисленных хромосомных aberrаций лечение начиналось с хирургического вмешательства. На втором этапе в случае назначения неоадьювантной химиотерапии проводился подбор ее схемы. Ее выбор зависел от таких признаков, как амплификация локуса



МОСКВА
4-5 февраля
2016

Большая конференция RUSSCO

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

место проведения:

The Ritz-Carlton,
г. Москва, ул. Тверская д. 3

rosoncownet.ru

Начало на стр. 12

ные метастазы развились спустя 5 лет после хирургического лечения) высокое содержание ADHL1 выявлено в 16 образцах опухолевой ткани ($p=0,0121$). По результатам данного исследования общая выживаемость и время до возникновения метастазов тесно коррелировали с уровнем экспрессии ADHL1: больные, у которых стволовые опухолевые клетки не определялись – ADHL1(-), имели большую как общую выживаемость, так и время до возникновения метастазов ($p<0,05$). Вполне возможно, что в будущем данный маркер может стать потенциальным прогностическим маркером и будущей терапевтической мишенью для лечения больных РМЖ.

Председатель сессии, научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина, к.м.н. Е.О. Игнатова поздравила всех докладчиков с успешными выступлениями и отдельно поблагодарила научный комитет RUSSCO за возможность организации такой актуальной на сегодняшний день сессии. Помимо этого, она подчеркнула сложность данных работ и глубину их выполнения, а результаты отдельных докладов сопоставила с результатами ряда крупных международных исследований. Продемонстрировав глубокое знание предмета и тщательную подготовку к анализу представленных для обсуждения докладов, она предложила внести определенные корректировки в организацию подобных исследований на более высоком уровне.

Во второй половине дня состоялась сессия с представлением лучших постерных докладов по колоректальному раку и онкогинекологии. Докладчиками сессии, посвященной аспектам хирургического лечения колоректального рака (КРР) стали:

к.м.н. Мурашко Р.А. (Краснодар) с работой: «Сравнительная оценка непосредственных результатов работ ассистированных и лапароскопических операций при колоректальном раке».

Авторы данной работы провели ретроспективный анализ 30 больных КРР, которым были выполнены робот-ассистированные радикальные операции. Критерии оценки включали в себя: длительность операции, кровопотерю, длительность пребывания в стационаре, осложнения, частоту конверсий. Для оценки онкологической адекватности использовались стандартные критерии, полученные при патологическом исследовании препарата: циркулярная граница резекции, дистальный клиренс, количество удаленных лимфоузлов. По результатам данной работы, явившейся первым опытом применения подобной операции, выполнение робот-ассистированных вмешательств является безопасным и онкологически адекватным. Несмотря на положительные выводы, в своей работе авторы оговаривают, что потенциальные преимущества и возможные ограничения использования данного метода, а также отдаленные результаты лечения требуют своего дальнейшего изучения.

проф. Козлов С.В. (Самара), д-р Ткачев М.В. (Самара) с работой: «Возможности факторов прогноза у больных колоректальным раком после хирургического лечения». Актуальность данной работы в современной онкопротокологии не вызывает сомнений: несмотря на выполненную у больного КРР операцию, у большей части больных развиваются гнойные послеоперационные осложнения (ГПО). Задачей данного исследования было выявить значимые прогностические критерии развития гнойных послеоперационных осложнений у больных КРР. Для этого авторы исследования предложили выделить интегральный прогностический критерий (ИПК), учитывающий субъективную интегральную оценку оперирующим хирургом предоперационных факторов риска (общее состояние больного, запущенность основного заболевания, тяжесть сопутствующей патологии, объем планируемой операции: 1 балл – хороший, 2 балла – удовлетворительный, 3 балла – плохой прогноз), а также таких интраоперационных критериев, как продолжительность операции (более 3 часов – +1 балл) и интраоперационная контаминация раны – +1 балл. По результатам данной работы в случае, когда ИПК составлял 1-2 балла, частота развития ГПО была не более 10%. В тех случаях, когда ИПК составлял 4-5 баллов, частота развития ГПО достигала 28-50%. Исследователи сделали вывод, что данный критерий может быть использован для определения риска развития ГПО у больных КРР.

д.м.н. Ладур А.И. (Донецк) с работой: «Прогнозирование результатов лечения больных раком толстой кишки после мультивисцеральных резекций». Целью данной работы было создание прогностических моделей риска послеоперационных осложнений и летальности, выживаемости больных раком толстой кишки, которым были выполнены комбинированные операции, симультанные операции и комбинированные симультанные операции. В результате проведенного анализа историй болезни 1014 больных авторы исследования выявили 11 наиболее значимых факторных признаков, определяющих риск развития послеоперационных осложнений, и 7 признаков, определяющих риск послеоперационной летальности. На основании данных признаков была построена модель прогнозирования риска развития послеоперационных осложнений и риска послеоперационной летальности, которая с чувствительностью 68,2% (56,8 в отношении летальности) и специфичностью 67,7% (66% в отношении летальности) позволяет прогнозировать этот риск. По результатам данной работы риск развития послеоперационных осложнений значительно выше при увеличении длительности операции на каждую дополнительную минуту ее проведения ($p<0,0001$). Риск смерти больного в течение 1 года и менее после выполнения операции выше при левосторонней гемиколэктомии, резекции попечерной ободочной кишки, субтотальной колонэктомии ($p=0,004$), чем при выполнении чрезбрюшин-

ной резекции прямой кишки (в качестве одного из примеров).

д-р Павленко А.Н. (Санкт-Петербург) с работой: «Результаты лечения больных раком прямой кишки после тазовых эвисцераций». Авторы данного исследования изучили результаты выполнения различных видов эвисцераций малого таза (тотальной, передней и задней) на примере ретроспективного анализа 218 больных раком прямой кишки. При анализе данной операции, учитывая локализацию опухоли, интраоперационные особенности и послеоперационные осложнения, исследователи сделали вывод, что ее выполнение в клиниках с достаточным опытом работы можно считать стандартным методом лечения пациентов с местно-распространенным раком органов малого таза.

Председатель сессии, научный сотрудник отделения колопроктологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, к.м.н. С.С. Гордеев отметил высокий уровень постерных докладов и представил свое видение на существующие проблемы, касающиеся хирургического лечения КРР.

Докладчиками сессии, посвященной вопросам онкогинекологии, стали:

д-р Пирогова М.С. (Москва) с работой: «Опыт химиоэмболизации маточных артерий при местно-распространенном раке шейки матки». Учитывая значимость ангиогенного фактора при больших объемах опухоли шейки матки, авторы данной работы выполнили химиоэмболизацию маточных артерий карбоплатином, как вариант неоадьювантной терапии местно-распространенного рака шейки матки (РШМ). По выводам, представленным исследователями, данная методика позволяет в короткие сроки с наименьшими осложнениями выполнить радикальное оперативное вмешательство при местно-распространенном РШМ, что является весьма интересным и перспективным направлением в фокусе последних интервенционных тенденций.

к.м.н. Меньшикова А.П. (Ростов-на-Дону) с работой: «Комплексная неоадьювантная полихимиотерапия в лечении больных раком шейки матки».

ки матки».

Современные возможности предоперационной химиотерапии больных РШМ позволяют не только снизить или нивелировать токсичность разных способов химиотерапии, но и многократно усилить ее действие за счет факторов, способствующих глубокому проникновению цитостатика в ткань опухоли, кумуляции в ней и пролонгированному воздействию. Данная работа привлекла свое внимание тем, что исследователи поставили целью изучить эффективность различных модификаций неоадьювантной химиотерапии у больных местно-распространенным РШМ. Все пациентки (n=36) были поделены на 2 группы. Первая из них – основная (n=19) – на фоне системной неоадьювантной полихимиотерапии ежедневно в течение 7 дней локально получала сонодинамическую терапию с использованием среднечастотного ультразвукового воздействия (частота 0,88 МГц, время экспозиции 15 минут). В качестве цитостатика применяли 5% гель 5-фторурацила 20 мг. Вторую группу – контрольную (n=17) – составили больные, получившие 2-3 курса неоадьювантной полихимиотерапии с перерывом в 21 день. Режимы химиотерапии были в обеих группах одинаковыми и зависели от гистологии: при плоскоклеточных карциномах использовались цисплатин и блеоцин, при аденокарциномах – цисплатин и гемцитабин. По результатам данного исследования непосредственный эффект неоадьювантной сонодинамической терапии по данным клиники, сонографическим показателям и степени морфологических изменений в первичной опухоли значительно превышал аналогичные показатели в контрольной группе.

д-р Базаева И.Я. (Москва) с работой: «Эффективность комбинации паклитаксела и цисплатина в химиолучевой терапии местно-распространенного рака шейки матки у молодых женщин».

Современные возможности терапии больных местно-распространенным РШМ широко известны. Тем не менее, результаты лечения мало удовлетворяют как врачей, так и пациентов и стимулируют все большее количество исследователей на применение все новых методик химиолучевой терапии. Не исключением явилась и данная работа, которая продемонстрировала интересный новый подход к лечению больных местно-распространенным РШМ с использованием новейших методик конкурентной лучевой терапии и комбинации цисплатина с последующей адьювантной химиотерапией. Несмотря на то, что результаты по выживаемости еще пока являются промежуточными, они уже достаточно высоки и позволяют исследователям с надеждой смотреть на преимущества данного подхода, который может оказаться перспективным и оправданным.

д-р Саевец В.В. (Челябинск) с работой: «Отдаленные результаты многокомпонентного лечения больных местно-распространенным раком шейки матки в зависимости от варианта гистологического строения опухоли».

К сожалению, неблагоприятной тенденцией последних лет является уменьшение удельного веса пациенток с плоскоклеточным РШМ и увеличение железистого и железисто-плоскоклеточного гистологических вариантов опухоли. В современной литературе до сих пор нет единого мнения о роли гистологической структуры опухоли при выборе метода лечения и оценке степени прогноза. Тем более актуальным стало проведение данной работы, целью которой было оптимизировать лечебную тактику и уточнить прогноз заболевания у больных местно-распространенным РШМ II-IIIA стадиями на основании изучения отдаленных результатов многокомпонентного лечения с учетом морфологического варианта опухоли. По результатам работы исследователи сделали вывод о том, что аденогенные формы РШМ должны рассматриваться как наиболее агрессивные опухоли с неблагоприятным прогнозом (оценка проходила при сравнении показателей 5-летней общей выживаемости и частоты отдаленного метастазирования).

Председатель сессии, старший научный сотрудник РОНЦ им. Н.Н. Блохина, д.м.н. С.В. Хохлова отметила неординарность представленных работ и поделилась своим опытом на представленные темы.



ST.GALLEN 2015: НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РАННЕГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В марте 2015 г. в г. Санкт Галлен, Швейцария, состоялась очередная международная конференция, на которой были рассмотрены важнейшие вопросы лечения операбельного рака молочной железы (РМЖ).

С лекцией, посвященной итогам данной конференции, выступил проф. Семиглазов В.Ф.

Как и на предыдущих конференциях, основными областями противоречий экспертовых мнений остались хирургическое лечение первичного очага и подмышечной области, лучевая терапия (частичное облучение молочной железы, облучение после мастэктомии, облучение регионарных лимфоузлов), патоморфологические показатели (Ki-67, ЭР, HER2neu, гистологическая степень злокачественности), генетическое профилирование (Oncotype DX, PAM50/ROR, MammaPrint/BleuPrint, EndoPredict, GGI), эндокринотерапия и химиотерапия у пременопаузальных пациентов (вид, длительность, роль продленной терапии тамоксифеном/ингибиторами ароматазы), послепроперационное лекарственное лечение (при гормонозависимом РМЖ – длительность, режим; при HER2-позитивном РМЖ – тип терапии, длительность, сочетание с антиHER2-терапией; при трижды негативном РМЖ – препараты платины, алкилирующие агенты, таксаны, роль BRCA-мутаций); неoadъювантное лечение (роль и режим в зависимости от биологического подтипа).

В этом году более 70% экспертов были

единодушны в своем мнении по тем или иным вопросам, касающимся лечения РМЖ.

По результатам конференции в отношении хирургического лечения было принято, что нет дополнительной пользы (снижения риска локального рецидива) от расширения краев резекции свыше, чем «отсутствие края» на инвазивной опухоли или на протоковой карциноме *in situ* (92% экспертов). Подмыщечную диссекцию можно избежать у пациентов с одним или двумя метастатическими лимфоузлами (при условии проведения послеоперационной лучевой терапии на аксилярную область).

Лучевая терапия должна быть стандартом после мастэктомии у пациентов с опухолью ≥ 5 см (90% экспертов), при N+ от 1 до 3 пораженных лимфоузлов при неблагоприятной морфологии (87% экспертов), при поражении сигнального лимфоузла при отказе от лимфодиссекции (70% экспертов).

Классификацию 2013 г., основанную на суррогатном определении биологических подтипов РМЖ, было предложено заменить на лечебно-профилактическую. В новой классификации также выделяют следующие клинические группы РМЖ: трижды-негативный, гормон-рецептор-негативный и HER2-позитивный, гормон-рецептор-позитивный и HER2-позитивный, гормон-рецептор-позитивный и HER2-негативный. Последний также подразделяют на люминальный А,

промежуточный и люминальный В. Значения ЭР между 1% и 9% считаются сомнительными. Только одна эндокринотерапия не может быть назначена больным с такими значениями рецепторов. Оценка Ki-67 должна быть интерпретирована с учетом местных лабораторных показателей (например, если в лаборатории среднее значение Ki-67 при гормон-рецептор-положительном РМЖ равняется 20%, значение в 30% и выше может считаться высоким, а 10% или менее – низким).

