

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

С. 2

ПЛЕНАРНОЕ
ЗАСЕДАНИЕ ASCO

С. 4

ФОКУС
НА РАК ЛЕГКОГО

С. 7

ОНКОУРОЛОГИЯ

С. 14

МЕТАСТАЗЫ
В ГОЛОВНОЙ МОЗГ

С. 15



RUSSCO

**РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ**

Официальная газета общества | Выпуск 8 • 2017

ОБРАЩЕНИЕ ПРЕДСЕДАТЕЛЯ К ЧЛЕНАМ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Глубокоуважаемые коллеги!

Авторитетное издание «Vademecum» опубликовало на прошлой неделе аналитический обзор о крупнейших получателях грантов от фармацевтической индустрии среди российских некоммерческих организаций и профессиональных сообществ. На первом месте находится Российское общество клинической онкологии (далее везде – Общество). Мы всегда догадывались, что являемся не только одним из самых крупных (зарегистрировано 2452 члена в 52 региональных организациях), но и самым активным профессиональным медицинским сообществом в Российской Федерации, чем не можем не гордиться. Вместе с тем, приведенные в отчете цифры, частично взятые из официального отчета Общества для Министерства юстиции, послужили поводом для некоторых наших коллег с неким подозрением обсуждать расходы Общества и возможные доходы ее руководителей. В связи с этим я счел необходимым выступить с разъяснениями.

Во-первых, Председатель Общества и члены правления не получают в Обществе заработной платы, но, как и другие члены Общества, могут получать гонорары за выступления с докладами и лекциями на мероприятиях Общества, написание статей для сайта и газеты Общества, организацию и проведение Российского онкологического конгресса, единственного приносящего прибыль Обществу мероприятия. Заработную плату в Обществе получает ее директор и 7 сотрудников офиса.

Во-вторых, в мире у наиболее авторитетных медицинских профессиональных сообществ, кроме спонсорской поддержки, в том числе и от фармпроизводителей, существенной статьей дохода являются членские взносы и регистрационные взносы на мероприятия. Так, ежегодный взнос члена ASCO составляет 600 USD, регистрация члена ASCO на ежегодном конгрессе еще 600 USD. Хочу напомнить, что единовременный членский взнос в наше Общество составляет 500 рублей, регистрация на все ме-

роприятия Общества, получение материалов и газеты являются для ее членов бесплатными. Правление Общества сознательно не вводит ежегодную плату за членство и платную регистрацию, зная о нелегких финансовых условиях, в которых трудятся многие наши коллеги в регионах. Общество не зарабатывало и не стремится зарабатывать на своих членах. В-третьих, в связи с большой спонсорской поддержкой фармацевтической индустрии может возникнуть предположение об ангажированности Общества и лоббировании интересов спонсоров. Надеюсь, что большинство из вас заметили, что при проведении всех мероприятий Общество стремится избегать ангажированности. Тот факт, что нашими партнерами являются все крупнейшие отечественные и иностранные фармпроизводители, интересы которых зачастую пересекаются, является лучшим доказательством отсутствия какой-либо ангажированности и свидетельствует скорее о высоком профессиональном уровне всех проектов и мероприятий Общества. Приоритетными для Общества являются интересы ее членов, развитие онкологической службы страны и эффективная помощь нашим пациентам.

В-четвертых, для того, чтобы оценить масштабы образовательной активности, рекомендую посетить сайт Общества www.rosoncweb.ru и его раздел «Мероприятия». Я насчитал в этом году 60 мероприятий в различных регионах страны, включая ежегодный Российский онкологический конгресс (4000 участников), национальные конференции «Рак молочной железы» (1500 участников), «Рак легкого» (300 участников), «Онкогинекология» (400 участников), «Иммуноонкология» (200 участников), «Меланома» (300 участников), «Опухоли ЖКТ» (300 участников), «Поддерживающая терапия» (200 участников), «Рак почки» (250 участников), «Запад-Восток» (500 участников). Все эти мероприятия проводятся на самых престижных площадках и являются бесплатными для участников. Каждое региональное отделе-

ние может в течение года организовать региональную конференцию на нужную для ее членов тему. Общество окажет финансовую поддержку такому мероприятию и организует приезд лекторов. Практически все наши мероприятия регистрируются в программе дополнительного последилового образования и позволяют участникам получать баллы для последующей аттестации.

В-пятых, мы заслуженно гордимся программой молекулярно-генетического тестирования, которую организовало и проводит Общество. Целью этой программы является обеспечение в любой точке нашей страны бесплатного молекулярно-генетического тестирования с целью определения оптимальной тактики лечения для конкретного пациента. В рамках этой программы на базе онкологических учреждений страны от Владивостока до Санкт-Петербурга работают 25 лабораторий, оснащенных необходимым оборудованием и расходными материалами, сотрудники которых прошли необходимое обучение. В рамках этой программы менее чем за 5 лет выполнены более 60000 тестов более чем у 50000 больных. В программе участвуют более 7000 наших коллег из 83 регионов нашей страны. В этом и последующих годах планируется расширение программы за счет включения в перечень выполняемых анализов новых мишеней и увеличения количества тестируемых пациентов. Для тех, кто интересуется программой, рекомендую посетить сайт www.cancergenome.ru.

В-шестых, важнейшим разделом работы Общества является создание и ежегодное обновление Практических рекомендаций по лекарственному лечению злокачественных опухолей и поддерживающей терапии. В написании рекомендаций участвуют сотни специалистов, представляющих крупнейшие федеральные центры и региональные учреждения нашей страны. Общество организует и проводит рабочие заседания экспертов, необходимые для обсуждения рекомендаций и нахождения консенсуса. Это требует не только скоорди-

нированной работы многих специалистов, но и серьезных финансовых затрат. Итогом этой сложной и кропотливой работы являются ежегодно обновляемые Рекомендации, которые распространяются среди членов Общества и служат ежедневным справочным руководством для большинства практикующих онкологов в нашей стране.

Это лишь основные направления работы Общества, со многими другими можно познакомиться на официальном сайте RosOncoWeb.

Правление Общества, понимая ответственность за расходы получаемых спонсорских взносов, с 2016 г. инициировало проведение ежегодных независимых аудитов финансовой деятельности. В 2017 г. в Обществе прошла камеральная проверка финансовой деятельности налоговой службой. Мы не имеем серьезных замечаний по поводу ведения хозяйственной деятельности, учету и расходову финансовых средств. Финансовые показатели работы Общества публикуются на сайте Министерства юстиции РФ. Ежегодно в рамках Российского онкологического конгресса проводится отчет председателя и директора Общества о проделанной работе. Общество является некоммерческой организацией и в своей работе не преследует коммерческую выгоду, в чем, я надеюсь, убедилось большинство наших членов.

В заключение я хотел бы поблагодарить всех членов Общества за поддержку и активное участие в работе. Благодаря вам за 6 лет, прошедших с момента создания организации, мы зарекомендовали себя активным высокопрофессиональным и высокоорганизованным сообществом. Наша работа высоко ценится профессионалами, о чем свидетельствует высокое место в рейтинге «Vademecum», которое вполне соответствует масштабам нашей деятельности.

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

**RUSSCO
В 2017 ГОДУ**

2.452

члена

60 мероприятий
21 член
 Правления
52 региональных
 отделения

6.000
 участников мероприятий

572.407
 уникальных посещений сайта
 RosOncoWeb за текущий год

5.000
 экземпляров Практических
 рекомендаций распространено

50.000
 пациентам бесплатно
 проведено тестирование
 в рамках Программы
 молекулярной диагностики

7.000
 врачей участвуют
 в Программе
 молекулярной
 диагностики

 Самый большой
 видео-архив лекций
 в онкологии:
636.106
 просмотров

ASCO 2017: ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ



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

В последние годы в онкогинекологии наблюдается затишье. Нет новых идей как можно улучшить имеющиеся лечебные подходы, а новые эффективные методы терапии, такие как иммуноонкология, пока не пришли в виде полномасштабных исследований в эту область. Вместе с тем, на прошедшем ежегодном съезде ASCO были озвучены результаты целого ряда исследований, которые позволяют оценить эффективность методик уже широко используемых в клинической практике сегодня.

Рак яичников

В исследовании LION предпринята попытка оценить целесообразность выполнения тазовой и параортальной забрюшинной лимфаденэктомии у больных III-IV стадий при достижении полной циторедукции. Проведенные исследования не дали утвердительного ответа на этот вопрос. Известно одно рандомизированное исследование, в котором больные III-IV стадий после выполнения первичной циторедукции в оптимальном объеме (размер резидуальной опухоли не более 1 см) рандомизировали в группу тазовой и параортальной лимфаденэктомии или в контрольную группу, пациентам которой удаляли только макроскопически увеличенные (более 1 см) лимфоузлы [1]. В дальнейшем всем больным проводили платиносодержащую химиотерапию. Было включено 427 больных, у трети из них была выполнена полная циторедукция, у остальных – оптимальная. Число удаленных лимфоузлов в группе лимфаденэктомии составило 51, частота обнаружения в них метастазов составила 70%. Выполнение систематической лимфаденэктомии достоверно увеличило время до прогрессирования (медиана с 22, 4 мес. до 29,4 мес.), но не повлияло на продолжительность жизни (медиана в контроле 56,3 мес. и 58,7 мес. в группе лимфаденэктомии). Выполнение лимфаденэктомии значительно увеличило продолжительность операции и объем кровопотери, но не привело к достоверному увеличению частоты послеоперационных осложнений. Авторы сделали вывод, что проведение платиносодержащей химиотерапии при развитии рецидива нивелирует выигрыш от выполнения тазовой и параортальной лимфодиссекции, полученный на первом этапе.