Что касается проведения неoadъювантной системной терапии, то возрастает поддержка проведения цитотоксической терапии у пациентов с II стадией с трижды-негативным РМЖ, а также комбинированной химиотерапии и антиHER2 терапии у пациентов с HER2-позитивным заболеванием (с двойной блокадой HER).

При рассмотрении вопроса эндокринотерапии: пациенты низкого

риска с высокой экспрессией гормональных рецепторов (люминальный А) могут быть адекватнолечены с помощью одной эндокринотерапии в соответствии с менопаузальным статусом (в основном тамоксифен). Пациентам высокого риска (1-3 N+, пременопауза, моложе 35 лет) показана овариальная супрессия и назначение экземестана. Пациентам в постменопаузе показано назначение ингибиторов ароматазы. Пациенты с крупными (T3) опухолями или с метастазами в 4 и более лимфоузлах, а также с высоким Ki-67, низким уровнем гормональных рецепторов, даже при благоприятных молекулярных мультипарметрических оценках, могут иметь достаточно высокий



ПРОФИЛАКТИКА И СКРИНИНГ В ОНКОЛОГИИ

Одним из наиболее посещаемых мероприятий третьего дня конгресса стала сессия, посвященная вопросам скрининга злокачественных новообразований. К сожалению, в России программы скрининга реализуются лишь в некоторых регионах и в неполном объеме. Скрининг может снизить риск смерти от 15% до 30% в зависимости от региона и типа злокачественного новообразования. Программы скрининга в различных странах отличаются. Диспансеризация не может заменить скрининг,

для которого требуется специальное планирование, финансирование, проведения, оборудование и мониторирование, – заключили участники сессии. Законодательная база в России позволяет организовывать программы ранней диагностики.

В сессии принял участие доктор Otis Brawley, который входит в директорат Американского противоракового общества (American Cancer Society) и является ведущим специалистом в мире по программам скрининга.

СЕССИЯ АССОЦИАЦИИ ПАЦИЕНТОВ «ЗДРАВСТВУЙ!»

В рамках онкологического конгресса впервые была проведена сессия пациентской организации «Здравствуй!», председателями которой стали руководитель данной организации Боровова И.В. и д.м.н. Семиглазова Т.Ю. Данное общество является ассоциацией онкологических пациентов, девизом которой являются слова «Здравствуй! Будем жить!».

Почему выбрано такое название – «Здравствуй!»?

- Здравствуй! – это и добroe приветствие при встрече
- Здравствуй! – это напутствие: «Будь здоровым!»
- Здравствуй! – это пожелание скройшего выздоровления тем, кто заболел
- Здравствуй! – это поддержка тех, кто испытывает отчаяние во время болезни

Целями данной ассоциации являются:

- Объединение пациентов под эгидой борьбы с раком
 - Оказание пациентам и их семьям всесторонней помощи
 - Информирование о диагностике, лечении, реабилитации
 - Создание условий для преодоления барьера страха перед заболеванием
 - Информирование о мировых достижениях и разработках в онкологии и смежных науках
 - Консолидация с общественностью в деле борьбы с заболеванием
 - Оптимизация процесса борьбы общества в целом с болезнью века – раком
- Ассоциация поставила перед собой следующие задачи:
- Создание базы пациентов и их семей для более быстрого информирования и своевременного оказания помощи

◦ Создание условий для оказания психологической помощи пациентам и их семьям

◦ Организация сбора средств для материальной поддержки пациентов

◦ Деятельность при оптимизации выбора лечебно-диагностических учреждений и реабилитационных центров

◦ Создание компьютерного ресурса по информированию пациентов

◦ Проведение мероприятий, направленных на привлечение внимания общественных и государственных структур к теме борьбы с раком

◦ Создание психотерапевтической службы, помогающей пациентам принять онкологическое заболевание как системное и стремиться к выздоровлению, к улучшению качества жизни

◦ Создание условий для паллиативного лечения и сопровождения онкопациентов

◦ Инициация специальных исследований и научного поиска в деле диагностики, лечения и реабилитации рака

В своей работе данная организация планирует взаимодействовать с органами законодательной и исполнительной власти, научными центрами, онкологическими учреждениями, смежными учреждениями, общественными организациями, средствами массовой информации, благотворительными фондами и благотворительными организациями.

Среди мероприятий ассоциации планируются маркетинговые и рекламные акции, фешн-шоу, пешеходные марафоны и пробеги, благотворительные аукционы, акции по сбору средств, проекты, организованные для локальной поддержки пациентов, образовательные проекты, выставки, фестивали, конкурсы, мастер-классы.

リスク рецидива заболевания, и для них оправдано проведение адъювантной химиотерапии.

Из мультигенных прогностических сигнатур (21 gene RS-Oncotype DX; 70 gene signature – Mamma Print; PAM 50; EPclin; IHC-4) 88,1% экспертов проголосовали за прогностическую значимость 21 gene RS сигнатур в предсказании чувствительности к химиотерапии (при ER+ РМЖ).

Глубокий разбор рекомендаций со-председателем д.м.н. Стениной М.Б. вкупе с неподдельным интересом участников сессии к данной патологии сделали ее одним из ярких научных событий сегодняшнего дня конгресса.



ЕЖЕГОДНОЕ ЗАСЕДАНИЕ ЧЛЕНОВ RUSSCO

В рамках конгресса было проведено очередное заседание членов RUSSCO, которое открыл приветственным словом председатель Общества, профессор Тюляндин С.А. В ходе заседания с докладами о различных достижениях тех или направлений деятельности организации выступили члены Правления RUSSCO.

С отчетом о деятельности RUSSCO в 2015 г. выступил директор Общества, д-р Тимофеев И.В. В этом году изменился статус – Общество стало Общероссийской общественной организацией «Российское общество клинической онкологии». В течение 5 лет существования Общества число региональных отделений выросло с 7 до 45, а количество членов в 2015 г. составило чуть менее 1200 человек. 200 членов вступили в RUSSCO на конгрессе, таким образом, число членов увеличилось до 1400.

В 2015 г. были проведены совместные мероприятия с такими профессиональными обществами, как ASCO, ESMO, ESTRO, ESGO, MASCC, ESO (впервые), Kidney Cancer Association (впервые). Количество тезисов, поданных на Российский онкологический конгресс, выросло со 139 в 2013 г. до 447 в 2015 г.

В этом же году председатель общества проф. Тюляндин С.А. вошел в рабочую группу по клиническим исследованиям ASCO (ICTW). В 2015 был проведен практический курс «Клинические исследования в онкологии» RUSSCO-Сколково-Первый МГМУ им. И.М. Сеченова и конкурс «Онкобиомед 2015».

В настоящее время 193 809 человек являются пользователями сайта RosOncoWeb со средним количеством посетителей в месяц – 20 000 человек. Пятая часть посетителей (21%) заходит на сайт напрямую. На данный момент сайт имеет крупнейший видеоархив, включающий 1000 видеозаписей различных выступлений, презентаций, лекций. 224 000 пользователей просмотрели видео. Это крупнейший в России видеоархив. На этом конгрессе также проводилась запись лекций, видео которых будет доступно в конце декабря. В этом году число вебинаров RUSSCO составило 6.

За год работы были подписаны Меморандум о сотрудничестве между RUSSCO и ESMO, а также договор о сотрудничестве с Фондом «Сколково». Состоялось сотрудничество с Российской обществом онкоурологов и Американским обществом клинической онкологии.

Программа молекулярно-генетической диагностики, возглавляемая проф. Имянитовым Е.Н., стала одним из самых успешных проектов RUSSCO. Состоялись заседания совместной рабочей группы по лекарственным препаратам RUSSCO и Ассоциации онкологов России, совместная сессия ESMO на конгрессе. Член правления RUSSCO, д.м.н. Болотина Л.В. принимала участие от RUSSCO в заседании по рассмотрению списков ЖНВЛП. Среди новых направлений и проектов 2015 г. стали создание Комитета молодых онкологов, совместный проект RUSSCO-AstraZeneca-Yandex (RAY) и сотрудничество с Ассоциацией

онкологических пациентов «Здравствуй!».

С основными достижениями программы молекулярно-генетической диагностики RUSSCO выступил проф. Имянитов Е.Н. В ходе своей презентации он отметил, что со временем создания программы (01.01.2012 г.) постепенно удалось включить в нее определение мутаций EGFR, KRAS, ALK и NRAS в 83 регионах России, 108 городах. Программа характеризуется централизованной регистрацией пациентов и оценкой динамики анализов. Одновременно с этим идет «разделение труда» по определению данных мутаций в лабораториях конкретных городов России. Приводя данные об объеме работы, он отметил, что в период с 01.01.2012 по 10.11.2015 гг. в общей сложности в лаборатории был отправлен 23 891 блок, из которых 15 135 (63,3%) по раку легкого и 8 756 (36,7%) – по кольоректальному раку. Из 14 168 блоков мутация EGFR была выявлена у 2 782 (19,6%) и не определена у 224 (1,58%) больных. Из 4 573 блоков мутация ALK была выявлена у 326 (7,1%) и не определена у 524 (11,4%) больных. Из 8 623 блоков мутация KRAS была выявлена у 3 298 (38,2%) и не определена у 98 (1,1%) больных. Из 2 632 блоков мутация NRAS была выявлена у 160 (5,9%) и не определена у 20 (0,7%) больных. По результатам работы данной программы молекулярно-генетической диагностики проф. Имянитов Е.Н. сделал выводы о проведении самого масштабного исследования мутаций EGFR в мире, высокой пригодности архивного материала для молекулярно-генетического анализа (более 98,3%), встречаемости частоты мутации EGFR у женщин действительно чаще, чем у мужчин, увеличении частоты мутаций EGFR с возрастом за счет точковой замены в кодоне 858 (в отличие от ALK).

С анонсом больших мероприятий Общества в 2016 г. выступил д.м.н. Носов Д.А. Основные циклы мероприятий Общества в будущем году будут направлены на такие проблемы современной онкологии, как рак молочной железы, рак легкого, меланома, рак предстательной железы, а также на иммуноонкологию и поддерживающую терапию. В Москве планируется проведение Большой конференции RUSSCO по раку молочной железы 4-5 февраля 2016 г., международной междисциплинарной конференции по раку легкого 25-26 февраля 2016 г., международной междисциплинарной конференции по раку яичников (при участии ASCO и ESGO) 25-26 марта 2016 г. Помимо этого, в апреле будущего года планируется проведение конференции RUSSCO «Опухоли ЖКТ – Кольоректальный рак» (Москва), в мае – Второй российской конференции по поддерживающей терапии в онкологии (Москва), в начале июля – конференции «Запад» (Светлогорск Калининградской области). Завершающим событием 2016 г. планируется стать проведение юбилейного XX Российского онкологического конгресса. Помимо вышеуказанных мероприятий планируется еще серия региональных конференций.



С результатами образовательной программы по поддерживающей терапии выступил к.м.н. Снеговой А.В. Данная программа была разработана в 2013 г. Ее основными проектами являются практические рекомендации по поддерживающей терапии (первый проект) и школы RUSSCO «Поддерживающая терапия в онкологии» (второй проект). В 2015 г. практические рекомендации включили в себя новые разделы, касающиеся радионуклидной терапии метастазов в кости, заместительной ферментной терапии, обезболивания, оценки качества жизни и слабости. Большинство разделов не изменилось с прошлого года (анемия, гепатотоксичность, Г-КСФ, дерматологические реакции, нутритивная поддержка, органная недостаточность, остеомодифицирующие агенты, вирусные гепатиты, анорексия-кахексия и тромбозы), а часть разделов претерпела изменения (тошнота и рвота, экстравазация, кардиоваскулярная токсичность). Рекомендации написаны совместно с дерматологами, кардиологами, гепатологами, гастроэнтерологами, реаниматологами, специалистами по паллиативной помощи. Интересно, что при интерактивном голосовании год назад на VIII Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии 35,7% аудитории ответили, что наиболее часто из рекомендаций по поддерживающей терапии в своей клинической практике они используют рекомендации RUSSCO (для сравнения, NCCN – 32,1%, ASCO – 17,9%, MASCC и ESMO – по 7,1%). Основной целью второго проекта является внедрение современных научных данных и практических рекомендаций по поддерживающей терапии в клиническую практику. За период с 2013 по 2015 гг. они охватили 14 городов России. Интересно, что результаты пре/пост-тестов разнятся значительно. Например, в 2015 г. знания, продемонстрированные тестируемыми по анемии, выросли с 19% (пре-тест) до 68% (пост-тест), а по Г-КСФ – с 6% до 50% соответственно. Серьезные проблемы выявлены в таких разделах поддерживающей терапии, как эритропоэтины (диагностика и мониторинг), гепатотоксичность

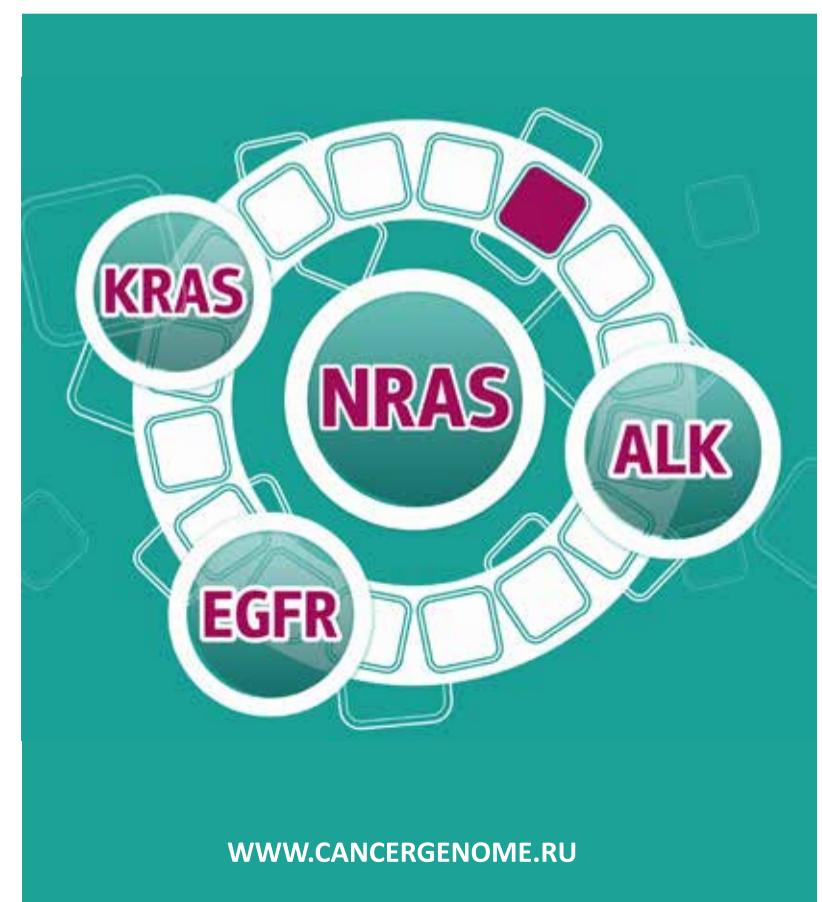
(мифо эссенциальных фосфолипидах), остеомодифицирующие агенты (диагностика и мониторинг), тошнота и рвота, Г-КСФ (не знают риски фебрильной нейтропении и виды профилактики), нутритивная поддержка (показания), таргетная токсичность (профилактика, редукция, отмена). В этом году в рамках данной программы были проведены 2 исследования: проспективная многоцентровая наблюдательная программа оценки популяции пациентов с хроническим заболеванием печени при лекарственно индуцированном повреждении печени вследствие химиотерапии, получающих Гептрал в РФ, и влияние препарата резорба на динамику маркера костной резорбции P1NP у больных с костными метастазами рака молочной железы. Создан проект индивидуализации поддерживающей терапии (коррекция анемии, нейтропении и назначение остеомодифицирующих агентов). При поддержке Ассоциации онкологов России и MASCC 14-15 мая этого года была проведена весенняя конференция RUSSCO по поддерживающей терапии в онкологии.

В завершение заседания Сергей Алексеевич обратился ко всем членам Общества и региональным отделениям с просьбой присыпать предложения и замечания по работе RUSSCO.

Члены Общества могут отправить свои предложения по электронному адресу office@russco.org.

Национальная программа Российского общества клинической онкологии

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



МОДИФИЦИРОВАННЫЙ РЕЖИМ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА: ЭФФЕКТИВЕН И МАЛОТОКСИЧЕН?

(результаты рандомизированного исследования 2 фазы)

Рак желудка остается одним из самых распространенных злокачественных новообразований в мире, характеризующихся высокими показателями заболеваемости и смертности. Ежегодно регистрируется около 1 млн. новых случаев и 730.000 смертей от данной патологии [1]. Несмотря на все возможности современной терапии, в том числе связанные с применением трастузумаба у больных с гиперэкспрессией HER2, продолжительность жизни больных метастатическим раком желудка составляет около 1 года [2, 3].

На основании исследования TAX-325, продемонстрировавшего большую эффективность комбинации DCF (доцетаксела, цисплатина и 5-фторурацила инфузционно) по сравнению с CF (цисплатина и 5-фторурацила), режим DCF в настоящее время является стандартом терапии первой линии у больных метастатической аденокарциномой желудка или гастроэзофагального перехода [4 - 6]. В то же время, токсичность данной комбинации ограничивает ее применение в рутинной клинической практике [7]. Нежелательные явления 3-4 степени, включая нейтропению (82%), фебрильную нейтропению (29%), стоматит (46%) и диарею (45%) развились у 69% пациентов [4].

Зная о подобной эффективности и токсичности режима, группа исследователей во главе с Manish

Shah, решила не "идти в гору", изучив очередную комбинацию общепринятых химиотерапевтических препаратов, а "обойти ее", изменив имеющийся режим DCF. В рандомизированном исследовании 2 фазы, выполненном ими, проведено сравнение комбинации модифицированного режима DCF (mDCF) и уже известной комбинации DCF в первой линии химиотерапии больных метастатическим раком желудка [8].

В исследование включались больные с морфологически подтвержденной местно-распространенной неоперабельной или метастатической аденокарциномой желудка или гастроэзофагального перехода, не получавшие ранее паллиативной химиотерапии (разрешалась адьювантная химиотерапия, которая закончилась не менее 6 месяцев тому назад). Пациенты были рандомизированы в две группы. Первая группа больных (n=54) получала mDCF (доцетаксел 40 мг/m² в/в кап 1 час в 1 день, лейковорин 400 мг/m² в/в кап 30 минут в 1 день, цисплатин 40 мг/m² в/в кап 30 минут во 2-й или 3-й день, 5-фторурацил 400 мг/m² в/в стр в 1 день и 5-фторурацил 2000 мг/m² в/в в виде непрерывной инфузии в течение 48 часов) каждые 6 недели. Вторая группа больных (n=31) получала DCF (доцетаксел 75 мг/m² в/в кап 1 час в 1 день, цисплатин 75 мг/m² в/в кап 1 час в 1 день и 5-фторурацил 750 мг/m² в/в в виде

непрерывной инфузии в течение 5 дней, с поддержкой неуластимом п/к x 1 раз в день на 8-10 дни или нейпогеном 300 мкг при весе ≤ 60 кг или 480 мкг при весе ≥ 60 кг x 1 раз в день п/к на 10-17 дни курса) каждые 3 недели. Лечение проводили до появления признаков прогрессирования заболевания, развития серьезной токсичности или при отказе пациента от лечения. Оценку лечения осуществлялась каждые 6 недель.

Основным критерием эффективности была оценка выживаемости без прогрессирования в течение 6 месяцев лечения.

С ноября 2006 г. по июнь 2010 г. в исследование было включено 85 больных (61 мужчина и 24 женщины), средний возраст которых составил 58 лет. У 57 больных была аденокарцинома желудка, у 28 – аденокарцинома гастроэзофагального перехода. При медиане наблюдения 19,5 месяцев выживаемость без прогрессирования в течение 6 месяцев лечения составила 63% (95% ДИ, 48%-75%) в группе mDCF и 53% (95% ДИ, 34%-69%) – в группе DCF. Медиана общей выживаемости была выше в группе больных, получавших mDCF (18,8 мес. против 12,6 мес. соответственно, p=0,007).

Частота нежелательных явлений 3-4 степени была достоверна ниже в группе mDCF (76% и 90% соответственно), включая негематологическую токсичность (46% и

74%). Частота гематологических осложнений была приблизительно равной и составила 59% для mDCF и 61% для DCF. С целью купирования нежелательных явлений в течение первых 3-х месяцев лечения госпитализировать пришлось 22% больных из группы mDCF и 52% – из группы DCF. Основными причинами госпитализации были фебрильная нейтропения (33% и 31% соответственно) и гастроинтестинальная токсичность (25% и 44% соответственно).

Таким образом, данное исследование продемонстрировало некоторое преимущество комбинации mDCF перед режимом DCF. Вполне возможно, что его результаты вновь оживят дискуссию о создании оптимальных по эффективности и токсичности режимов первой линии химиотерапии метастатического рака желудка, и инициируют проведение соответствующих рандомизированных исследований 3 фазы.

Литература

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. (2011) Global Cancer Statistics. CA Cancer J Clin 61:69–90.
2. Power DG, Kelsen DP, Shah MA (2010) Advanced gastric cancer: Slow but steady progress. Cancer Treat Rev 36:384–392.
3. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. (2010) Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of Her2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 376:687–697.
4. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. (2006) Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: A report of the V325 Study Group. J Clin Oncol 24:4991–4997.
5. Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. (2007) Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal cancer adenocarcinoma: The V-325 Study Group. J Clin Oncol 25:3205–3209.
6. Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. (2007) Quality of life with docetaxel plus cisplatin and fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil from a phase III trial for advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: The V-325 Study Group. J Clin Oncol 25:3210–3216.
7. Ilson DH (2007) Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil in gastric cancer: Does the punishment fit the crime? J Clin Oncol 25:3188–3190.
8. Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, et al. (2015) Randomized multicenter phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil (DCF) versus DCF plus growth factor support in patients with metastatic gastric adenocarcinoma: A Study of the US Gastric Cancer Consortium. J Clin Oncol; published online October 14. doi:10.1200/JCO.2015.60.7465.

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ЖЕЛУДКА: СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ НА ОСНОВЕ S-1

На сегодняшний день рак желудка (РЖ) занимает 5 место в мире в структуре онкологической заболеваемости и 3 место - в структуре смертности от всех злокачественных новообразований [1]. В то время как комбинации препаратов платины с включением фторпиримидинов давно являются стандартом первой линии терапии метастатического РЖ [2-4], продолжительность жизни больных данным заболеванием до сих пор не превышает 10 месяцев. Лишь у больных РЖ с гиперэкспрессией HER-2, встречаемой у 10-15% пациентов, добавление трастузумаба позволило увеличить продолжительность жизни более года [5]. А если добавить к подобной "эффективности" плохую переносимость пациентами данных препаратов, то картина получается совсем уж печальной. Тем не менее, исследователи не сидят сложа руки, и каждый день идет постоянный поиск, как новых препаратов, так и моди-

фикация уже существующих режимов для сокрушения этой, пока не подвластной для нас крепости. Все чаще сегодняшними фаворитами, стремительно идущими на приступ метастатического РЖ, называют такие пероральные фторпиримидины, как капецитабин и S-1 [4, 6, 7]. Эффективность лейковорина в комбинации с 5-фторурацилом давно доказана: он усиливает ингибицию тимидилатсинтетазы, которая требует присутствия восстановленных фолиевых кофакторов для образования прочного тройного комплекса с 5-фторурацилом. По результатам метаанализа, куда вошли данные более чем 3000 больных колоректальным раком (КРР), подобная комбинация значительно увеличивает как частоту объективного ответа (ЧОО), так и общую выживаемость (ОВ) пациентов [8]. В ряде ранее проведенных клинических исследований было показано, что пероральная комбинация

урацила/тегафура и лейковорина не уступает внутривенной (в/в) комбинации 5-фторурацила и лейковорина у больных метастатическим РЖ, проф. Hironaka S с соавторами решили изучить их, инициировав проведение в Японии многоцентрового рандомизированного исследования 2 фазы. Результаты данного исследования были опубликованы 27 ноября этого года в Lancet Oncology [16]. В исследовании, проведенном в 25 клиниках Японии, приняли участие больные с морфологически подтвержденным местно-распространенным неоперабельным или метастатическим РЖ, не получавшие ранее терапии по поводу метастатического процесса (разрешалось проведение адьювантной химиотерапии, которая закончилась не менее, чем за 6 месяцев до включения в исследование). Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в три группы. Первая группа (n=49) получала S-1 (40-60 мг 2 р/д таблетированно в течение 3-х недель) с цисплатином (60 мг/m² в/в кап в 8-й день, каждые 5 недель).

Выбор дозы S-1 зависел от площади поверхности тела пациента. У больных с площадью поверхности тела < 1,25 м² доза S-1 была 40 мг, в то время как при площади поверхности тела 1,25 м² – 1,5 м² и > 1,5 м² она составила 50 мг и 60 мг соответственно. Лечение продолжалось до появления признаков прогрессирования заболевания, развития непереносимой токсичности или отказа пациента от

комбинации с лейковорином (25 мг 2 р/д таблетированно), в течение недели каждые 2 недели. Вторая группа (n=47) получала S-1 (форма введения, дозы и режим первой группы) и оксалиплатином (85 мг/m² в/в кап в 1-й день), каждые 2 недели. Третья группа (n=49) получала S-1 (40-60 мг 2 р/д таблетированно в течение 3-х недель) с цисплатином (60 мг/m² в/в кап в 8-й день, каждые 5 недель). В исследовании, проведенном в 25 клиниках Японии, приняли участие больные с морфологически подтвержденным местно-распространенным неоперабельным или метастатическим РЖ, не получавшие ранее терапии по поводу метастатического процесса (разрешалось проведение адьювантной химиотерапии, которая закончилась не менее, чем за 6 месяцев до включения в исследование). Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в три группы. Первая группа (n=49) получала S-1 (40-60 мг 2 р/д таблетированно) в

участия в исследовании. Оценка эффективности лечения проводилась каждые 6 недель.

Главным критерием эффективности была ЧОО. Помимо этого, оценивались показатели ОВ, выживаемости без прогрессирования (ВБП), время до неудачи лечения (time to treatment failure, TTF), профиль безопасности препаратов.