В исследовании LOIN решили сконцентрироваться на больных IIB-IV стадий, у которых выполнена полная циторедукция (нет макроскопических проявлений болезни) и у которых клинически и рентгенологически отсутствуют признаки метастазирования в тазовые и параортальные лимфоузлы [2]. В исследовании могли принять участие только опытные хирурги после оценки протоколов 12 циторедуктивных операций и соответствующих морфологических заключений. Выполнение лимфаденэктомии признавалось адекватным при удалении более 20 тазовых и более 10 параортальных лимфоузлов. Было рандомизировано 647 больных. В группе лимфаденэктомии среднее число удаленных лимфоузлов составило 57, частота обнаружения в них метастазов – 56%. Несмотря на высокую частоту метастазирования в лимфоузлы, выполнение лимфаденэктомии не привело к увеличению медианы времени до прогрессирования (медиана 25,5 мес. в обеих группах) и продолжительности жизни (медиана 65,5 мес. в группе лимфаденэктомии и 69,2 мес. в контроле). Выполнение лимфаденэктомии привело к увеличению продолжительности операции с 280 до 340 мин., объема кровопотери с 500 мл до 650 мл, частоты инфекционных осложнений, потребовавших назначения антибиотиков, с 18 до 25% и 60-дневной послеоперационной летальности с 0,9% до 3,1%. Примерно 80% больных в той и другой группах получили затем комбинацию производных платины и таксанов. Авторы пришли к выводу, что после достижения полной циторедукции дополнительное выполнение систематической лимфаденэктомии, несмотря на удаление субклинических метастазов у 56% больных, не улучшает отдаленных результатов лечения, но достоверно увеличивает частоту послеоперационных осложнений. Проведение платиносодержащей химиотерапии успешно элиминирует или контролирует микроскопические метастазы в забрюшинных лимфоузлах.

Другим хирургическим исследованием было исследование DESCTOPE III, оценившим целесообразность и возможность выполнения полной циторедукции при возникновении первого рецидива заболевания. Ретроспективные исследования показали, что отдельные больные выигрывают при таком подходе, особенно в случае полной циторедукции. Немецкая группа по онкогинекологии (AGO) проанализировало свой опыт хирургического лечения рецидива и выявила 3 предсказывающих полную циторедукцию фактора: платиночувствительный рецидив, полная первичная циторедукция и отсутствие асцита. Эти предсказывающие факторы были затем валидированы в проспективном исследовании DESKTOP II, в которое было включено 516 больных с первым рецидивом заболевания [3]. Из них у 261 (51%) пациентки имелись все три фактора, предсказывающих полную циторедукцию. Операция была выполнена у 129 больных, частота полной циторедукции составила 76%. Авторы сделали вывод о хорошей предсказывающей

способности трех вышеуказанных факторов.

В исследовании DESKTOP III, представленном на ASCO, больные с первым платиночувствительным рецидивом и наличием всех предсказывающих полную циторедукцию факторов AGO были рандомизированы в группу химиотерапии или оперативного лечения с последующей химиотерапией. Основным критерием эффективности была продолжительность жизни, вторичными – время до прогрессирования, частота полной циторедукции и хирургические осложнения. В исследование было включено 407 больных, из которых серозный рак был диагностирован у 80%, первоначально стадия болезни была IIB-IV у 75%, 90% получали в первой линии производные платины и таксаны, медиана времени до прогрессирования составила 20 мес. Группы были сбалансированы по данным прогностическим факторам и 90% больных в каждой группе получали химиотерапию производными платины и таксанами. Из 204 больных, рандомизированных в группу хирургического лечения, у 12 (6%) она не была выполнена. Медиана продолжительности операции составила 220 (150-300) мин. Частота полной циторедукции составила 72,5%. При этом у 33% больных для этого потребовалось выполнить резекцию кишки и у 3% выведение колостомы, средняя кровопотеря составила 250 мл. Из отдаленных результатов была представлена медиана времени до прогрессирования, которая составила 19,6 мес. в группе оперативного лечения и 14,0 мес. в группе только химиотерапии (HR=0,66, p<0,001). При этом у больных с неполной циторедукцией медиана времени до прогрессирования составила 13,7 мес. а при достижении полной циторедукции 21,2 мес. или 7,2 мес. выигрыша по сравнению с химиотерапией только. Это соответствует снижению относительного риска прогрессирования на 44% (HR=0,56, p<0,0001).

Авторы сделали вывод, что выполнение повторной циторедуктивной операции у больных с первым платиночувствительным рецидивом и наличием всех трех факторов AGO, предсказывающих выполнение полной циторедукции, достоверно увеличивает время до прогрессирования по сравнению с химиотерапией. При этом польза от комбинированного подхода отмечена только у 72,5% больных, которым удалось выполнить полную циторедукцию. Это метод лечения может использоваться в учреждениях с опытом выполнения и высокой частотой полных циторедукций. Одновременно требуется тщательная селекция больных по своему функциональному состоянию и наличию факторов AGO, предсказывающих выполнение полной циторедукции. Исследование продолжается для определения основного критерия эффективности – продолжительности жизни.

В отсутствие новых эффективных режимов химиотерапии распространенного рака яичников целью большинства проводимых исследований является попытка увеличения про-

должительности времени до прогрессирования после проведения первой или последующих линий. В качестве препаратов, способных увеличить период благополучия после окончания химиотерапии, были использованы антиангиогенные агенты. Бевацизумаб – моноклональное антитело к VEGF при добавлении к химиотерапии первой линии таксанами и производными платины и продолжении после ее окончания увеличило медиану времени до прогрессирования на 3 мес. Пазопаниб, мультикиназный ингибитор VEGFR, PDGFR и FGFR, при поддержке после окончания химиотерапии первой линии продлил время до прогрессирования на 5,6 мес. Однако оба препарата не увеличили продолжительность жизни. Третий препарат, который изучается с этой целью, является цедираниб. Цедираниб – мультикиназный ингибитор VEGFR, PDGFR и c-Kit был изучен в рамках рандомизированного исследования ICON 6, результаты которого были доложены на прошедшем ASCO [5]. В исследование включались больные с платиночувствительным рецидивом после первой линии химиотерапии, которым назначали либо платиносодержащую химиотерапию только, химиотерапию и цедираниб 20 мг внутрь ежедневно одновременно с последующим продолжением цедираноба в качестве поддержки в течение 18 мес. или ранней отмены в случае прогрессирования и непереносимой токсичности. В качестве химиотерапии решались комбинации производных платины с таксанами или гемцитабином, или монотерапия производными платины. Первоначально основным критерием эффективности была продолжительность жизни, для чего необходимо было включить в исследование 660 больных. Однако в процессе проведения ICON 6 AstraZeneca прекратило разработку препарата и, соответственно, поддержку проводимому исследованию, что потребовало изменения дизайна. Исследователи могли включить только 440 больных и конечной точкой стала время до прогрессирования. Предварительные итоги ICON 6 были опубликованы в 2016 году и свидетельствовали, что добавление цедираноба к химиотерапии увеличило время до прогрессирования с 8,7 мес. в контроле до 9,9 мес., а при проведении последующей поддержки до 11 мес. Прием цедираноба вызывал диарею, нейтропению и гипертонию, что послужило досрочным прекращением лечения на фазе поддержки для 48% больных. На ASCO были доложены данные об общей выживаемости, медиана которой составила в контрольной группе 19,9 мес., в группе одновременного назначения химиотерапии и цедираноба 26,6 мес., и в группе поддержки – 27,3 мес. Выигрыш в 7,4 мес. увеличения медианы продолжительности жизни по сравнению с контролем не достиг статистической достоверности ввиду малого количества больных.

Авторы, тем не менее, делают вывод о перспективности дальнейшего изучения цедираноба у больных раком яичников. В исследовании ICON 9 планируется изучить эффективность комбинации олапариба и цедираноба у больных с платиночувствительным рецидивом заболе-

вания. Другой группой препаратов, которая изучается в качестве поддержки для увеличения времени до прогрессирования при платиночувствительном рецидиве являются PARP-ингибиторы ((поли(аденозиндифосфат [ADP]-рибозы) полимеразы). Этот фермент играет важнейшую роль в репарации одностранных разрывов ДНК. В случае отсутствия функции фермента PARP в результате ингибирования его функции все одностранные разрывы ДНК превращаются в двухнитевые, которые наиболее трудны для восстановления. Наиболее эффективный метод восстановления структуры ДНК при разрыве двух нитей является метод гомологичной репарации. Ключевую роль в инициации гомологичной рекомбинации играют белки BRCA 1 и 2. В случае нарушения функции белка BRCA (например, в результате мутации его гена) механизм гомологичной репарации заблокирован, клетка не может восстановить структуру ДНК, в которой накапливаются двухнитевые разрывы, что в конечном случае должно приводить к остановке клеточного деления и включению апоптоза. Первоначально ингибиторы PARP и разрабатывались для больных с наследственными мутациями гена BRCA1/2. Известно, что у 15-20% больных серозным раком яичников имеется герминальная (наследственная) мутация гена BRCA, в результате которой мутированный белок BRCA утрачивает способность запускать гомологичную репарацию. Еще у 5-15% больных имеется соматическая (определяемая только в опухолевых клетках) мутация гена BRCA. Однако нарушения гомологичной репарации за счет других механизмов гораздо более часто встречаемый феномен (феномен BRACness). Это может происходить за счет мутации генов, которые кодируют другие белки, участвующие в гомологичной репарации, или за счет гиперметилирования участков ДНК, контролирующей функцию гена BRCA. Все это делает перспективным использование ингибиторов PАРP не только при наличии герминальной мутации BRCA, но и у больных с отсутствием функции гомологичной репарации. Блокада PАРP приводит к многочисленным двухнитевым разрывам ДНК, которые клетка не может восстановить ввиду отсутствия механизма гомологичной репарации.