С октября 2011 г. по декабрь 2012 г. в исследование было включено 145 пациентов. Медиана длительности терапии составила 121 день (40-207) в первой группе, 164 дня (81-261) и 128 дней (65-271) во второй и третьей группах соответственно. Оценить эффективность лечения удалось у 47 пациентов, получавших S-1 в комбинации с лейковорином; всех (47) пациентов, изначально вошедших во вторую группу; и 48 больных, получавших S-1 в комбинации с цисплатином. Объективный ответ был достигнут у 20 (43% [95% ДИ 28,3-57,8]) пациентов в первой группе, у 31 (66% [50,7-79,1]) пациента во второй группе и 22 (46% [31,4-60,8]) пациентов в третьей группе. При сравнении между первой и третьей группой $p=0,84$, между второй и третьей группой - $p=0,063$ и между второй и первой группой - $p=0,038$. Медиана ОВ составила 15,6 мес. (95% ДИ 10,4-19,3) в группе, получавшей S-1 с лейковорином; 18,4 мес. (14,5-22,8) и 12,6 мес. (10,1-16,7) во второй и тре-

тьей группах соответственно. Медиана ВБП составила 4,2 мес. (95% ДИ 4,1–5,7), 8,3 мес. (6,8–12,5) и 5,6 мес. (4,1–8,3) в первой, второй и третьей группах соответственно. Медиана времени до неудачи лечения составила 4,1 мес. (95% ДИ 2,9–4,4), 5,8 мес. (4,2–6,9) и 4,2 мес. (3,2–6,9) в первой, второй и третьей группах соответственно.

Среди нежелательных явлений 3-4 степени во всех изучаемых группах чаще всего встречалась нейтропения (3/48 [6%] пациента, получавших S-1 в комбинации с лейковорином, по сравнению с 12/47 [26%] пациентами, получавшими S-1 в комбинации с лейковорином и оксалиплатином, и 17/49 [35%] пациентами, получавшими S-1 в комбинации с цисплатином). Помимо нейтропении, наблюдалось снижение аппетита (6 [13%], 14 [30%], 12 [24%] больных соответственно), анемия (5 [10%], 7 [15%], 13 [27%] больных соответственно), и гипонатриемия (2 [4%], 2 [4%], 9 [18%] больных соответственно).

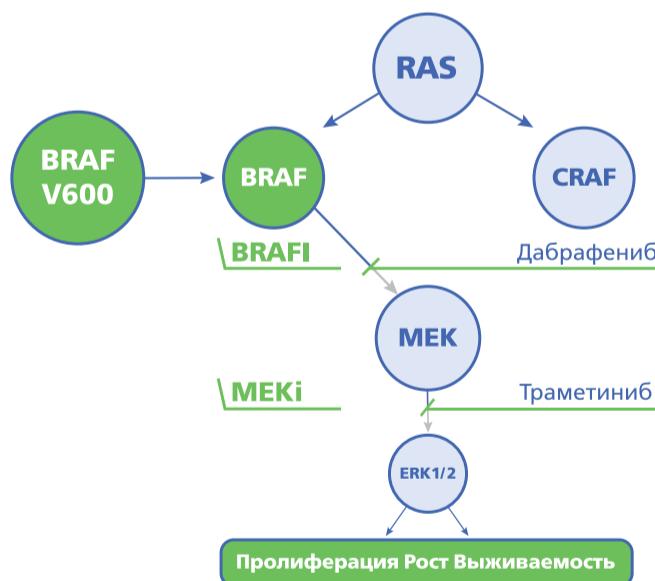
Таким образом, по результатам данного исследования, терапия больных метастатическим РЖ, получавших S-1 в комбинации с лейковорином и оксалиплатином (вторая группа), была не только эффективной, но и приемлемой по токсичности по сравнению с терапией в группах больных, получавших S-1 с лейковорином (первая группа) или S-1 с цисплатином (третья группа). Для под-

тверждения результатов своего исследования авторы планируют проведение подобного исследования 3 фазы, которое позволило бы проанализировать эффективность и токсичность S-1 в комбинации с лейковорином и оксалиплатином в сравнении с S-1 в комбинации с цисплатином у больных метастатическим РЖ.

Литература

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: cancer incidence and mortality worldwide <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> (accessed Aug 14, 2015).
 2. Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*, 9 (2008), pp. 215–221.
 3. Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol*, 26 (2015), pp. 141–148.
 4. Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol*, 20 (2009), pp. 666–673.
 5. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*, 10 (2009), pp. 1063–1069.
 6. Thirion P, Michiels S, Pignon JP, et al. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. *J Clin Oncol*, 22 (2004), pp. 3766–3775.
 7. Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, et al. Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 20 (2002), pp. 3605–3616.
 8. Carmichael J, Popiela T, Radstone D, et al. Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 20 (2002), pp. 3617–3627.
 9. Van Cutsem E, Findlay M, Osterwalder B, et al. Capecitabine, a 1-week rest period) in patients with untreated metastatic colorectal cancer in Japan and China. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 30 (suppl 4) (2012) abstr 2012.
 10. Yamazaki K, Kuwano H, Ojima H, et al. A randomized phase II study of combination therapy with S-1, oral leucovorin, and oxaliplatin (SOL) and mFOLFOX6 in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 75 (2015), pp. 569–577.
 11. Hyodo I, Nishina T, Boku N, et al. Phase I study of oral fluoropyrimidine S-1 plus oral leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*, 17 (suppl 9) (2006) abstr 2006.
 12. Hironaka S, Sugimoto N, Yamaguchi K, et al. S-1 plus leucovorin versus S-1 plus leucovorin and oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin in patients with advanced gastric cancer: a randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, (2015), published online November, 27. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00410-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00410-6).

Уже в России!



Тафинлар® и Мекинист® – комбинация BRAF и MEK, ингибиторов, новый стандарт 1-й линии терапии нерезектабельной и метастатической меланомы с мутацией BRAF V600⁹

- Двойная блокада патологического сигнального пути²⁻⁵;
 - Увеличивает ВБП в 1,5 раза по сравнению с монотерапией ингибиторами BRAF¹;
 - До 51% пациентов живут 2 года и более⁸;
 - Увеличивает частоту общего ответа до 64% по сравнению с 51% ответов на монотерапии^{1, 8};
 - Снижает частоту кожных осложнений, улучшает качество жизни в целом за счет уменьшения боли, слабости и бессонницы⁷

МЕКИНИСТ / MEKINIST®. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

1. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. New Engl J Med. 2015; V. 372, № 1. P. 30–39. 2. Nazarian R, et al. Nature. 2010. V. 468, № 7326. P. 973–979. 3. Johannessen C.M, et al. Nature. 2010. V. 468, № 7326. P. 902–903. 4. Villanueva J. Cancer Cell. 2010. V. 18, № 6. P. 683–695. 5. Wagle N, et al. J Clin Oncol. 2011. V. 29, № 22. P. 3985–3995. 6. Sabedra-Ortiz D, et al. Eur J Cancer. 2015. V. 51, № 7. P. 923–940. 7. Grabl J, et al. Lancet Oncol. 2015. V. 16, № 12. P. 1290–1299. 8. Leng G, Yu, et al. Lancet. 2015. V. 386, № 9993. P. 444–454. 9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/CPDB/>

Только для медицинских и фармацевтических работников! Для распространения в местах проведения медицинских и фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий!

АДЕНОКАРЦИНОМА ЧЕРВЕОБРАЗНОГО ОТРОСТКА: ВЗАИМОСВЯЗЬ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ОПУХОЛИ С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПРОВЕДЕНИЯ СИСТЕМНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Первичный рак червеобразного отростка (РЧО) остается одним из самых редких злокачественных заболеваний в мире. Его частота оценивается в сотых долях процента ко всем удаленным червеобразным отросткам, или в 0,5% ко всем формам рака толстой кишки. Чаще всего заболевание выявляется случайно во время аппендэктомии, выполненной по поводу острого или хронического аппендицита. При этом в 90% случаев обнаруживают карциноидную опухоль и значительно реже - аденокарциному, строение и свойства которой нередко совпадают с таковыми при аналогичном раке толстой кишки. Аденокарцинома быстро инфильтрирует серозную оболочку, часто дает лимфогенные и имплантаци-

онные метастазы в органы малого таза, и по своему течению и прогнозу относится к неблагоприятным формам опухолей, к которым применим комплексный подход. Помимо этого, аденокарцинома червеобразного отростка является гетерогенным заболеванием, характеризующимся степенью "ослизненности", дифференцировки и распространенности процесса. Зная о подобной гетерогенности, группа исследователей во главе с Elliot Asare решила проанализировать взаимосвязь гистологических особенностей аденокарциномы с эффективностью системной химиотерапии. В ретроспективном исследовании, проведенном ими, выполнен анализ 11.871 историй болезни пациентов, которым в пе-

риод с 1985 по 2006 гг. был диагностирован РЧО.

Более чем в половине случаев (50,3%;) встречался муцинозный вариант РЧО, в 40,5% - немуцинозный рак и в 9,2% - перстневидноклеточный рак.

Показатель 5-летней общей выживаемости (ОВ) больных 1-3 стадиями РЧО не зависел от гистологических особенностей аденокарциномы. В то время как при сравнении муцинозных и немуцинозных опухолей у больных 4 стадией заболевания оказалось, что медиана ОВ у больных, опухоль которых была высокодифференцированной, составила 6,4 и 2,3 года соответственно ($p<0,0001$). У больных, опухоли которых были низкодифференцированными, она

составила 1,5 года при муцинозном типе опухоли и 9,5 мес. – при немуцинозном ($p<0,0001$).

По данным многофакторного анализа проведение адьювантной химиотерапии больным с 1-3 стадиями заболевания позволило увеличить ОВ как в случае муцинозного ($HR=0,78$; 95% ДИ: [0,68-0,89]; $p=0,0002$), так и немуцинозного рака ($HR=0,83$; 95% ДИ: [0,74-0,94]; $p=0,002$). У пациентов с 4 стадией заболевания системная химиотерапия увеличивала ОВ только у больных с немуцинозным типом опухоли ($HR=0,72$; 95% ДИ: [0,64-0,82]; $p<0,0001$), тогда как при муцинозном типе значение имела степень дифференцировки опухоли. Так, например, в группе больных, получивших химиотерапию и имеющих муцинозный высокодифференцированный тип опухоли медиана ОВ составила 6,4 года, тогда как в группе больных с таким же типом опухоли, но не получивших химиотерапию, - 6,5 лет (статистически не значимо). В то время как в группе больных, опухоли которых были муцинозные, но низкодифференцированные медиана ОВ у пациентов, получивших/не получивших химиотерапию, составила 1,6 года и 1 год соответственно ($p=0,0007$).

Авторы исследования сделали вывод о том, что пациентам с 1-3 стадиями РЧО проведение адьювантной химиотерапии позволило значительно увеличить ОВ, независимо от гистологических особенностей аденокарциномы. Преимущество проведения химиотерапии у пациентов с 4 стадией заболевания зависело как от степени "ослизненности", так и от степени дифференцировки опухоли. По результатам данного исследования пациенты с высокодифференцированными муцинозными аденокарциномами червеобразного отростка не выигрывали от проведения индукционной химиотерапии..

Источник:

1. Asare EA, Compton CC, Hanna NN, et al. (2015) *The impact of stage, grade, and mucinous histology on the efficacy of systemic chemotherapy in adenocarcinomas of the appendix: Analysis of the National Cancer Data Base*. *Cancer*; *epub ahead of print Oct 27*. doi: 10.1002/cncr.29744.



МОСКВА
25-26 февраля
2016

Международная междисциплинарная конференция

РАК ЛЕГКОГО

место проведения:

Интерконтиненталь Москва Тверская
(InterContinental Moscow Tverskaya),
г. Москва, ул. Тверская, 22

rosoncownet.ru

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ ПАТОЛОГИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. РЕЗУЛЬТАТЫ РАСШИРЕННОГО СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

17 октября 2015 г. Сочи при поддержке компании Амджен и рабочей группы Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) по поддерживающей терапии в онкологии состоялся расширенный Совет экспертов «Актуальные вопросы терапии патологии костной ткани при раке молочной железы». Мероприятие было посвящено обсуждению актуальных вопросов терапии патологических изменений со стороны костной ткани при раке молочной железы. Основной темой для дискуссии стали результаты ретроспективного исследования по анализу распространенности и лечения метастазов в кости у больных раком молочной железы.

Преамбула

Рак молочной железы (РМЖ) лидирует в структуре заболеваемости и смертности среди всех злокачественных новообразований у женщин. Причиной патологических изменений в костях скелета при РМЖ является снижение минеральной плотности костной ткани на фоне «химической кастрации» больных и/или адъювантной терапии ингибиторами ароматазы, а также метастазы в кости скелета и их осложнения. Под костными осложнениями (КО) понимают: патологические переломы, болевой синдром, компрессию спинного мозга, а также необходимость проведения хирургических вмешательств, локальной или системной лучевой терапии по поводу метастазов в кости скелета.

Развитие КО не только сводит на нет все ранее достигнутые успехи комбинированного или комплексного лечения РМЖ, значительно ухудшая качество жизни (КЖ) пациентов, но и приводит к существенным дополнительным экономическим затратам. Профилактика КО у больных РМЖ – важное направление поддерживающей терапии злокачественных опухолей, требующее мультидисциплинарного похода: слаженной работы химиотерапевтов, радиологов, хирургов и других ассоциированных

специалистов. Важным представляется оценка распространенности метастазов в кости, диагностика и лечение костных осложнений в условиях существующей клинической практики. С целью получения среза данных, демонстрирующих реальное положение вещей в рутинной клинической практике, Российской обществом клинической онкологии было инициировано ретроспективное исследование по анализу распространенности и лечения метастазов в кости у больных раком молочной железы.