В исследовании SOLO2 проводилась оценка PАРP-ингибитора олапариба у больных-носителей мутации генов BRCA1/2 с платиночувствительным рецидивом [6]. Больные должны были получать платиносодержащую химиотерапию по поводу рецидива и продемонстрировать частичную или полную регрессию опухолевого процесса. Их рандомизировали в группу плацебо или олапариба, который назначали а дозе 150 мг внутрь 2 раза в день ежедневно постоянно до признаков прогрессирования или непереносимой токсичности. Основным критерием эффективности было время до прогрессирования. В исследование было включено 295 больных: в группу олапариба и плацебо – 196 и 99 пациенток, соответственно. Медиана времени до прогрессирования в группе олапариба составила 19,1 мес. и в группе плацебо (5,5 мес.), что соответствует достоверному

уменьшению относительного риска прогрессирования на 70% (HR=0,30 p<0.0001). На конгрессе ASCO была доложена оценка токсичности и качества жизни больных, включенных в исследование [7]. Основными проявлениями токсичности олапариба 3-4 степени были анемия (19%), нейтропения (5%) и астенция (4%). Несмотря на большую токсичность олапариба по сравнению с плацебо, его прием не привел к снижению качества жизни. Более того, прием олапариба сочетался с достоверным увеличением продолжительности времени без каких-либо симптомов, обусловленных болезнью или приемом препарата.

Результаты SOLO2 подтверждают данные исследования по изучению другого PARP-ингибитора нирапариба у больных платиночувствительным рецидивом [8]. В это исследование включались больные серозным раком яичников с платиночувствительным рецидивом (6 месяцев и более от момента введения последней дозы платиновых производных до первых признаков прогрессирования), которым было проведено лечение рецидива комбинацией с включением платины с эффектом (регрессия опухоли или ее стабилизация). Согласно протоколу в исследование включалась когорта больных с наличием герминальной мутации гена BRCA (кBRCA+), в другую когорту включались больные с отсутствием герминальной мутации гена BRCA (кBRCA-). В последней когорте проводили дополнительный тест на определение дефицита функции гомологичной репарации ДНК (феномен BRACness). Кроме того, методом секвенирования определяли наличие соматической мутации BRCA в клетках опухоли. Больные в каждой когорте были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу нирапариба в дозе 300 мг внутрь ежедневно или плацебо до признаков прогрессирования или непереносимой токсичности. Основным критерием эффективности считали медиану времени до прогрессирования, которую оценивали от момента рандомизации (после окончания химиотерапии рецидива) до радиологических признаков прогрессирования.

Всего в исследование было включено 553 больных: 203 больных в кBRCA+ (из них 138 в группу нирапариба и 65 в группу плацебо) и 350 больных в кBRCA- (из них 234 в группу нирапариба и 116 в группу плацебо). При медиане наблюдения 17 мес. медиана времени до прогрессирования была достоверно дольше в группе нирапариба во всех когортах (табл. 1). В кBRCA+ медиана составила 21 мес. и 5,5 мес. в группе нирапариба и плацебо, что соответствует достоверному относительному снижению риска прогрессирования на 73%. В группе больных с отсутствием герминальной мутации также отмечен позитивный эффект нирапариба, у этих больных медиана времени до прогрессирования увеличилась с 3,9 мес. в группе плацебо до 9,3 мес. в группе нирапариба, что соответствует достоверному снижению относительного риска прогрессирования на 55% (HR=0,45 p<0.001). У больных с наличием нарушений гомологичной репарации в опухолевых клетках медиана времени до прогрессирования увеличилась с 3,8 мес. до 12,9 мес. (HR=0,38 p<0.001). В случае,

если это нарушение произошло вследствие соматической мутации гена BRCA1/2, то медиана времени до прогрессирования составила 20,9 мес. и 11 мес. соответственно (HR=0,27 p=0.02). Т.е. нирапариб демонстрировал одинаково высокую эффективность независимо от характера мутации в гене BRCA (герминальная или соматическая).

Лечение нирапарибом сопровождалось выраженной токсичностью. Частота осложнений 3-4 степени составила 74,1% и 22,9% в группе нирапариба и плацебо. Превалирующей токсичностью 3-4 степени была гематологическая, включая тромбоцитопению (61,3% больных), анемию (50,1%) и нейтропению (30,2%). Прекращение терапии в связи с токсичностью потребовалось у 14,7% больных в группе нирапариба и у 2,2% в группе плацебо. У большинства больных в группе нирапариба потребовалось снижение дозы препарата, после чего проявления гематологической токсичности были редкими.

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность PARP-ингибиторов в качестве поддерживающей терапии у больных низкодифференцированным серозным раком яичников, сохраняющим чувствительность к платине. У больных с герминальной мутацией гена BRCA1/2 проведение поддерживающей терапии олапарибом или нирапарибом снижает относительный риск прогрессирования на 70% и 73% соответственно. Было показано целесообразность назначения PARP-ингибиторов, в частности нирапариба, независимо от наличия или отсутствия герминальной мутации гена BRCA. Наибольший выигрыш от поддержки нирапариба получают больные с наличием герминальной или соматической мутации BRCA1/2, а также больные с другими механизмами нарушения гомологичной репарации ДНК. Необходимо дополнительное время наблюдения для того, чтобы оценить влияние поддерживающей терапии на продолжительность жизни больных серозным раком яичников с платиночувствительным рецидивом заболевания. В настоящее время проводится оценка эффективности поддерживающей терапии олапарибом и цидирианибом.

Рак тела матки

Рак тела матки характеризуется быстрым увеличением заболеваемости в развитых странах мира. К счастью, у большинства больных эта болезнь диагностируется на ранних стадиях в связи с развитием маточных кровотоков, извещающих о возможности развития заболевания. Основным методом лечения в таком случае является выполнение гистерэктомии. Решение о последующем назначении адъювантного лечения базируется на оценке факторов риска, к которым относятся возраст, степень злокачественности опухоли и инвазии миометрия, наличия лимфоваскулярной инвазии. Примерно 15-25% больных относятся к группе высокого риска (I стадия с высокой степенью злокачественности, стадии II-III стадии, серозные и светлоклеточные опухоли) и, соответственно, имеют высокий шанс

Таблица 1. Результаты исследования JGOG2043.

	AP Доксорубин 50 мг/м ² Цисплатин 60 мг/м ²	DP Доцетаксел 70 мг/м ² Цисплатин 60 мг/м ²	TP Паклитаксел 180 мг/м ² Карбоплатин AUC x 6
Число больных	263	263	262
Эффективность			
5-летняя PFS	74,5%	80,5%	74,3%
5-летняя OS	83,9%	88,9%	88,0%
Токсичность 3-4 ст.			
Нейтропения.	97%	89%	91%
Тромбоцитопения	13%	1%	19%
Анемия 3-4 ст.	34%	17%	29%
Фебрильная нейтропения	16%	6%	5%
Инфекция 3-4 ст.	8%	3%	2%
Нейропатия 3-4 ст.	0	2%	6%

развития отдаленных метастазов. Ранее стандартным адъювантным лечением было дистанционная лучевая терапия на область малого таза. Рандомизированные исследования показали равную клиническую эффективность лучевой терапии и адъювантной химиотерапии. Поскольку при проведении адъювантной химиотерапии отмечено увеличение частоты локальных рецидивов заболевания представлялось логичным проведением химиолучевого лечения. Это преимущество химиолучевой терапии было подтверждено в последующих рандомизированных исследованиях, в частности RTOG9708 и EPRTC-55991. В этом году на ASCO были представлены результаты другого рандомизированного исследования - PORTEC-3 [9].

В этом исследовании сравнивалась эффективность и токсичность стандартной дистанционной лучевой терапии на область малого таза (1,8 Гр 5 дней в неделю 5 недель до суммарной очаговой дозы 48,6 Гр) и химиолучевой терапии, когда при проведении облучения на 1 и 4 неделях вводили цисплатин в дозе 50 мг/м², а после окончания лучевой терапии назначали 4 курса химиотерапии комбинацией карбоплатина AUC x 5 и паклитаксела в дозе 175 мг/м² каждые 3 недели. В исследование включались больные раком эндометрия с высоким риском прогрессирования без признаков болезни после выполнения оперативного лечения. Основным критерием эффективности была общая продолжительность жизни, вторичными - безрецидивная выживаемость и токсичность.

В исследование было включено 660 больных, медиана возраста которых составила 62 года. У 42% пациенток была выполнена гистерэктомия отдельно или с удалением труб и яичников, у 58% дополнительно выполнялась тазовая лимфаденэктомия. У 29% больных опухоль имела строение серозной или светлоклеточной, у 59% имелась лимфоваскулярная инвазия. Первая стадия болезни послеоперационно была диагностирована у 29%, II стадия у 25% и III у 46% больных. При анализе отдаленных результатов при проведении химиолучевой терапии с последующей адъювантной химиотерапией отмечена тенденция увеличения 5-летней безрецидивной выживаемости с 69% до 76% (HR=0,77 p=0,078) и общей выживаемости с 77% до 82% (HR=0,79 p=0,18). При этом кривые общей выживаемости стали разделяться

в пользу химиолучевой терапии только после 3 лет наблюдения. При анализе характера прогрессирования локальные рецидивы диагностированы у 4 и 6 больных в группе облучения и химиолучевой терапии соответственно, отдаленные метастазы у 92 и 76 пациенток соответственно (разница не достигла статистической достоверности). При многофакторном анализе безрецидивной выживаемости показано достоверное увеличение безрецидивной выживаемости при проведении химиолучевой терапии и ее снижение при наличии стадии III в сравнении с I-II и лимфоваскулярной инвазией. Было показано достоверное увеличение 5-летней безрецидивной выживаемости для больных III стадией при проведении химиолучевой адъювантной терапии с 58% до 69%.