Об исследовании

Целью исследования было получить данные о распространенности и методах профилактики и лечения костных осложнений метастазов в кости у пациентов диссеминированным РМЖ, проходивших лечение в различных специализированных онкологических учреждениях Российской Федерации за период с 2013 по 2015 гг. Ретроспективный характер исследования позволил оценить информацию, собранную на основании записей в медицинской документации. Исследование было неинтервенционным – отсутствовали факторы диагностического и лечебного вмешательства. Дополнительными целями и переменными интереса в исследовании было получение и последующая оценка демографических показателей, данных о характере и распространенности метастазов в костях, методике их выявления, сроках развития и способах коррекции болевого синдрома и др. В исследовании были получены сведения о методах лечения метастатического поражения костей, в частности, оценивался объем и качество лекарственной терапии остеомодифицирующими агентами (бисфосфонатной группой и/или деносумабом). Критериями включения пациенток:

- возраст старше 18 лет;
- метастатическое поражение скелета на фоне РМЖ (ретроспективные данные или данные, полученные на момент включения в исследование).

В исследовании принимали участие 7 центров из разных регионов Российской Федерации (Таблица 1).

Таблица 1. Исследовательские центры

Город	Главный исследователь	Учреждение
Москва	Семенов Н.Н.	ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России
Санкт-Петербург	Семиглазова Т.Ю.	ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
Самара	Королева И.А.	ГУЗ «Самарский Областной Клинический Онкологический Диспансер»
Энгельс	Бричкова О.Ю.	ГУЗ «Областной онкологический диспансер»
Саратов	Кедров Д.А.	ГУЗ «Областной онкологический диспансер №2»
Пенза	Гусева И.В.	ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»
Волгоград	Шевелева Л.П.	ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»

Таблица 2 - Состав экспертной группы

Председатель:	Горбунова Вера Андреевна	Д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина МЗ РФ, г. Москва
Со-председатели:	Гарин Август Михайлович	Д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения клинической фармакологии ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина МЗ РФ, г. Москва
	Манзюк Людмила Валентиновна	Д.м.н., профессор, руководитель отделения амбулаторной химиотерапии ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина МЗ РФ, г. Москва
Модератор:	Снеговой Антон Владимирович	К.м.н., старший научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина МЗ РФ, руководитель рабочей группы по поддерживающей терапии в онкологии Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), г. Москва
Эксперты:	Болотина Лариса Владимировна	Д.м.н., руководитель отделения химиотерапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, г. Москва
	Владимирова Любовь Юрьевна	Д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии Ростовского научно-исследовательского института онкологии, г. Ростов-на-Дону
	Копп Михаил Валериевич (заочно)	Д.м.н., профессор, руководитель отделения химиотерапии №1 СОКОД, Самара
	Королева Ирина Альбертовна (заочно)	Д.м.н., руководитель отделения химиотерапии №2 СОКОД, Самара
	Семиглазова Татьяна Юрьевна	Д.м.н., руководитель отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, доцент кафедры онкологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург
	Семенов Николай Николаевич	Д.м.н., руководитель отделения химиотерапии Городской клинической больницы №1 им. Н. И. Пирогова, г. Москва
	Стенина Марина Борисовна	Д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина МЗ РФ, г. Москва
	Тепляков Валерий Вячеславович	Д.м.н., профессор, заведующий отделением онкологической ортопедии комбинированных методов лечения ФГБУ «Российский научный центр рентгендиагностики» МЗ РФ, г. Москва
	Багрова Светлана Геннадьевна	К.м.н., научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина МЗ РФ, г. Москва

ца 1) Всего в исследование было включено 1398 больных раком молочной железы с метастазами в кости. Ретроспективная оценка распространенности метастазов в кости, осложнений, возникающих при развитии метастазов, а также объем помощи больным с этой патологией была представлена и обсуждены на расширенном Совете экспертов Российского общества клинической онкологии.

О расширенном Совете экспертов RUSSCO по РМЖ и патологии костной ткани

В мероприятии приняли участие 30 ведущих специалистов в области рака молочной железы из 14 городов Российской Федерации: Москва, Санкт-Петербург, Саратов, Пенза, Волгоград, Нальчик, Ханты-Мансийск, Липецк, Воронеж,

Нижневартовск, Ижевск, Ростов-на-Дону, Самара, Энгельс. Состав экспертной группы представлены в таблице 2.

Ключевым в повестке дня было обсуждение результатов ретроспективного исследования. Статистический анализ распространенности костных метастазов, диагностики и методов оказания медицинской помощи больным РМЖ с костными метастазами в Российской Федерации



Начало на стр. 12

ции был представлен Талибовым Олегом Букаровичем, директором по науке ООО «Лиганд Ресерч». Несмотря на то, что объем и качество медицинской помощи больным РМЖ с метастазами в костях в Российской Федерации оказывается в соответствии с существующими рекомендациями, предварительная оценка данных выявила ряд вопросов нуждающихся в мультидисциплинарном решении:

Несмотря на то, что объем и качество медицинской помощи больным РМЖ с метастазами в костях в Российской Федерации оказывается в соответствии с существующими рекомендациями, предварительная оценка данных выявила ряд вопросов нуждающихся в мультидисциплинарном решении:

- объем и качество хирургического лечения костных метастазов и их осложнений при РМЖ;
- эффективность лекарственной профилактики костных осложнений у больных с метастазами в кости остеомодифицирующими агентами;
- необходимость новых подходов для выбора антирезорбтивной терапии для отдельной группы пациентов, нуждающихся в высокоэффективном лечении деносумабом. Эти вопросы были вынесены на голосование в ходе экспертной дискуссии.

В рамках научной части мероприятия были рассмотрены современные хирургические подходы при костных осложнениях метастатического РМЖ, проведен обзор эффективности остеомодифицирующих агентов (ОМА), представлены международные и отечественные рекомендации по применению ОМА при РМЖ с патологией костной ткани, озвучены новые данные, касающиеся профилактики патологии костной ткани в адъювантной терапии РМЖ препаратом деносумаб.

Обсужден вопрос о применении калькулятора, разработанного рабочей группой Российского общества клинической онкологии, с целью индивидуализации в назначении ОМА.

Собственным опытом применения остеомодифицирующих агентов в клинической практике поделилась Феоктистова Полина Сергеевна, заведующая отделением химиотерапии Нижневартовского онкологического диспансера.

Вопросы для голосования

На панельной дискуссии вопросы для обсуждения и голосования были разделены на 4 категории:

- 1) доступность хирургического лечения для больных РМЖ с метастазами в кости в регионах с численностью населения менее 1 млн;

- 2) качество, объем и своевременность проводимой антирезорбтивной терапии у больных РМЖ с метастазами в кости;

- 3) критерии отбора больных РМЖ с метастазами в кости, нуждающихся в высокоэффективной терапии ингибитором RANK-лиганды, препаратом деносумаб;

- 4) проблема лечения и профилактики остеопороза и патологических переломов в адъювантной терапии РМЖ.



Результаты дискуссии и голосования

Часть 1. Хирургическое лечение осложнений костных метастазов

По мнению экспертов, потребность в хирургических вмешательствах составляет 10-15%. Не все пациенты на региональном уровне в городах с численностью населения менее 1 млн. человек получают своевременное хирургическое лечение в полном объеме.

Необходимо использовать квоты на высокотехнологичную медицинскую помощь и наладить междисциплинарное взаимодействие между химиотерапевтом, лучевым терапевтом, хирургом, травматологом-ортопедом. Малоинвазивные операции могут быть выполнены на региональном уровне силами ортопедической службы. В тяжелых случаях, учитывая массивность поражения, тяжесть и локализацию метастазов, требуется направление пациента на операцию в федеральные учреждения.

При жизнеугрожающих осложнениях предпочтительна операция, бессимптомные осложнения подлежат лучевой или радионуклидной терапии.

Часть 2. Лекарственная профилактика костных осложнений у больных с метастазами в кости посредством остеомодифицирующих агентов (ОМА): ингибитора RANKL - деносумаба и бисфосфонатов

Остеосцинтиграфия является скрининговым методом диагностики метастазов в кости. Все очаги накопления радиофармпрепарата подлежат дальнейшему обследованию с помощью рентгенографии и уточняющих методик, в данном случае, магнитно-резонансной терапии (МРТ) и компьютерной томографии (КТ). Назначать ОМА только на основании накопления радиофармпрепарата по данным остеосцинтиграфии без дополнения неприемлемо.

Терапию ОМА у больных РМЖ необходимо назначать незамедлительно, независимо от симптомов, с момента диагностики метастазов в кости. По мнению экспертов бисфосфонатная группа с преимущественно внутривенным путем введения используется в достаточном объеме. Применение ингибитора RANK лиганды – деносумаба ограничено наличием препарата.

Максимальная продолжительность назначения ОМА по-прежнему остается дискуссионным вопросом. При определении длительности терапии ОМА необходимо учитывать риск развития осложнений и клиническую симптоматику метастазов в кости. Опыт применения и данные регистрационных исследований с антирезорбтивными агентами свидетельствуют о безопасной переносимости ОМА при продолжительности лечения и профилактике остеопороза и патологических переломов в адъювантной терапии РМЖ с целью повышения качества оказания медицинской помощи и создания клинических рекомендаций по данной проблеме.

1 года. Нет однозначных данных о том, что у стабильных пациентов клиническая ситуация на фоне интермиттирующей терапии ОМА не ухудшится. Лечение ОМА следует продолжать до непереносимой токсичности или значимого ухудшения состояния больного, обусловленного прогрессированием процесса.

Бисфосфонатную группу целесообразнее назначать больным люмональным подтипов РМЖ с изолированными метастазами в кости без висцерального криза. Быстро прогрессирующем пациентам с нарушением функции почек в первую очередь следует рассмотреть назначение деносумаба.

С целью отбора пациента на терапию бисфосфонатной группой или деносумабом целесообразно пользоваться калькулятором, разработанным Рабочей группой по поддерживающей терапии Российской общества клинической онкологии (RUSSCO).

Часть 3. Профиль пациента с РМЖ и метастазами в кости, нуждающихся в первую очередь в терапии ингибитором RANK-лиганды, препаратом деносумаб

Несмотря на полноту мероприятий по профилактике осложнений костных метастазов, часть пациентов продолжает нуждаться в высокотехнологичном лечении. Деносумаб в силу цены и доступности не назначается широко, поэтому требуется выделить критерии для отбора пациентов на терапию деносумабом.

Результаты голосования показали, что все эксперты учитывают в клинической практике данные рандомизированных исследований 3 фазы о статистически значимом преимуществе деносумаба над золедроновой кислотой (ЗК) в отношении предотвращения первого и последующих костных осложнений, снижения частоты костных осложнений и отсрочки времени до усиления болевого синдрома у пациентов с РМЖ и метастазами в кости. При отборе пациентов на терапию деносумабом большинство экспертов учитывают выраженную болевого синдрома, массивность поражения скелета, количество анатомических зон поражения (>2 зон), локализацию метастазов в позвоночнике и костях таза. Половина экспертов назначают деносумаб пациентам с угрозой патологического перелома. Учитывается также под кожный путь введения препарата. Эксперты сошлись во мнении, что наличие гиперкальциемии (редко), состояние почечной функции и планируемые оперативные вмешательства не влияют на отбор пациента на терапию деносумабом.

Пациенты, ранее получавшие препараты бисфосфонатной группы, могут быть переведены на терапию деносумабом при нарушениях функции почек и при прогрессировании (возникновение новых множественных костных осложнений, усугубление болевого синдрома и др.).

К больным РМЖ с метастазами в кости кому в первую очередь необходимо назначение деносумаба с целью профилактики костных осложнений следует отнести:

- 1) молодых пациентов с формально благоприятным течением болезни и прогнозом продолжительности жизни, требующие максимально активной терапии, направленной на получение быстрого ответа;
- 2) пациентов в менопаузе, получающих ингибиторы ароматазы, и с угрозой патологического перелома;
- 3) пациентов с нарушением функции почек;

- 4) быстро прогрессирующих больных HER2-позитивным РМЖ, трудно поддающихся терапии, и нуждающихся в лучшем препарате с целью максимальной продолжительности лечения.

При отборе больных РМЖ с метастазами в кости на терапию деносумабом следует учитывать:

- 1) множественные очаги поражения;
- 2) локализацию метастазов в позвоночнике, несущих кости - костях таза, бедренных костях;
- 3) жизнеугрожающий характер метастазов (угроза патологического перелома, компрессии спинного мозга);
- 4) под кожный путь введения препарата при отсутствии венозного доступа;
- 5) влияние препарата на отсрочку болевого синдрома.

Часть 4. Лечение и профилактика остеопороза и патологических переломов в адъювантной терапии РМЖ

Профилактикой остеопороза занимаются 50% проголосовавших экспертов. В качестве лекарственной профилактики применяются препараты бисфосфонатной группы, препараты кальция в дозе 1200-1400 мг в сутки и витамина D3 в суточной дозе 400-800 МЕ. Поскольку терапия ингибиторами ароматазы проводится, как правило, вне стационара, то амбулаторным пациентам профилактика остеопороза практически не проводится. В некоторых региональных центрах препараты для профилактики и лечения остеопороза назначаются ассоциированными специалистами из центра остеопороза (эндокринологами-остеопорологами).