Проведение химиолучевой терапии существенно увеличило токсичность терапии, частота осложнений 3-4 степени составила 61% и 13% в группе химиолучевой и лучевой терапии, соответственно. Основными проявлениями токсичности 3-4 степени была гематологическая. На фоне проведения химиолучевой отмечается достоверное ухудшение качества жизни в течение 12 месяцев с момента начала терапии.

Авторы делают вывод, что по сравнению с лучевой терапией проведение химиолучевого лечения ассоциируется с недостоверным улучшением безрецидивной и общей выживаемости при одновременном достоверном увеличении токсичности и снижением качества жизни. Только у больных III стадией проведение химиолучевой терапии достоверно увеличивает безрецидивную выживаемость. Поскольку кривые общей выживаемости для всех больных стали расходиться в пользу химиолучевой терапии только после 3 лет, делается предположение о необходимости дальнейшего наблюдения с целью объективной оценки изученных методов лечения на продолжительность жизни.

Еще одно исследование было посвящено определению наиболее эффективной комбинации для проведения адъювантной терапии рака эндометрия. Известно, что при диссеминированном раке эндометрия многие годы наиболее эффективной комбинацией считалась комбинация цисплатина и доксорубина. Затем в сравнительных рандомизированных исследованиях было показано, что добавление

паклитаксела к доксорубину и цисплатину достоверно увеличивает эффективность при одновременном серьезном увеличении токсичности, а затем была показана равная эффективность тройной комбинации и комбинации паклитаксела и цисплатина. После этого комбинация паклитаксела и производных платины, чаще карбоплатина, стала наиболее популярной комбинацией при лечении больных раком эндометрия. Эта комбинация была использована в исследовании PORTEC для проведения адъювантной химиотерапии. Но является ли она оптимальной для этой популяции больных? На этот вопрос решили ответить японские исследователи, которые в рандомизированном исследовании JGOG 2943 сравнили эффективность и токсичность различных режимов адъювантной химиотерапии больных раком эндометрия с высоким риском прогрессирования после оперативного лечения [10].

Были изучены комбинации доксорубина и цисплатина (AP), доцетаксела и цисплатина (DP) паклитаксела и карбоплатина (TC), которые вводили каждые 3 недели 6 курсов. В исследование включались больные с I-II стадиями при наличии степени злокачественности 2-3 и инвазии более 1/2 толщи миометрия, III стадии и IV стадии с наличием метастазов в брюшной полости только, которые были хирургически удалены. Основным критерием эффективности была общая продолжительность жизни, вторичными точками - безрецидивная выживаемость и токсичность.

В исследование было включено 788 больных с медианой возраста 59 лет и следующим распространением болезни: I-II стадии были у 30% больных, III-у 64% и IV - у 6%. В основном опухоли были представлены эндометриоидными карциномами (81%) со степенью злокачественности 2-3 (76%). Результаты исследования представлены в таблице 1.

При медиане наблюдения 7 лет не отмечено достоверной разницы в показателях 5-летней безрецидивной выживаемости и общей выживаемости больных, при этом имеется тенденция к улучшению отдаленных результатов при использовании таксан-содержащих комбинаций, особенно с включением доцетаксела. Выбор в пользу таксан-содержащих комбинация

Начало на стр. 2

также обусловлен результатами оценки токсичности. Наилучшая переносимость отмечена у комбинации с включением доцетаксела. Авторы делают вывод, что комбинации производных платины и таксанов являются хорошей альтернативой старой комбинации цисплатина и доксорубина при проведении адъювантной терапии у больных раком эндометрия.

Литература

1. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Apr 20;97(8):560-6.
2. Harter P; Sehouli J, Lorusso D. et al. LION-lymphadenectomy in ovarian neoplasm. A prospective randomized AGO study group led Gynecologic Cancer Intergroup trial. ASCO 2017, abstr. 5500.
3. Harter P; Sehouli J, Reuss A. et al. Prospective Validation Study of a Predictive Score for Operability of Recurrent Ovarian Cancer: The Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A Project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2011; 21 : 289-295
4. Du Bois A., Vergote I., Ferron G. et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: the interim analysis of AFO DESKTOPE III/ENGOT ov20. ASCO 2017, abstr. 5501.
5. Ledermann J.A., Emblton A.C., Perren T. et al. Overall survival results of ICON 6: a trial of chemotherapy and cediranib in relapsed ovarian cancer. ASCO annual meeting 2017, abstr. 5506.
6. Ledermann J., Harter P, Gourley C. et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2017; 366: 1382-92
7. Friedlander M., GebSKI V., Gibbs E. et al. Health-related quality of life and patient-centered outcomes with maintenance olaparib compared with placebo following chemotherapy in patients with germline BRCA-mutated platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: SOLO2 phase III trial. ASCO annual meeting 2017, abstr. 5507.
8. Mirza M.R., Monk B.J., Herrstedt J. et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 2154-2164
9. De Boer S.M., Powell M.E., Mileskin L.R., et al. Final results of the international randomized PORTEC-3 trial of adjuvant chemotherapy and radiation therapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer. ASCO annual meeting 2017, abstr. 5502.
10. Aoki D, Michimae H, Mizuno M. et al. A randomized phase III trial of docetaxel plus cisplatin or paclitaxel plus carboplatin compared with doxorubicin plus cisplatin as adjuvant chemotherapy for endometrial cancer at high risk of recurrence: Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG2043). ASCO annual meeting 2017, abstr. 5503.

ПЛЕНАРНОЕ ЗАСЕДАНИЕ ASCO 2017: НАУЧНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ, МЕНЯЮЩИЕ ПРАКТИКУ



Владимирова Любовь Юрьевна
Ростовский научно-исследовательский институт онкологии, Ростов-на-Дону

На Церемонии открытия ежегодного конгресса Американского общества клинической онкологии (ASCO) Президент ASCO Даниэл Ф. Хайес в очередной раз отметил, что Общество обязано способствовать внедрению последних достижений науки и образования в медицинскую помощь онкологическим больным. Образовательная и научная программа Конгресса в этом году, как обычно, была составлена с учетом интересов онкологов всех специальностей, занимающихся исследованиями, обучением и клинической практикой в онкологии.

Пленарная сессия включала доклады по результатам лучших научных достижений, меняющих нашу практику. Докладчики были из известных авторитетных онкологических институтов. Каждый доклад комментировали эксперты-дискутанты. Представляя эти доклады, Председатель научного комитета Давид Смит отметил: «Нам предстоит увидеть презентации, которые очень ярко иллюстрируют, как различные специальности влияют на оказание помощи пациентам». Итак, на пленарном заседании были доложены следующие исследования:

1. Проспективный объединенный анализ шести исследований III фазы по изучению длительности адъювантной оксалиплатин-содержащей терапии (3 мес. против 6 мес.) у больных с III стадией рака толстой кишки: проект IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy) (Abstract LBA1).
2. Рандомизированное исследование мониторинга симптомов, сообщаемых пациентами, во время рутинного противоопухолевого лечения: результаты общей выживаемости (Abstract LBA2).
3. LATITUDE: Двойное слепое, рандомизированное исследование III фазы андроген-депривационной терапии с абиратероном плюс преднизолон или плацебо при впервые диагностированном не

леченном гормонами метастатическом раке предстательной железы высокого риска (Abstract LBA3).

4. OlympiAD: рандомизированное исследование III фазы эффективности монотерапии олапарибом по сравнению с химиотерапией у больных HER2-негативным метастатическим раком молочной железы с герминогенными BRCA-мутациями (Abstract LBA4).

1. Длительность химиотерапии при колоректальном раке III стадии: подход на основе факторов риска. У пациентов с колоректальным раком III стадии химиотерапия длительностью 3 мес. также эффективна, как и 6 мес. стандартной химиотерапии – с разницей в безрецидивной выживаемости менее 1%, - при этом уменьшается риск нейротоксичности и других побочных эффектов. Подгрупповой анализ показал, что терапию 3 мес. следует рассматривать в первую очередь у пациентов низкого риска (Abstract LBA1).

В свете полученных данных исследователи группы по сотрудничеству IDEA достигли клинического консенсуса по рекомендациям выбора адекватной химиотерапии III стадии колоректального рака на основании факторов риска. Консенсус рекомендует адъювантную химиотерапию длительностью 3 мес. для больных с низким риском: при опухолях T1-3N1, которые составляют фактически 60% больных с III стадией. Для больных с высоким риском, определенным как больные с опухолями T4 или N2, решение о сокращении длительности лечения должно быть основано на оценке индивидуальной переносимости, риска и выбираемом режиме.

Данные, полученные группой исследователей IDEA, были представлены на пленарной сессии доктором Кван Ши (Клиника Мейо, США), которая посветила свое выступление памяти Д.Дж.Саржента, руководителя и создателя группы по сотрудничеству IDEA, умершему год назад.

Группа исследователей по сотрудничеству решила определить, насколько необходимы стандартные 6 мес. лечения оксалиплатин-содержащими режимами (FOLFOX или CAPOX), поскольку оксалиплатин вызывает кумулятивную дозозависимую токсичность. Если меньшая длительность его использования не отражается на эффективности, то это было бы оптимальным вариантом лечения. Целью международной группы по сотрудничеству было определение, что 3 мес. не хуже 6 мес. лечения на основании объединенного анализа шести исследований III фазы, проведенных в 12 странах с участием 12000 больных.

В каждом исследовании больные

были рандомизированы в две группы со сроком лечения 3 или 6 мес. В пяти из шести исследований использованы схемы FOLFOX или CAPOX по выбору исследователя. Первичной конечной точкой была безрецидивная выживаемость, которая определялась как время до зарегистрированного впервые рецидива, выявленной второй первичной опухоли в кишке или смерти по любой причине. Чтобы доказать отсутствие меньшей эффективности, консенсусом исследователей было решено, что допустимо достижение повышения относительного риска рецидива на 12% в группе с лечением в 3 мес. по сравнению с группой с лечением 6 мес. При этом граница относительного риска (ОР) для безрецидивной выживаемости не должна превышать 1,12. Характеристики больных были сопоставимы в обеих руках. Однако сопоставимость в руке 6 мес. была хуже, чем в руке 3 мес. вне зависимости от использованных режимов (90% vs 71% соответственно для FOLFOX; 86% vs 65% соответственно для CAPOX). Доктор Ши отметила, что в разных исследованиях характеристики больных отличались, заметив, что два исследования включали более высокий процент больных со стадией T4, и процент больных, получающих CAPOX был также отличным в разных исследованиях – от 0% до 75%.

Побочные эффекты в группе лечения в 3 мес. были значительно ниже по сравнению с группой в 6 мес. лечения ($p < 0,0001$). Нейротоксичность ≥ 2 степени была в 3 раза выше в группе лечения в 6 мес. ($p < 0,0001$). 3-х летняя безрецидивная выживаемость была ниже при 3 мес. лечения на 0,9% по сравнению с 6 мес. лечения (ОР 1,07, 95%, доверительный интервал (ДИ) [1,00; 1,15]). Для доказательства наименьшей эффективности верхняя граница ДИ должна была быть 1,12 или ниже. Таким образом, не удалось доказать отсутствие меньшей эффективности.

При анализе групп высокого и низкого риска установлено, что 3 мес. лечения не хуже 6 мес. лечения в группе низкого риска, однако для больных с высоким риском 3 мес. лечения давали худшие результаты, чем 6 мес. Доктор Ши отметила, что подгрупповой анализ по группам риска в зависимости от комбинации T и N стадий не был запланированным заранее. Группа по сотрудничеству исследователей IDEA советует клиницистам учитывать «компромисс» между потерей преимуществ в безрецидивной выживаемости и снижением нейротоксичности при решении вопроса о длительности терапии. Хотя по показателям 3-х летней безрецидивной выживаемости можно косвенно судить об общей выживаемости,

доктор Ши сказала, что необходимо получить результат с более длительным сроком наблюдения.

Дискутантом этой презентации выступала Кэти Энг из MD Anderson Center (Техас, США). Она сказала, что группа исследователей IDEA выявила некоторые подводные камни, находящиеся в объединенном анализе гетерогенных независимых исследований. По её мнению, анализ данных по лечению 3 мес. vs 6 мес. лечения не достиг предварительно запланированной первичной конечной точки получения не худших показателей безрецидивной выживаемости. Сравнение подгрупп низкого и высокого риска было незапланированным ретроспективным анализом.

«Шесть месяцев оксалиплатин-содержащей химиотерапии остается стандартом лечения для больных с III стадией колоректального рака», - сказала доктор Энг. - «В действительности практикующие врачи видят очень мало больных, которые могут полностью завершить все 6 мес. оксалиплатин-содержащей терапии из-за развития серьезных побочных эффектов. Окончательное решение о длительности терапии всегда является предметом обсуждения между врачом и больным с учетом токсичности». Она порекомендовала исследователям предоставить свои личные данные для объединенного анализа.

2. Средства для оценки симптомов on-line увеличивают показатели выживаемости. Рандомизированное одноцентровое исследование веб-системы, которая позволяет больным сообщать симптомы своим врачам дистанционно, имеет преимущества, влияя на показатели качества жизни и увеличивают продолжительность жизни. Этан М.Басх из Университета Северной Каролины при Chapel Hill представил данные этого исследования на пленарном заседании (Abstract LBA2). Он сказал: «Такой подход должен стать частью стандартной коррекции симптомов». Одновременно с презентацией результаты исследования были опубликованы в Журнале Американской ассоциации Медицины (Journal of the American Medical Association).

Симптомы, характерные для распространенного онкологического заболевания, и симптомы, возникающие в связи с лечением, являются краеугольным камнем в онкологической практике, и требуют коррекции как с целью облегчения страданий, так и предотвращения дальнейших осложнений. Однако, существует множество факторов, являющихся препятствием для больных сообщать свои симптомы. По мнению доктора Басха, как показано в предыдущих исследо-

ваниях, отчеты клиницистов не включают и половины из них. Исследования показали, что системный мониторинг симптомов может помочь заполнить этот пробел, поскольку больные имеют желание и могут делать самоотчет, даже когда они находятся в тяжелом состоянии или близки к смерти. Стандартной моделью для сообщения симптомов является реактивный подход, при котором больные по своей инициативе запоминают и доводят свои симптомы до сведения клиницистов, а те в свою очередь их регистрируют, заметил доктор Басх. В проактивной модели, периодически больным направляют электронные напоминания, которые запрашивают у них отчет о симптомах, затем профессионалы передают их через электронные оповещения. Исследователи из Онкологического центра Memorial Sloan Kettering, где доктор Басх проводил свои исследования, предположили, что если больным дать возможность делать самоотчет о своих симптомах с помощью портала on-line, это может способствовать тому, что врачи будут в более ранние сроки корректировать симптомы, что повлияет на результаты лечения. Они включали больных, получающих химиотерапию по поводу метастатического рака молочной железы, рака легкого,

опухолей мочевого пузыря или женской половой системы. Пациентов рандомизировали в 2 группы, в одной из которых мониторинг симптомов осуществлялся стандартно, в другой – проводился самоотчет о 12 наиболее часто встречаемых симптомах до и между визитами к врачу. Больные еженедельно получали напоминания на электронную почту, а сообщенные симптомы пересылались медсестрам. Симптомы, собранные через web-интерфейс, обсчитывал планшет или компьютер. Доктор Басх сказал, что исследование, прежде всего, было направлено на оценку качества жизни. Она была первичной конечной точкой, которую анализировали на основе EQ-5D опросника. Общая выживаемость была вторичной конечной точкой. В исследование было включено 766 больных в период 2007-2011 гг. Анализ выживаемости выполнен в июне 2016г., после смерти двух третей больных, с медианой наблюдения 7 лет. Характеристики групп больных были хорошо сбалансированы. Возраст пациентов был от 26 до 91 года, медиана возраста – 62 и 61 год в группе стандартного подхода и в группе проведения самоотчетов, соответственно. 73% больных, в том числе и пожилого возраста, делали самоотчет о своих симпто-

мах после напоминания. В 77% медсестры предпринимали ответные действия путем консультаций, связи с экстренными службами и модификации доз. Что касается первичной конечной точки – оценки качества жизни в срок 6 мес. по сравнению с началом лечения, то больные в группе самоотчетов имели преимущества по сравнению со стандартной помощью (34% vs 18%, соответственно, $p < 0,001$). Медиана общей выживаемости была на 5 мес. больше у больных в группе самоотчетов по сравнению со стандартом (31,2 vs 26,0 мес., $p = 0,03$). Это дало абсолютное преимущество в 5-летней общей выживаемости в 8%. Эта разница оставалась значимой в мультивариантном анализе (скорректированный ОР 0,832, 95%, ДИ [0,696; 0,995]). Доктор Басх предложил 3 возможных объяснения улучшения выживаемости: проактивный подход способствует вмешательству клиницистов в более ранние сроки, до ухудшения симптомов и запуска каскада осложнений; контроль симптомов помогает сохранять все функции систем и органов у больных, что улучшает показатели выживаемости; мониторинг симптомов улучшает контроль над побочными эффектами химиотерапии, позволяя проводить химиотерапию более интенсивно и более длительно. В этом исследовании, группа больных с самоотчетами получала химиотерапию в среднем на 2 мес. дольше, чем при стандартной помощи (8,2 мес. vs 6,3 мес., $p = 0,002$).

Дискутантом по данному исследованию была Моника К.Кржижановская из Онкологического центра Princess Margaret (Канада), которая назвала это исследование как «меняющее нашу практику». «Проактивный мониторинг симптомов должен быть рассмотрен в качестве нового стандарта оказания помощи», - сказала она, - «а онкологическая практика должна принять этот вызов и рассмотреть введение этих рекомендаций». Доктор Кржижановская обратила внимание на то, что 7 препаратов, одобренных для лечения метастатических солидных опухолей в 2016г., улучшили показатели выживаемости с преимуществом в медиане от 2 мес. до 11 мес. Только один из этих препаратов показал лучшие результаты медианы выживаемости по сравнению с той, которую представил доктор Басх, полученную с использованием дистанционного мониторинга за больными. «Контроль симптомов во время лечения является главным в деятельности клиницистов онкологов, поэтому данное исследование касается каждого из нас, кто работает в онкологии, независимо от того, какой рак мы лечим и где мы практикуем», - отметила она в заключение.

III. Андроген-депривационное лечение (АДЛ) плюс абиратерон улучшает выживаемость больных при гормон-чувствительном распространенном раке предстательной железы. АДЛ было стандартом лечения больных гормон-чувствительным, метастатическим раком предстательной железы. В последние годы у больных с большой метастатиче-

ASCO 2017: РОЛЬ АКТИВНОЙ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ ДЛЯ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ФОРМАМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Подавляющее большинство больных распространенными формами злокачественных новообразований находятся в состоянии постоянного стресса, обусловленного как минимум фактом наличия у них метастатической опухоли и осознанием последствий, к которым она может привести. Авторы одного из исследований, представленных на ASCO 2017, разработали систему психотерапевтической поддержки онкологических больных, получившую название CALM. Она включала в себя проведение 3-6 индивидуальных сессий в течение 3-6 месяцев по следующим направлениям:

1. отношение к симптомам заболевания и коммуникация со здоровыми людьми;
2. изменения в себе и изменении отношений с близкими людьми;
3. ощущение значимости и постановка цели;
4. будущее и смерть.