При этом большинство экспертов считают необходимым применение деносумаба дозе 60 мг п/к 1 раз в 6 месяцев с целью лечения потери костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу РМЖ, но имеют ограничения, связанные с доступностью препарата, а также отсутствием междисциплинарного подхода.

Результаты исследования ABCSG-18 [GnantM.et.al.Lancet 2015;386:433–43] продемонстрировали достоверное преимущество деносумаба в дозе 60 мг п/к каждые 6 месяцев над плацебо в отношении снижения риска переломов у постменопаузальных пациенток с рецептор-позитивным РМЖ на ранних стадиях, получавших лечение ингибиторами ароматазы, независимо от исходного показателя минеральной плотности кости. Большинство экспертов считает целесообразным назначение деносумаба в дозе 60 мг п/к каждые 6 месяцев с целью снижения риска патологического перелома только пациентам с остеопенией.

Денситометрия является методом диагностики остеопении (разряжения костной ткани) и остеопороза. Необходимо мультидисциплинарное решение для пациентов РМЖ из группы риска и уточнение положений оденситометрии как скринингового метода в текущих клинических рекомендациях.

Подавляющее большинство экспертов проголосовало за консультацию ассоциированного остеопоролога перед принятием решения о целесообразности лекарственного лечения остеопороза и выборе препарата.

Заключение

Анализ состояния медицинской помощи пациентам с РМЖ и метастазами в кости в Российской Федерации по результатам ретроспективного исследования по оценке распространенности и методах лечения костных осложнений метастазов в кости будет опубликован и доступен для ознакомления в 2016.

С целью индивидуализации терапии ОМА у больных РМЖ с метастазами в кости целесообразно использовать калькулятор, разработанный рабочей группой по поддерживающей терапии Российской общества клинической онкологии.

Панельная дискуссия экспертов выявила проблемные вопросы, касающиеся адъювантной терапии РМЖ в отношении профилактики и лечения остеопороза, такие как:

- неосведомленность первичного онкологического звена о методах диагностики, профилактики и лечения остеопороза;
- доступность денситометрии – метода диагностики остеопении (снижения минеральной плотности костной ткани) и остеопороза;
- отсутствие междисциплинарного взаимодействия между онкологами и специалистами в области остеопороза (остеопорологами);
- нет ясности в отношении определения факторов риска остеопороза и патологических переломов;
- не стандартизированы подходы к назначению лекарственной терапии пациентам с остеопорозом (какой специалист должен назначать ОМА, когда, продолжительность лечения и пр.)

Было принято решение о проведении отдельного открытого экспертного совещания Российского общества клинической онкологии с привлечением специалистов из центров, занимающихся проблемой остеопороза (эндокринологов-остеопорологов), посвященное профилактике и лечению остеопороза в адъювантной терапии РМЖ с целью повышения качества оказания медицинской помощи и создания клинических рекомендаций по данной проблеме.

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ, ИНДУЦИРОВАННАЯ ХИМИОТЕРАПИЕЙ

Периферическая нейропатия является одним из специфических осложнений противоопухолевой химиотерапии. В зависимости от степени своей тяжести она может не только ограничивать дозу цитостатиков, но и значительно снижать качество жизни пациентов. Несмотря на то, что данная проблема хорошо известна, и, казалось бы, многое, что изучено по диагностике, профилактике и лечению нейротоксичности, число исследований, посвященных этому осложнению, говорит обратное. К сожалению, проблема периферической нейропатии, индуцированной цитостатиками, до сих пор остается актуальной.

В октябре и ноябре 2015 г. в *Journal of Clinical Oncology* были опубликованы результаты двух, проведенных независимо друг от друга, исследований, касающихся данной патологии.

Инициацией проведения первого исследования послужили общизвестные данные о нейропатии, индуцированной оксалиплатином. С одной стороны, это чаще всего острая нейропатия, характеризующаяся дистальными или периферическими парестезиями/дизестезиями, развивающаяся во время или сразу после окончания инфузии оксалиплатина и проходящая в течение нескольких дней. С другой стороны, - это развивающаяся у многих пациентов хроническая сенсорная нейротоксичность, существенно влияющая на качество их жизни [1-4]. Тем не менее, более глубокое понимание клинических проявлений токсичности может помочь как врачам, так и пациентам в выборе эффективной стратегии защиты против данного нежелательного явления.

При проведении своего исследования Pachman DR с соавторами поставили перед собой ряд вопросов. Например, насколько значимы все четыре компонента острой нейропатии, индуцированной оксалиплатином, (повышенная чувствительность при контакте с холодными предметами, дискомфорт при приеме холодных продуктов, дискомфорт в горле и мышечные судороги), и как все эти симптомы коррелируют друг с другом? Всегда ли симптомы острой нейропатии полностью обратимы? Является ли степень тяжести нейропатии на 2-м и последующих курсах химиотерапии такой же, как и на 1-м? Являются ли частота и тяжесть острой нейропатии, возникшей после первого введения оксалиплатина, предикторами частоты и тяжести проявлений острой нейропатии на последующих курсах? Помимо этого, авторами исследования были поставлены вопросы, касающиеся хронической периферической нейропатии. Насколько часто встречаются и какую степень выраженности имеют отсроченное онемение, покалывание и болевой синдром, и как они коррелируют друг с другом? Где наиболее всего выражены проявления нейротоксичности, индуцированной оксалиплатином, – в верхних или нижних конечностях? Существует ли взаимосвязь между острой и хронической нейропатией, как говорилось в ряде ранее прове-

денных исследований [5-7]? Ответы на все эти вопросы исследователи попытались получить при анализе данных пациентов, принявших участие в плацебо-контролируемом, двойном слепом исследовании 3 фазы (North Central Cancer Treatment Group trial N08CB), целью которого было изучить, насколько внутривенные (v/v) введения кальция и магния (CaMg) смогут предотвратить развитие нейропатии, индуцированной оксалиплатином [8]. В исследовании приняло участие 346 больных раком толстой кишки, которым после хирургического лечения было проведено 12 курсов химиотерапии FOLFOX в 2-х недельном режиме. Пациенты были рандомизированы в 3 группы (приблизительно по 115 человек в каждой группе): группа v/v введения CaMg до и после FOLFOX; группа v/v введение плацебо до и после FOLFOX; группа v/v введение CaMg до и v/v введение плацебо после FOLFOX.

В исследовании не участвовали пациенты с уже имеющимися симптомами периферической нейропатии, наследственной нейропатией или уже получавшими химиотерапевтическое лечение с включением препаратов платины, taxanes или винкаалкалойдов.

Для оценки острой нейропатии, индуцированной оксалиплатином, пациенты заполняли опросник в день проведения каждого курса FOLFOX и в последующие 5 дней после курса. Вопросы касались чувствительности при контакте с холодными предметами, дискомфорта при приеме холодных продуктов, дискомфорта в горле и мышечных судорог. Каждый пункт опросника оценивался от 0 (жалоб нет) до 10 (выраженные жалобы) баллов [9-12]. Хроническая периферическая нейропатия оценивалась в начале каждого курса FOLFOX (включая 1-й курс), а затем в последующие 1, 3, 6, 12 и 18 месяцы после последнего дня проведения химиотерапии по схеме FOLFOX. Для оценки степени выраженности периферической нейропатии, индуцированной химиотерапией, исследователи использовали валидированный опросник EORTC QLQ-CIPN20, имеющий подшкалы для характеристики сенсорной, моторной и вегетативной нейротоксичности.

По результатам исследования North Central Cancer Treatment Group trial N08CB v/v введения CaMg не предотвращают развитие периферической нейропатии [8]. Тем не менее, те или иные особенности острой и хронической нейропатии были подробно проанализированы у 346 больных, принявших участие в том исследовании, и опубликованы Pachman DR с соавторами [13].

Острая нейропатия, индуцированная оксалиплатином

Из 346 пациентов, заполнивших опросники, 308 (89%) испытывали по меньшей мере один симптом острой периферической нейропатии уже на 1-м курсе FOLFOX. Из них равное (71%) количество пациентов жаловалось на чувствительность при контакте с холодными

предметами и дискомфортом при приеме холодных продуктов. Дискомфорт в горле и мышечные судороги испытывали 63% и 42% пациентов соответственно. Лишь у 38 (11%) пациентов не было ни одного симптома острой периферической нейропатии на 1-м курсе химиотерапии, и у 3 (1%) пациентов не было проявлений острой периферической нейропатии на протяжении всех курсов FOLFOX. Интересно, что для самих пациентов чувствительность при контакте с холодными предметами и дискомфорт при приеме холодных продуктов являлись более серьезными проблемами, чем дискомфорт в горле и мышечные судороги.

По результатам данного исследования были выявлены некоторые новые признаки острой периферической нейропатии, индуцированной FOLFOX. Например, симптомы нейропатии развивались в течение дня после введения первой дозы оксалиплатина, а "пик" нейропатии приходился на 3-ий день курса. Несмотря на то, что потом симптомы постепенно регрессировали, у ряда больных они сохранялись к началу 2-го курса химиотерапии и являлись более выраженным, чем на 1-м курсе ($p<0,001$). Аналогичная ситуация с "пиком" нейропатии на 3-й день происходила и на 2-м курсе химиотерапии, и симптомы ее опять же не только не разрешались, но усугублялись к следующему курсу. С 3 по 12 курсы химиотерапии ситуация несколько менялась: "пик" повторялся, но при этом тяжесть нейропатии

($r=0,61$) и приемом холодной пищи и дискомфортом в горле ($r=0,69$). Подобные корреляции с другими симптомами не касались мышечных судорог. Степень выраженности нейропатии на 1-м курсе химиотерапии была предиктором ее выраженности на последующем курсе. Пациенты, испытавшие острую нейропатию, особенно ярко проявившуюся после первого введения оксалиплатина, имели большую вероятность приобрести хроническую нейропатию ($p<0,0001$).

Хроническая нейропатия, индуцированная оксалиплатином

При анализе хронической нейропатии, индуцированной FOLFOX, оказалось, что у большинства пациентов она была более сенсорной, чем моторной, и ее симптомы прогрессивно усугублялись с каждым последующим курсом химиотерапии ($p<0,001$). Из всех проявлений хронической нейротоксичности покалывание в кончиках пальцев было наиболее выражено (сравнение шло с онемением и болевым синдромом), $p<0,001$. Полученная информация подтвердила результаты ранее проведенных исследований [7, 14, 15, 16, 17].

Интересно, что во время проведения курсов химиотерапии сенсорная нейропатия была наиболее развита в верхних конечностях (кончики пальцев рук и сами руки), чем в нижних ($p<0,001$). Спустя 6 месяцев после завершения хими-

первых 3-х месяцев после завершения пациентами последнего курса химиотерапии. По истечении этих 3-х месяцев симптомы начали постепенно регрессировать.

Данный феномен, известный как "coasting" ("движение по инерции") известен при описании нейротоксичности, индуцированной цисплатином, и также упоминается в ряде исследований, посвященных оксалиплатину [18, 19]. Несмотря на то, что феномен был описан ранее, исследование, опубликованное Pachman DR с соавторами, является первым, предоставляющим детали о его временных рамках и клиническом течении.

Интересно, что феномен "движения по инерции" обычно не встречается у пациентов, получающих терапию паклитакселом. После прекращения терапии паклитакселом, нейропатия, как правило, постепенно регрессирует. Как бы то ни было, некоторые пациенты, получающие терапию паклитакселом и оксалиплатином, испытывают серьезные симптомы нейропатии годами.

Возможно, нам еще очень многое, что предстоит сделать, чтобы не только понять особенности нейропатии, индуцированной цитостатиками, но и уметь должным образом обеспечивать их профилактику и лечение. Тем не менее, нельзя недооценить тот вклад, который был внесен авторами данного исследования, проанализировавшими более глубоко одно из специфических осложнений противоопухолевой химиотерапии.

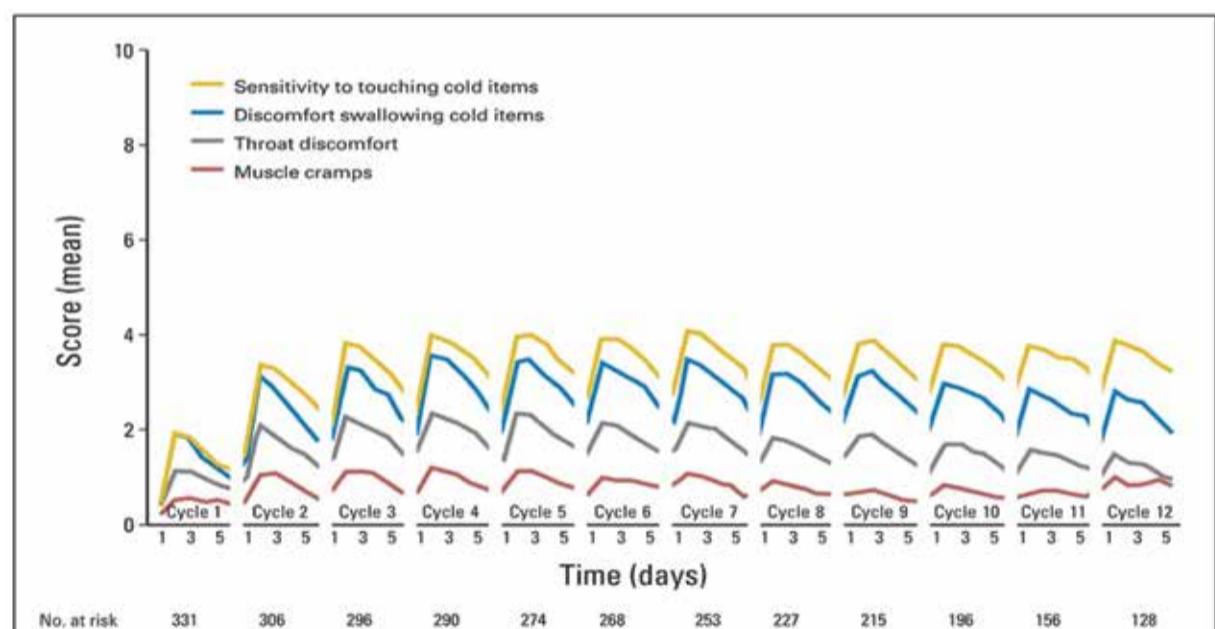


Рис. 1. Выраженность симптомов острой периферической нейропатии на протяжении 12 курсов химиотерапии по схеме FOLFOX [13]

не нарастала (рис. 1). То, что симптомы не разрешались, а наоборот усиливались с каждым последующим курсом идет в противоречие с ранними утверждениями о том, что симптомы острой нейропатии, индуцированной оксалиплатином, обратимы между курсами.

При анализе корреляции между различными симптомами острой периферической нейропатии оказалось, что существует умеренная взаимосвязь между чувствительностью при контакте с холодными предметами и приемом холодной пищи ($r=0,69$), чувствительностью при контакте с холодными предметами и дискомфортом в горле

терапии наступал обратный эффект – сенсорная нейропатия была более развита в нижних конечностях (кончики пальцев ног и сами ноги). Если сравнить, например, с хронической нейропатией, индуцированной паклитакселом, то там, напротив, нейротоксичность более выражена в нижних конечностях, причем как во время лечения, так и после его завершения. Подобный феномен ранее описывался в литературе, но, возможно, не так подробно [14, 16].

По результатам данного исследования большая часть симптомов периферической нейропатии ярче всего была представлена в течение

Литература

- Kidwell KM, Yothers G, Ganz PA, et al. (2012) Long-term neurotoxicity effects of oxaliplatin added to fluorouracil and leucovorin as adjuvant therapy for colon cancer: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trials C-07 and LTS-01. *Cancer* 118:5614–5622.
- Mols F, Beijers T, Lemmens V, et al. (2013) Chemotherapy-induced neuropathy and its association with quality of life among 2- to 11-year colorectal cancer survivors: Results from the population-based PROFILES registry. *J Clin Oncol* 31:2699–2707.
- Pietrangeli A, Leandri M, Terzoli E, et al. (2006) Persistence of high-dose oxaliplatin-

Начало на стр. 23

induced neuropathy at long-term follow-up. Eur Neurol 56:13–16.

4. Tofthagen C, Donovan KA, Morgan MA, et al. (2013) Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy's effects on health-related quality of life of colorectal cancer survivors. *Supp Care Cancer* 21:3307–3313.

5. Argyriou AA, Cavaletti G, Briani C, et al. (2013) Clinical pattern and associations of oxaliplatin acute neurotoxicity: A prospective study in 170 patients with colorectal cancer. *Cancer* 119:438–444.

6. Park SB, Goldstein D, Lin CS, et al. (2009) Acute abnormalities of sensory nerve function associated with oxaliplatin-induced neurotoxicity. *J Clin Oncol* 27:1243–1249.

7. Velasco R, Bruna J, Briani C, et al. (2014) Early predictors of oxaliplatin-induced cumulative neuropathy in colorectal cancer patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85:392–398.

8. Loprinzi CL, et al. (2014) Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of intravenous calcium and magnesium to prevent oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity, (N08CB/Alliance). *J Clin Oncol* 32:997–1005.

9. de Boer AG, van Lanschot JJ, Stalmeier PF, et al. (2004) Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Qual Life Res* 13:311–320.

10. Hauser K, Walsh D (2008) Visual analogue scales and assessment of quality of life in cancer. *J Support Oncol* 6:277–282.

11. Kindler CH, Harms C, Amsler F, et al. (2000) The visual analog scale allows effective measurement of preoperative anxiety and detection of patients' anesthetic concerns. *Anesth Analg* 90:706–712.

12. Locke DE, Decker PA, Sloan JA, et al. (2007) Validation of single-item linear analog scale assessment of quality of life in neuro-oncology patients. *J Pain Symptom Manage* 34:628–638.

13. Pachman DR, Qin R, Seisler DK, et al. (2015) Clinical Course of Oxaliplatin-Induced Neuropathy: Results From the Randomized Phase III Trial N08CB (Alliance). *J Clin Oncol* 33:3416–3422.

14. Land SR, Kopac JA, Cecchini RS, et al. (2007) Neurotoxicity from oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: NSABP C-07. *J Clin Oncol* 25:2205–2211.

15. Leonard GD, Wright MA, Quinn MG, et al. (2005) Survey of oxaliplatin-associated neurotoxicity using an interview-based questionnaire in patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 5:116.

16. Tofthagen C, McAllister RD, McMillan SC (2011) Peripheral neuropathy in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatin. *Clin J Oncol Nurs* 15:182–188.

17. Wolf SL, Barton DL, Qin R, et al. (2012) The relationship between numbness, tingling, and shooting/burning pain in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) as measured by the EORTC QLQ-CIPN20 instrument, N06CA. *Supp Care Cancer* 20:625–632.

18. Quasthoff S, Hartung HP (2002) Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Neurol* 249:9–17.

19. Choi J, Kong K, Mozaffar T, et al. (2006) Delayed oxaliplatin-associated neurotoxicity following adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *Anticancer Drugs* 17:103–105.

СУЩЕСТВУЕТ ЛИ «СТЕКЛЯННЫЙ ПОТОЛОК» В КАРЬЕРЕ ОНКОЛОГА?

«Стеклянный потолок» — термин американского менеджмента, введенный в начале 1980-х годов для описания невидимого барьера, ограничивающего продвижение женщины по служебной лестнице. Эта форма дискриминации описывается как «барьер настолько незаметный, что он прозрачен, но в то же время настолько основательный, что препятствует женщинам и представителям различных меньшинств продвигаться в управленческой иерархии» [1].

По данным, представленным на прошедшем недавно в Вене Европейском онкологическом конгрессе (ECC), число женщин, работающих онкологами в Европе, составляет 40% по отношению к числу мужчин [2]. Интересно, что количество женщин, занимающих лидирующие позиции в научной и практической онкологической деятельности, так же как и возглавляющих какие-либо профессиональные онкологические сообщества, значительно ниже.

На специальной сессии ECC Solange Peters, MD, PhD, профессор университета Лозанны (Швейцария), глава подразделения Европейского общества медицинских онкологов (ESMO Women for Oncology Task Force), созданного в 2013 г. с целью продвижения женщин-онкологов на лидерские позиции в онкологии, доложила о настоящем положении женщин-онкологов в Европе.

В конце 2014 г. членами ESMO были 38,6% женщин по сравнению с 2000 г., где их было всего 20,2% [3]. Подобный рост произошел в основном за счет женщин молодого возраста, которые на данный момент составляют около половины числа онкологов в возрасте до 40 лет (по сравнению с 31% в старшей возрастной группе). Исходя из этих данных, проф. S. Peters предположила, что через несколько лет женщины будут представлять подавляющее большинство членов ESMO. Несмотря на наметившийся тренд в увеличении числа женщин, вовлеченных в сферу онкологии, занятость ими лидирующих позиций возрастает не так стремительно. Результаты одного из исследований, доложенного в 2013 г., показали, что в большинстве случаев (57,6%) онкологические команды сформированы из женщин-онкологов, и лишь в трети случаев (31,6%) в них доминируют мужчины [4]. В то же время руководителями данных команд, как правило, являются мужчины (60,1% против 39,9% соответственно).

По результатам интернет-опроса европейских женщин-онкологов основными ограничителями профессионального развития и продвижения по служебной лестнице служат необходимость совмещать профессиональную деятельность и семейную жизнь (58,7% респонденток) и бытующее в обществе предубеждение о женщинах-руководителе. Наиболее гармоничной ролевой моделью сегодня остается мужчина-лидер и женщины, играющие роль членов команды (50,5% респонденток) [4]. Среди других факторов были названы предрассудки в отношении половой принадлежности (38,7%) и особенности организации проживания за рубежом при наличии исследовательской стипендии

(30,1%).

Опросник был разработан ESMO Women for Oncology Task Force. В 2014 г. ESMO учредило специальную премию (Women for Oncology Award), которой ежегодно награждают члена ESMO, внесшего вклад в развитие карьеры женщины в онкологии [5]. Первым лауреатом данной премии стала Enriqueta Felip, MD, PhD, медицинский онколог из Барселоны, Испания, за ее работу по привлечению внимания медицинской общественности к числу женщин, занимающих лидирующие позиции в онкологии [6].

Женщины — лидеры в Европе и США

Данные, представленные проф. S. Peters, показали, что соотношение женщин-онкологов, возглавляющих профессиональные онкологические сообщества или являющихся до-кладчиками на международных онкологических конгрессах в Европе и США отличаются [2]. В 2014 г. лишь каждый пятый доклад на ESMO был выполнен женщиной-онкологом. В то же время число женщин, выступивших с презентациями в 2014 г. на конгрессах Американского общества клинической онкологии (ASCO), Европейской ассоциации по изучению рака (EACR) и Американской ассоциации по изучению рака (AACR) составило 34%, 28% и 28% соответственно.

Интересно, что за последние 10 лет процент женщин, выступающих на европейских и американских конгрессах, не претерпел значительных изменений. Например, в 2004 г. на ESMO и Европейской онкологической организации (ECCO) выступило 22% женщин, тогда как на ASCO – 28%. Если глобальные изменения не произошли за прошедшие 10 лет, изменится ли данная ситуация в течение грядущего десятилетия? Проф. S. Peters подвергает большому сомнению подобную возможность. Число женщин-докладчиков, выступающих на национальных онкологических конгрессах в Европе (Испания, Италия, Германия, Австрия и Швейцария) составляет около 20–25% и также с течением времени не претерпевает кардинальных изменений.

Из существующих на сегодняшний день 9 международных онкологических обществ, лишь 2 (22,2%) возглавляют женщины. Это ASCO и ECCO. Из 15 европейских национальных онкологических обществ 3 (20%) возглавляют женщины. Исторически сложилось, что в данном аспекте Европа сильно отстает от США. За время своего существования пост президента ASCO женщина возглавляла 7 раз, AACR – 10 раз. Пост президента ECCO и ESMO воз-

главлялся одной и той же женщиной всего 1 раз - Martine Piccart, MD, PhD, которая была президентом ESMO в 2012–2013 годах и на данный момент является президентом ECCO. Подобная же тенденция между США и Европой наблюдается и в членах правления онкологических обществ (47% в AACR и 13% в ESMO). Аналогичная картина прослеживается и в Европейских национальных онкологических сообществах, начиная от 60% женщин в Венгрии (Венгерское общество медицинских онкологов) до абсолютной доминанты мужчин-онкологов в Швейцарии (Швейцарское общество медицинских онкологов) и Австрии (Австрийское общество гематологов и медицинских онкологов).

Равнение на американских коллег

Помимо европейских программ, которые уже существуют или планируются в ближайшем времени к разработке, проф. S. Peters предлагает европейским онкологическим обществам брать пример с таких организаций как ASCO [7, 8]. В США проблема «стеклянного потолка» привлекла внимание профессионального онкологического сообщества еще несколько лет назад. По аналогии с американскими коллегами, успешно справляющимися с данной проблемой, в Европе планируется внедрить специальные обучающие программы по тому, как успешно публиковаться и как эффективно представлять результаты своей профессиональной деятельности. Однако, со слов проф. S. Peters, мало не только перенять опыт США, но и «как можно быстрее и эффективнее воспроизвести его».

Действующий президент ASCO Julie M. Vose, MD, MBA, также не остается без участной к данному вопросу [9]. «Я должна была бы сказать, что нам следует проявлять беспристрастность к половому признаку», но «в настоящее время ASCO активно старается вовлечь женщин в свою деятельность». Проф. J.M. Vose также подчеркнула большое значение поддержки молодых женщин-онкологов, «для которых мы должны быть хорошими наставниками, т.к. пройдет время и они не только займут наши места, но и их деятельность будет определять наше будущее».

Сегодня из всех профессиональных онкологических сообществ США по числу женщин-лидеров первое место занимает AACR. Так, из 35000 членов AACR число женщин составляет 40%. Предпосылкой тому стала активно проводимая AACR политика по признанию научных достижений женщин в онкологии и поощрению их в карьерном росте и в исследовательской деятельности

[10].

Видя, насколько проблема «стеклянного потолка» актуальна в Европе и США, стоит задуматься, существует ли подобный феномен в России, и подлежит ли он подобному активному обсуждению и решению?