В общей сложности в исследовании приняли участие 305 больных амбулаторных отделений онкологических центров. Участники были рандомизированы на 2 группы, одной из которых ($n = 151$) оказывалась психологическая поддержка CALM, а другой ($n = 154$) – стандартный вариант психотерапевтической поддержки. Основным критерием эффективности была оценка симптомов депрессии через 3 и 6 месяцев исследования. В соответствии с полученными результатами у тех больных, кому была оказана психотерапевтическая поддержка CALM, реже были зарегистрированы симптомы тяжелой депрессии как через 3 мес. ($\Delta M1-M2 = 1,09$; $p < 0,04$; Cohen's $d = 0,23$), так и через 6 мес. терапии ($\Delta M1-M2 = 1,33$; $p < 0,01$; Cohen's $d = 0,29$). Другие показатели психоэмоционального состояния участников также свидетельствовали о преимуществе экспериментальной программы оказания психологической помощи.

Источник: Rodin G, Lo C, Rydall A, et al. 2017 ASCO Annual Meeting. Abstract number LBA10001.

ской массой эту терапию комбинировали с доцетакселом. Прежде чем раскрыть результаты исследования LATITUDE (Abstract LBA3), которое было представлено на Пленарной Сессии, следует коротко остановиться на исследовании STAMPEDE (Abstract LBA5003), результаты которого были озвучены накануне на Сессии устных докладов по тезисам, посвященной раку предстательной железы. Исследование было начато в 2005г. и является самым крупным исследованием по лечению рака простаты. Это продолжающееся исследование имеет многоступенчатый, многогрупповой дизайн, который позволяет адаптировать и добавлять новые варианты терапии. Набор проводился с 2011 по 2014гг. Включенные больные имели местно-распространенный или метастатический рак предстательной железы высокого риска, впервые диагностированный или с рецидивом после радикальной простатэктомии или лучевой терапии, которым начинали АДЛ. Больных рандомизировали 1:1 на получение стандартного АДЛ в комбинации с лучевой терапией, если такая была необходима, или стандартного АДЛ с абиратероном плюс преднизолон. В результате исследования абиратерон значимо увеличил результаты общей выживаемости. По побочным эффектам группы мало отличались, за исключением кардио- и гепато-токсичности. Было также отмечено уменьшение скелетных событий на абиратероне, особенно в группе M1, по сравнению со стандартным лечением.

Исследование LATITUDE было представлено Каримом Физази (Gustave Roussy Cancer Campus and University Paris-Sud, Франция). Исследование LATITUDE включало 1199 больных с первично-диагностированным, гормон-чувствительным метастатическим раком предстательной железы высокого риска. Больные были рандомизированы на 2 рукава – АДЛ плюс плацебо (602 больных) или АДЛ плюс абиратерон с преднизолоном (597 больных). К высокому риску относили больных с наличием двух факторов из трех следующих: 8 и более баллов по шкале Глисона, наличие более трех очагов поражения костей при сканировании, наличие измеримых очагов в висцеральных органах. Исследование проведено в 34 странах, в 235 исследовательских центрах. Первичные конечные точки: общая и радиологическая ВВП (рВВП). Вторичные конечные точки включали: усиление болей, увеличение уровня ПСА, появление симптоматических костных событий, проведение химиотерапии или переход на другое лечение по поводу рака простаты. На пленарной сессии доктор Физази представил данные первого запланированного промежуточного анализа, который, как он сказал, ввиду положительных результатов, теперь будет считаться окончательным. При медиане наблюдения 30,4 мес. общая выживаемость достигла конечной точки со значимым уменьшением риска смерти при лечении абиратероном с преднизоло-

Продолжение на стр. 6

ASCO 2017: РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНОГО СКРИНИНГА У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РЕФРАКТЕРНЫМ РАКОМ (анализ данных первых 2490 больных, принявших участие в исследовании ProFiLER)

Одной из работ, представленных на ASCO 2017, стали результаты молекулярного исследования ProFiLER (NCT01774409). Его целью была оценка генетических изменений у больных распространенными формами злокачественных новообразований и определение тактики лечения согласно выявленным изменениям. На момент среза данных (январь 2017 г.) в исследование было включено 2490 больных. Медиана возраста участников составила 59 лет, более половины (55%) пациентов были женщинами. В общей сложности было проанализировано 1826 (73,3%) образцов, 301 (12%) еще находится в работе. По техническим возможностям у 363 (14,6%) больных образцы опухоли оказались невозможным проанализировать. Среди выявленных злокачественных новообразований были следующие: колоректальный рак (10,3%), опухоли женской репродуктивной системы (9,5%), рак молочной железы (8,8%), опухоли головы и шеи (7,1%), саркомы (7,1%), а также злокачественные новообразования головного мозга (6,5%). У 940/1826 (51,5%) пациентов была найдена как минимум 1 активирующая мутация. Из них у 579 больных мутация была только у 1, у 358 – ≥ 2 . Мутации, амплификации и гомозиготные делеции были выявлены в 55,3%, 42,1% и 25,5% образцов соответственно. Наиболее часто встречались мутации генов KRAS ($n = 156$; 8,5%), PIK3CA ($n = 150$; 8,2%), гомозиготная делеция гена CDKN2A ($n = 174$; 9,5%), гомозиготная делеция гена PTEN ($n = 49$; 2,7%), CCND1 ($n = 97$; 5,3%), FGFR1 ($n = 56$; 3,1%), MDM2 ($n = 53$; 2,9%), HER2 ($n = 42$; 2,3%) и HER1 ($n = 41$; 2,2%).

Согласно выявленным генетическим изменениям таргетная терапия была рекомендована 644 больным. Из них терапия была инициирована на 101 участнику (опухоль женской репродуктивной системы [28%], опухоли желудочно-кишечного тракта [18%], рак молочной железы [12%]). Среди полученных препаратов были ингибиторы mTOR (39%), антиангиогенные ингибиторы тирозинкиназы (21%), ингибиторы тирозинкиназы EGFR (9,8%), ингибиторы клеточного цикла (6,9%). Ответ на проведенное лечение был следующим: полный ответ ($n = 2$; 2,3%), частичный ответ ($n = 13$; 15,1%), стабилизация заболевания ($n = 29$; 33,7%), прогрессирование заболевания ($n = 42$; 48,8%). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 2,8 мес. (95% ДИ 2,2-3,5).

Источник: Tredan O, Corset V, Wang Q, et al. 2017 ASCO Annual Meeting. Abstract number LBA100.

Начало на стр. 4

ном. Медиана общей выживаемости с АДЛ и плацебо составила 34,7 мес., а в группе абиратерона ещё не достигла своих показателей (ОР 0,62, 95% ДИ [0,51; 0,76]; $p < 0,0001$). 3-х летняя общая выживаемость составила 66% в группе абиратерона с преднизолоном, и 49% - в группе сравнения. Абиратерон также улучшил показатели рВБП. Медиана рВБП в контроле была 14,8 мес., а на абиратероне – 33,0 мес. (ОР 0,47, 95% ДИ [0,39; 0,55]; $p < 0,0001$). В исследовании были достигнуты также и вторичные конечные точки. Присоединение абиратерона улучшило время до увеличения уровня ПСА (ОР 0,30, 95% ДИ [0,26; 0,356]; $p < 0,0001$), время до появления нового костного события (ОР 0,70, 95% ДИ [0,54; 0,92]; $p = 0,0086$), время до начала химиотерапии (ОР 0,44, 95% ДИ [0,35; 0,56]; $p < 0,0001$) и время до начала другой терапии по поводу рака простаты (ОР 0,42, 95% ДИ [0,35; 0,50]; $p < 0,0001$).

Также интересно то, что 52% пациентов в контроле получали в последующем терапию, продлевающую жизнь, по сравнению с 40% больных на абиратероне. Это говорит о том, что преимущество в выживаемости, полученное на абиратероне с преднизолоном следует, прежде всего, связывать с исследуемым препаратом, а не с лечением после прогрессирования.

«Профиль безопасности при комбинации АДЛ с абиратероном плюс преднизолон был аналогичным тому, что было представлено ранее» - отметил доктор Физизи. Гипертермия 3-4 ст. чаще встречалась на абиратероне (20% vs 10,2%), также как и гипокалиемия (10,8% vs 1,2%) и повышение аланинаминотрансферазы (5,3% vs 1,0%). Побочные эффекты, приводящие к отмене лечения, встречались относительно не часто – 12% на абиратероне и 10% в контрольной группе, только двое больных прервали лечение абиратероном из-за гипокалиемии. Во время брифинга с прессой доктор Физизи отметил, что у больных с повышенным риском заболевания сердца эту терапию следует рассматривать с осторожностью.

«По моему мнению, полученные данные подтверждают, что комбинация абиратерона с преднизолоном могут быть рассмотрены в качестве нового стандарта лечения этих мужчин с высоким риском с впервые диагностированным раком простаты», - добавил в заключении доктор Физизи. После окончания Пленарной сессии результаты исследований STAMPEDE и LATITUDE были сразу опубликованы в New England Journal of Medicine.

Эрик Дж. Смолл из Университета Каролины (США) был дискуссионным по исследованию LATITUDE. Он согласился с тем, что это было «исследование с глубоко положительными результатами», хотя было бы более подходящим сравнение режима с абиратероном с комбинацией АДЛ плюс доцетаксел. Данные LATITUDE полностью согласуются с полученными ранее результатами исследований SCAARTED и других, что позволило в полной мере оценить имеющуюся информацию. Доктор Смолл также указал на то,

что нет биологического обоснования того, что эффект абиратерона с АДЛ мог бы зависеть от факторов риска, которые использованы в качестве критерия включения в LATITUDE, поэтому возможно получение преимуществ абиратерона и у других больных метастатическим раком предстательной железы, что требует изучения.

Все дискуссионты в своих комментариях сошлись на том, что необходимо провести прямое сравнение для определения возможности получения аналогичного или большего эффекта на АДЛ плюс абиратерон по сравнению с комбинацией АДЛ с доцетакселем, хотя химиотерапия может иметь значение для отдельных категорий больных. Вместе с тем, на брифинге с прессой Суманта К.Пал (City of Hope Comprehensive Cancer Center, США) сказал, что «абиратерон эффективен также или даже в большей степени, чем химиотерапия при лечении рака простаты с намного меньшей токсичностью. Эти данные должны в кратчайшие сроки поменять наши алгоритмы лечения рака простаты, и абиратерон в сочетании со стандартной гормонотерапией должен стать новым стандартом в лечении мужчин с раком предстательной железы высокого риска».

IV. Олапариб улучшает результаты лечения больных метастатическим раком молочной железы с BRCA мутациями. Согласно результатам исследования III фазы монотерапия олапарибом улучшила показатели выживаемости без прогрессирования по сравнению со стандартной химиотерапией у женщин HER2-негативным метастатическим раком молочной железы с герминогенными мутациями BRCA (Abstract LBA4). Эти результаты представил Марк Е. Робсон (Memorial Sloan Kettering Cancer Center).

Исследование OlympiAD включало 302 больных с HER2-негативным метастатическим раком молочной железы с подтвержденными мутациями BRCA. Пациентов рандомизировали в соотношении 2:1 в группу лечения олапарибом в форме таблеток 300 мг внутрь 2 раза в день ежедневно или в группу химиотерапии по выбору врача (97 больных, 91 пролеченных). Таблетированная форма была разработана для удобства больных и содержала несколько меньшую дозу, чем используется обычно – 400 мг, содержащихся в 8 капсулах.

Характеристики больных были хорошо сбалансированы между группами. Средний возраст составлял 44 и 45 лет соответственно; большинство больных были белой расы (65%) и около половины больных имели трижды-негативный подтип рака молочной железы (ТНРМЖ). В контроле наиболее часто использовалась химиотерапия капецитабином, эрибудином или винорелбином. Исследование достигло первичной конечной точки, которую оценивал заслепленный независимый центральный комитет. Больные, которые получили лечение олапарибом, имели показатели выживаемости без прогрессирования 7 мес. по сравнению с 4,2 мес. на химиотерапии (ОР 0,58, 95% ДИ [0,43; 0,80]; $p = 0,0009$). Показатели продолжительности жизни были еще не зрелыми, но по данным про-

межуточного анализа медиана общей выживаемости на олапарибе составила 19,3 мес. и 19,6 мес. на химиотерапии (ОР 0,90, 95% ДИ [0,63; 1,29]; $p = 0,5665$). Время до следующей прогрессии или смерти по данным исследователей были схожи в обеих группах. Медиана составила 13,2 мес. на олапарибе по сравнению 9,3 мес. на химиотерапии (ОР 0,57, 95% ДИ [0,4; 0,83]; $p = 0,0033$).

В группе с олапарибом 60% больных достигли полного ответа по сравнению с 29% на химиотерапии; частичный ответ отмечался у 9% и 2%, соответственно. Медиана времени до ответа на лечение была схожей 47 дней на олапарибе и 45 дней на химиотерапии, также как и длительность ответа 6,2 мес. и 7,1 мес., соответственно.

Подгрупповой анализ показал, что олапариб может иметь наибольшую эффективность при ТНРМЖ. Отношение рисков для прогрессии было 0,43 (95% ДИ [0,29; 0,63]) при ТНРМЖ, а при гормоноопозитивном заболевании 0,82 (95% ДИ [0,55; 1,26]). Токсичность ≥ 3 степени отмечалась у 36,6% больных при лечении олапарибом и у 50,5% больных на химиотерапии. Побочные эффекты, приводящие к отмене лечения, выявлены у 4,9% против 7,7% соответственно. Медиана длительности лечения была 8,2 мес. на олапарибе и 3,4 мес. на химиотерапии. В каждой группе отмечено по одному случаю смерти. Наиболее часто на олапарибе отмечались тошнота, анемия, рвота и слабость. Анемия ≥ 3 степени чаще встречалась на олапарибе, тогда как нейтропения ≥ 3 степени более часто встречалась на химиотерапии.

Анализ качества жизни по опросникам EORTC QLQ-C30 показал, что показатели на олапарибе были 3,9 мес. по сравнению с 3,6 на химиотерапии ($p = 0,0035$), что, как отметил доктор Робсон, маленькая, но клинически значимая деталь.

«OlympiAD - первое исследование III фазы у больных с метастатическим раком молочной железы, которое показало преимущество PARP-ингибиторов над эффективным препаратом сравнения» - сказал доктор Робсон, - «По нашему мнению, олапариб может быть эффективным вариантом, лечения включая, что особенно важно, женщин, с BRCA мутациями и ТНРМЖ».

Даниел Ф.Хайес, президент ASCO, прокомментировал это исследование на брифинге с прессой, назвав его «большим шагом вперед». Он сказал, что это, скорее всего, только первый шаг в этом направлении. Кроме того, существует ещё возможность комбинации PARP-ингибиторов с химиотерапией и использование этой терапии на более ранних этапах лечения метастатического РМЖ или в адьюванте. Доктор Хайес отметил, что, несмотря на преимущества олапариба, кривые почти сходятся, что демонстрирует необходимость изучить механизмы резистентности. Он также сказал: «Это препарат с незначительными побочными эффектами, который дает лучшие результаты по сравнению с тем, что у нас было раньше».

Дискуссионным по этому исследованию была Эллисон В.Куриан, (Stanford University School of Medicine, США). Она сказала: «Я

ASCO 2017: УСПЕШНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛАРОТРЕКТИНИБА (LOXO-101), СЕЛЕКТИВНОГО ИНГИБИТОРА СЛИТЫХ БЕЛКОВ ТРОПОМИОЗИН-РЕЦЕПТОРНОЙ КИНАЗЫ

Ларотректиниб представляет собой первый селективный низкомолекулярный ингибитор слитых белков тропомиозин-рецепторной киназы (TRK), нейростимулирующего фактора, который активен в период развития плода. Позже он перестает экспрессироваться, но в отдельных случаях TRK-ген сливается с другими генами, что приводит к его реактивации и развитию различных видов злокачественных новообразований. Известно, что подобные изменения возникают у 0,5-1% больных наиболее распространенными опухолями, но в подавляющем большинстве (90%) случаев развиваются при редких видах рака (рак слюнной железы, ювенильный рак молочной железы, инфантильная фибросаркома).

Авторами одного из исследований, представленных на ASCO 2017, были продемонстрированы данные по эффективному и безопасному применению ларотректиниба у больных различными видами злокачественных новообразований, имеющих слитые TRK-белки. В общей сложности в исследовании приняли участие 55 больных (43 взрослых и 12 детей), получавших лечение в рамках клинических исследований 1 (NCT02122913, $n = 8$; NCT02637687, $n = 12$) и 2 фазы (NCT02576431, $n = 35$). Ларотректиниб назначался в дозе 100 мг 2 р/д непрерывно длительно. Основным критерием эффективности была частота объективного ответа (ЧОО). Помимо этого оценивали длительность ответа и профиль безопасности проводимого лечения. Возраст больных варьировал от 4 месяцев до 76 лет. Среди выявленных злокачественных новообразований были: рак слюнной железы (12), саркома (10), инфантильная фибросаркома (7), рак легкого (5), рак щитовидной железы (5), рак ободочной кишки (4), меланома (4), холангиокарцинома (2), ГИСТ (2) и другие виды опухолей (4). Показатель ЧОО, оцененный у 46 больных, составил 78% (95% ДИ 64-89%). Медиана длительности ответа не была достигнута, что обусловлено тем, что большинство больных, ответивших на лечение, продолжают его получать и не имеют признаков прогрессирования заболевания. Самая длительная продолжительность лечения составила 23 мес. У 8 пациентов ответ на терапию сохранялся более 12 месяцев, у 16 – более 6 месяцев. Среди нежелательных явлений чаще всего встречались усталость (30%), головокружение (28%) и тошнота (28%). У 5 (11%) участников была выполнена редукция дозы препарата.

На основании полученных результатов исследователи сделали вывод о том, что терапия ларотректинибом позволяет получить устойчивый противоопухолевый ответ у больных различными видами злокачественных новообразований, имеющих слитые TRK-белки. Эффективность лечения не зависела от возраста пациента и вида опухоли. Профиль безопасности проводимого лечения был приемлемым.

Источник: Hyman D, Laetsch T, Kummar S, et al. 2017 ASCO Annual Meeting. Abstract number LBA2501.

думаю, что результаты этого исследования изменят нашу практику». Вместе с тем, она отметила некоторые вопросы, одним из которых был, как олапариб работает по сравнению с антрациклинами и таксанами, которые наиболее часто используют в первой линии лечения РМЖ.

В целом, предложенный формат Пленарного заседания – презентация исследований с рецензией, представленные специалистами из ведущих учреждений мирового значения, является весьма полезным. Можно сразу оценить слабые и сильные стороны результатов, методологические ошибки, рассмотреть перспективы. Возможно, на некоторые исследования нам необходимо посмотреть и через призму нашей отечественной онкологии и её особенностей. Но ясно одно – что, если результаты этих исследований и не изменят нашу практику, то, по меньшей мере, на неё повлияют. Как это произойдет – мы уви-

дим уже в скором будущем.