Литература

1. Электронный словарь “Управление персоналом”.
2. Piccart M, Peters S. ESMO Women for oncology. Program and abstracts of the 2015 European Cancer Congress; September 25-29, 2015; Vienna, Austria. Special session.
3. de Azambuja E, Ameye L, Paesmans M, et al. The landscape of medical oncology in Europe by 2020. *Ann Oncol*. 2014;25:525–528. Abstract.
4. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO Member Information: Statistics on ESMO Members by Gender. http://www.esmo.org/content/download/20624/342542/file/W4O_Stats_questionnaire_report.pdf Accessed October 23, 2015.
5. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO Press Release: ESMO Launches Women for Oncology Award. August 27, 2015. <http://www.esmo.org/Press-Office/Press-Releases/ESMO-Launches-Women-for-Oncology-Award> Accessed October 26, 2015.
6. Felip E. Women in academic oncology: an international perspective. Program and abstracts of the 2013 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; May 31-June 4, 2013; Chicago, Illinois. Oral presentation.
7. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO 2020 Vision: The Most Farsighted View in Oncology. Updated September 2015. <http://www.esmo.org/Access-Us/ESMO-2020-Vision> Accessed October 23, 2015.
8. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO 2014 Press Release: Significant Presence of Women in Oncology, But Still Under-representation in Leadership Positions, Greek Survey Shows. September 28, 2014. <http://www.esmo.org/Conferences/Past-Conferences/ESMO-2014-Congress/Press-Media/Significant-Presence-of-Women-in-Oncology-but-Still-Under-Representation-in-Leadership-Positions-Greek-Survey-Shows> Accessed October 23, 2015.
9. Vose J. Women leaders in oncology: pathway to the future. ASCO Connection. September 22, 2015. <https://connection.asco.org/commentary/women-leaders-oncology-pathway-future> Accessed October 23, 2015.
10. American Association for Cancer Research (AACR). Women in Cancer Research. http://www.aacr.org/Membership/Pages/Constituency%20Groups/women-in-cancer-research__1C81B.aspx#. Vh2PNtWLCS Accessed October 23, 2015.

ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА ЯВЛЯЕТСЯ ФАКТОРОМ ПРОГНОЗА ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

(по результатам анализа данных 21.149 пациентов, вошедших в базу ARCAD)

Рак толстой кишки (РТК) остается одним из самых распространенных злокачественных новообразований в мире, характеризующихся высокими показателями заболеваемости и смертности. Ежегодно регистрируется более 1.350.000 новых случаев колоректального рака (КРР) и около 700.000 смертей от данной патологии [1]. Одним из факторов риска развития КРР является повышенная масса тела [2]. Более того, на момент постановки диагноза индекс массы тела (ИМТ) является независимым прогностическим фактором у пациентов, имеющих раннюю стадию заболевания, т.е. тех больных, опухоли которых были удалены, и кто получал химиотерапию в послеоперационном периоде с адьювантной целью [3-6]. По результатам недавно выполненного исследования, проведенного с использованием данных 25.291 пациентов, вошедших в базу данных ACCENT (Adjuvant Colon Cancer End Points), больные со II или III стадией заболевания, имевшие дефицит или избыток массы тела, характеризовались более низкими показателями общей выживаемости (ОВ), выживаемости без прогрессирования (ВБП) и времени до развития рецидива (ВДР), по сравнению с теми же самыми больными, имевшими ИМТ в пределах средних значений [4]. Помимо этого, при сравнении между мужчинами и женщинами, оказалось, что именно пациенты мужского пола, обладавшие как высоким, так

и низким ИМТ, имеют более низкие показатели ОВ, ВБП и ВДР, чем женщины с аналогичным ИМТ. По результатам исследования показатель ИМТ не являлся предиктором ответа на адьювантную терапию, проводимую на основе 5-фторурацила. Несмотря на неопровергимые результаты исследований, свидетельствующих о том, что ИМТ является прогностическим фактором выживаемости больных, имеющих раннюю стадию КРР, его прогностическая значимость в отношении больных метастатическим КРР (мКРР) пока остается не ясной. Более того, до сих пор остается не понятным, является ли ИМТ предиктором степени выраженности ответа на стандартную химиотерапию или терапию таргетными препаратами в лечении мКРР. В обоих случаях механизмы взаимосвязи между избыточной массой тела и прогнозом заболевания, так же как и ответом на терапию, мало изучены. Проф. Simkens LH с соавторами проанализировали данные больных мКРР, участвовавших в исследованих CAIRO и CAIRO2, для поиска взаимосвязи между ИМТ и ОВ больных, получавших химиотерапию или таргетные препараты [7]. При анализе исследования CAIRO (n=796) оказалось, что высокий ИМТ коррелировал с более высокими показателями ОВ, тогда как в исследовании CAIRO2 (n=730) подобной корреляции выявлено не было. Были выдвинуты новые предположения о механизмах

взаимосвязи между ИМТ и клиническим исходом больных мКРР. Среди них, например, говорилось о потенциальной роли инсулинерезистентности, гиперинсулинемии, высокого уровня инсулиноподобного фактора роста, повышенного уровня стероидных и пептидных гормонов и маркеров воспаления [8]. В связи со всем выше перечисленным, не удивительно, что подобное отсутствие ясности инициирует проведение все большего числа исследований и сравнительных анализов. Результаты одного из подобных масштабных анализов, выполненных недавно Renfro LA и соавторами, были опубликованы в октябре в Journal of Clinical Oncology [9].

Целью проведения данного исследования явилось установить,

может ли ИМТ быть фактором прогноза ОВ и ВБП больных мКРР, а также может ли он быть предиктором ответа на проводимую терапию. Авторами работы были проанализированы данные 21.149 больных мКРР, принявших участие в последних 25 исследованиях по изучению различных режимов первой линии химиотерапии и таргетной терапии. Все исследования были занесены в базу данных ARCAD (Aide et Recherche en Cancérologie Digestive), в которой содержится информация более чем о 33.000 пациентах, участвовавших в 39 международных исследованиях первой и последующих линий терапии мКРР в период с 1997 г. до настояще-

го времени [10].

Основным критерием эффективности данного масштабного анализа была оценка ОВ, рассчитываемая от даты randomизации до даты смерти от любой причины, и ВБП, рассчитываемая от даты randomизации до даты прогрессирования заболевания. Для выявления значимых для выживаемости факторов прогноза использовали модель Cox.

Перечень исследований первой линии терапии мКРР, взятых для анализа, представлен в таблице 1.

Медиана ОВ составила 17,9 мес. (95% ДИ, 17,7 – 18,2 мес.), в то время как медиана ВБП была 8,8 мес. (95% ДИ, 8,02-8,18 мес.) Медиана времени наблюдения за оставшимися в живых больными составила 18,9 мес.

Среднее значение ИМТ у 21.149 пациентов, вошедших в анализ, составило 26,0 кг/м², медиана – 25,4 кг/м² (22,7 кг/м² – 28,6 кг/м²). Низкий ИМТ (< 18,5 кг/м²) был у 3,1% (656) больных, средний ИМТ (18,5 – 25 кг/м²)

- у 42,8% (9.052) человек. У 36,3% (7.677) пациентов ИМТ был высокий (25 – 30 кг/м²) и 17,8% (3.764) человек страдали ожирением - ИМТ ≥ 30 кг/м².

Чем ниже у пациента был ИМТ, тем хуже был его общесоматический статус (IMTPS0 = 26,4 кг/м²; IMTPS1 = 25,6 кг/м²; IMTPS2+ = 24,9 кг/м²; p < 0,001). У больных, получавших адьювантную химиотерапию, ИМТ был значительно выше по сравнению с больными, ее не получавшими (27,4 кг/м² и 25,6 кг/м²; p < 0,001 соответственно). Клинической зависимости между ИМТ и возрастом пациента, числом органов отдаленного метастазирования или преимущественным поражением тех или иных органов, а также локализацией опухоли или видом проводимой терапии выявлено не было.

По результатам проведенного анализа ИМТ являлся фактором прогноза как ОВ (p < 0,001), так и ВБП (p < 0,001), что означало, что у больных с низким ИМТ (18,5 кг/м²) риск прогрессирования заболевания (95% CI, 20% – 34%) и/или смерти (95% CI, 43% – 56%) был самым высоким по сравнению с остальными группами больных. Большой риск имели только пациенты с ИМТ < 18,5 кг/м². У тех больных, ИМТ которых был около 28 кг/м², риск снижался, а затем выходил на плато. Более того, низкий ИМТ коррелировал с более низкими показателями выживаемости у мужчин, чем у женщин, в то время как высокий ИМТ - с лучшими показателями ОВ для мужчин, чем для женщин (p < 0,001). Подобной зависимости между значением ИМТ и полом пациента в отношении ВБП выявлено не было. Помимо этого, ИМТ не был предиктором ответа на терапию.

Таким образом, по результатам данного анализа низкий ИМТ больных мКРР ассоциирован с высоким риском прогрессирования заболевания и смерти, в отличие от высокого/низкого ИМТ, играющего прогно-

стическую роль в адьювантной терапии больных КРР. Среди возможных объяснений подобной корреляции могут быть негативные последствия кахексии, которая встречается у половины больных КРР и в 20% случаев является причиной смерти онкологических больных [11]. Как бы то ни было, для подтверждения/опроверждения подобного объяснения или поиска нового требуется инициация дополнительных больших рандомизированных исследований или проведения масштабных ретроспективных анализов.

Литература

1. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012.
2. Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* (2007) 86:556–565.
3. Sinicrope FA, Foster NR, Sargent DJ, et al. Obesity as an independent prognostic variable in colon cancer survivors. *Clin Cancer Res* (2010) 16:1884–1893.
4. Sinicrope FA, Foster NR, Yothers G, et al. Body mass index at diagnosis and survival among colon cancer patients enrolled in clinical trials of adjuvant chemotherapy. *Cancer* (2013) 119:1528–1536.
5. Dignam JJ, Polite BN, Yothers G, et al. Body mass index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst* (2006) 15:1647–1654.
6. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Impact of body mass index and weight change after treatment on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: Findings from Cancer and Leukemia Group B 89803. *J Clin Oncol* (2008) 26:4109–4115.
7. Simkens LH, Koopman M, Mol L, et al. Influence of body mass index outcome in advanced colorectal cancer patients receiving chemotherapy with or without targeted therapy. *Eur J Cancer* (2011) 47:2560–2567.
8. Sandhu MS, Dunger DB, Giovannucci EL. Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* (2002) 94:972–980.
9. Renfro LA, Loupakis F, Adams RA, et al. Body mass index is prognostic in metastatic colorectal cancer: pooled analysis of patients from first-line clinical trials in the ARCAD database. *J Clin Oncol* (2015) published online before print October 26, 2015, doi:10.1200/JCO.2015.61.6441.
10. de Gramont A, Haller DG, Sargent DJ, et al. Toward efficient trials in colorectal cancer: The ARCAD clinical trials program. *J Clin Oncol* (2010) 28:527–530.
11. Argiles JM, Busquets S, Stemmler B, et al. Cancer cachexia: Understanding the molecular basis. *Nat Rev Cancer* (2014) 14:754–762.

Таблица 1. Исследования из базы данных ARCAD, вошедшие в анализ ИМТ.

Исследование	Годы проведения	Режимы первой линии терапии	Количество больных (n)
AGITG (MAX)	2005-2007	карецитабин или карецитабин + бевацизумаб или карецитабин + бевацизумаб + митомицин	463
AI022	2002-2004	5-фторурацил + оксалиплатин или CAPOX	459
AVF2107g	2000-2002	IFL или IFL + бевацизумаб	915
AVF2107g	2000-2002	5-фторурацил или 5-фторурацил + бевацизумаб	207
BICC-C	2003-2004	mIFL ± бевацизумаб или FOLFIRI ± бевацизумаб или capRI	532
C97-3	1997-1999	FOLFOX или FOLFIRI	219
CAIRO	2003-2004	карецитабин или capRI	767
CAIRO2	2005-2006	CAPOX + бевацизумаб или CAPOX + бевацизумаб + цетуксимаб	733
COIN	2005-2008	FOLFOX или FOLFOX + цетуксимаб или прерывистый FOLFOX	2.414
CRYSTAL	2004-2005	FOLFIRI + цетуксимаб или FOLFIRI	1.204
FIRE II (CIOX)	2004-2006	XELOX + цетуксимаб или capRI + цетуксимаб	177
FIRE III	2007-2012	FOLFIRI + бевацизумаб или FOLFIRI + цетуксимаб	585
FOCUS	2000-2003	5-фторурацил или 5-фторурацил + оксалиплатин или 5-фторурацил + иринотекан	2.085
FOCUS II	2004-2006	5-фторурацил или FOLFOX или карецитабин или CAPOX	381
GONO	2001-2005	FOLFOXIRI или FOLFIRI	239
HORIZON II	2006-2010	FOLFOX + CAPOX + цедириаби или FOLFOX + CAPOX	1.070
HORIZON III	2006-2009	FOLFOX + цедириаби или FOLFOX + бевацизумаб	1.596
MACRO	2006-2008	XELOX + бевацизумаб или бевацизумаб	475
NO16966	2004-2005	FOLFOX + CAPOX + бевацизумаб или FOLFOX + CAPOX	2.031
N9741	1999-2001	IFL или FOLFOX или иринотекан + оксалиплатин	1.340
OPTIMOX 2	2004-2006	mFOLFOX или mFOLFOX	200
OPUS	2005-2006	FOLFOX или FOLFOX + цетуксимаб	340
PACCE (C249)	2005-2006	химиотерапия + бевацизумаб или химиотерапия + бевацизумаб + панитумумаб	1.052
PRIME (C203)	2006-2008	FOLFOX или FOLFOX + панитумумаб	1.179
TRIBE	2008-2011	FOLFIRI + бевацизумаб или FOLFOXIRI + бевацизумаб	495
Общее число пациентов, вошедшее в анализ			21.149

Газета
Российского общества
клинической онкологии

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

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 12.2015 – тираж
4000 экз. Заказ 2500.

Распространяется
бесплатно.

При перепечатке материалов
необходимо получить
разрешение редакции.