В заключение отмечу ещё один яркий момент конгресса. Это выступление приглашённого спикера Сиддхарты Мукерджи (Columbia University Medical Center, США), автора известного на весь мир бестселлера «Царь всех болезней. Биография рака» (книга рекомендована к прочтению Председателем Российского Общества Клинической Онкологии, проф. Тюляндным С.А. <http://www.rosoncweb.ru/news/society/2017/05/12/>). Доклад состоялся на Церемонии открытия, в котором доктор Мукерджи, несмотря на свой энтузиазм относительно новой эры лечения рака, напомнил аудитории о том, что «нам необходимо сделать на мгновение паузу, чтобы подумать, что значит больным в конце большого эксперимента». Пожалуй, это можно отнести ко всем выступлениям на Пленарной сессии, и, наверное, краше этого талантливого ученого и врача не скажешь.

ФОКУС НА РАК ЛЕГКОГО

РАК ЛЕГКОГО У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Рак лёгкого характерен для пожилой популяции. У более 50% больных раком лёгкого диагноз ставится в возрасте старше 65 лет, а у 30% - старше 70 лет [1]. Кроме того, рак лёгкого является причиной большего числа смертельных исходов, чем колоректальный рак, рак молочной железы и рак предстательной железы вместе [2]. За последние несколько десятилетий в популяции экспоненциально возросла доля лиц пожилого и старческого возраста, в особенности тех, чей возраст составляет от 80 лет и старше [3]. Для оптимизации качества онкологической помощи пожилым пациентам необходимы доказательные данные в условиях реальной практики. В настоящее время объём доказательной базы для лечения взрослых пациентов с распространённым раком лёгкого расширяется, однако сохраняются существенные пробелы в данных по эффективности и токсичности у лиц пожилого и старческого возраста с множественными хроническими заболеваниями, на фоне полипрагмазии, при наличии гериатрических синдромов и нарушении функционального статуса. На протяжении нескольких десятилетий среди участников онкологических клинических исследований II и III фазы лишь менее 10% были в возрасте от 75 лет или старше [4]. Недостаточная представленность пожилых пациентов в клинических исследованиях противоопухолевой терапии означает неопределённость в вопросах токсичности и выживаемости, вынуждая экстраполировать на пожилую популяцию данные, полученные у более молодых участников клинических исследований.

ПОЖИЛЫЕ ПАЦИЕНТЫ С РАСПРОСТРАНЁННЫМ РАКОМ ЛЁГКОГО – ОСОБАЯ ПОПУЛЯЦИЯ

Расширение доказательной базы позволяет избежать как избыточно агрессивного, так и недостаточного лечения

Получение доказательных данных по лечению пожилых пациентов с распространённым раком лёгкого позволит избежать проблем как недостаточного лечения, так и избыточно агрессивного лечения. О проблеме недостаточного лечения речь идёт в тех случаях, когда не назначается противоопухолевая терапия, достоверно способная улучшить как клиническое состояние пациента, так и выживаемость. Исторически пользователи системы Medicare сталкивались с проблемой недостаточного лечения в массовом порядке, когда лишь менее половины пожилых пациентов получали противоопухолевую терапию по поводу распространённого рака лёгкого [5,6].

Избыточно агрессивное лечение может увеличивать выраженность токсических проявлений и частоту осложнений, повышать общее бремя лечения и являться причиной преждевременной смерти пациента, в связи с назначением агрессивных или принципиально новых видов терапии, недостаточно изученных у пожилых. При проведении химиотерапии частота токсичности у пожилых выше, чем в более молодом возрасте [7]. Для решения проблемы токсичности и улучшения выживаемости в стареющей глобальной популяции крайне важно включать более высокий процент пожилых пациентов в клинические исследования. Для этого требуется принципиально пересмотреть представления о дизайне клинических исследований, наборе в них и о стратегиях реализации.

Множественные хронические заболевания и полипрагмазия

Специалистам, занимающимся оказанием медицинской помощи онкологическим пациентам, всё больше приходится сталкиваться с проблемой множественных хронических заболеваний. По данным за 2011 год у 67,3% пользователей системы Medicare было по крайней мере два хронических заболевания, а у 14% имелось от 6 и более хронических заболеваний [8]. Наличие множественных хронических заболеваний у пожилых онкологических пациентов может повлиять на выживаемость и повысить частоту осложнений лечения [9]. В свою очередь, лечение злокачественных новообразований также может ухудшить течение сопутствующих хронических заболеваний или вызвать их обострения. Существует ряд механизмов, объясняющих подобную взаимосвязь. Первый – прямая токсичность в отношении органа, функция которого уже нарушена, развитие пневмонита у пациента с исходным наличием хронической обструктивной болезни лёгких, острого повреждения почек у пациента с хронической почечной недостаточностью или гематологической токсичности у пациента с нарушенной или подавленной функцией костного мозга. Второй – косвенная токсичность в отношении органа, функция которого уже нарушена, в частности, задержка жидкости у пожилого пациента с застойной сердечной недостаточностью. Третий механизм – полипрагмазия при множественных хронических заболеваниях. Подобная проблема становится актуальной, когда назначение нового онкологического лечения сопровождается изменениями или коррекцией режима прочей лекарственной терапии, при этом данные изменения могут быть как стандартными, так и, на первый взгляд, незначитель-

ными. Например, добавление кортикостероидов в рутинном порядке до применения таксанов или ряда других препаратов может ухудшить контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом или способствовать задержке жидкости у пациентов с застойной сердечной недостаточностью. Кроме того, если пациенты получают варфарин, новые пероральные антикоагулянты или даже аспирин, необходимо учитывать возможность взаимодействия с другими лекарственными средствами, для предотвращения геморрагических или, напротив, тромботических осложнений. В пожилой и старческой популяции необходимо повысить осведомлённость о проблеме неблагоприятного влияния онкологического лечения на течение множественных хронических заболеваний, с учётом необходимости полипрагмазии в пожилой популяции, даже у лиц с ограниченной продолжительностью жизни в связи с распространённой стадией основного заболевания. Такие простые меры как оценка наличия сопутствующих заболеваний помощником врача или медсестрой, либо изучение списка принимаемых препаратов (что мог бы сделать фармацевт), потенциально позволили бы улучшить результаты лечения пожилых пациентов с распространёнными злокачественными опухолями и множественными сопутствующими хроническими заболеваниями [10].

Гериатрические синдромы

По мере старения могут развиваться гериатрические синдромы (см. таблицу 1) [11]. Такие гериатрические синдромы как снижение функционального статуса, склонность к падениям, нарушение когнитивной функции и недержание, чрезвычайно осложняют медицинскую помощь, поскольку к ним не применим «упрощающий» подход, распространённый в современной медицине [11]. Гериатрические синдромы неизбежно выходят за рамки традиционных представлений о привязке болезней к тому или иному органу; они требуют системного подхода. Хотя зачастую считается, что в современной медицине используется именно системный подход, научные аспекты клинической практики всё чаще основаны на «упрощающем» подходе [12]. В отличие от определённых типов рака лёгкого, гериатрические синдромы не представляется возможным объяснить какой-либо конкретной драйверной мутацией. Важность гериатрических синдромов состоит в том, что они резко нарушают качество жизни и приводят к инвалидизации [11]. Известно, что они увеличивают риск госпитализаций, смертность, а также способствуют функциональным нарушениям

Продолжение на стр. 8

РИСК РАЗВИТИЯ КАРДИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО, ПОЛУЧИВШИХ ЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ

Лучевая терапия является неотъемлемым компонентом лечения больных немелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ). Одним из наиболее значимых осложнений, возникающих после ее проведения, является кардиальная токсичность. В соответствии с результатами анализа, опубликованного в онлайн-версии журнала the Journal of Clinical Oncology, кардиальные осложнения ≥ 3 степени развились более чем у 10% больных местно-распространённым НМРЛ. В анализ были включены пациенты, принявшие участие в 4 проспективных исследованиях, проведенных в США.

В общей сложности в анализе приняли участие 125 больных II-III стадиями НМРЛ, получавших лечение в 2-х клиниках США в период с 2004 по 2013 гг. Медиана наблюдения составила 51 мес. (4,2 г.). Медиана суммарной дозы лучевой терапии составила 70 Гр. Подавляющее большинство (84%) больных одновременно с лучевой терапией получали химиотерапию. У 27% пациентов до начала лечения были выявлены заболевания сердечно-сосудистой системы.

В соответствии с полученными результатами, при медиане наблюдения 11 мес. у 19 (15%) больных были выявлены кардиальные осложнения ≥ 3 степени. Кумулятивная частота развития осложнений через 24 мес. составила 11% (95% ДИ 5-16%). По данным многофакторного анализа риск развития кардиальных осложнений ≥ 3 степени был значительно выше у больных, имеющих в анамнезе заболевания сердечно-сосудистой системы (ОР=2,96; $p=0,04$), а также получивших высокую дозу облучения на область сердца (ОР=1,07/Гр; $p=0,01$). Как прогрессирование заболевания ($n=71$; ОР=2,15; 95% ДИ 1,54-3,00), так и кардиальные осложнения ≥ 3 степени (ОР=1,76; 95% ДИ 1,04-2,99) являлись факторами более низкой выживаемости больных.

Источник: Dess R, Sun Y, Matuszak M, et al. Cardiac events after radiation therapy: combined analysis of prospective multicenter trials for locally advanced non-small-cell lung cancer. Journal of Clinical Oncology – published online before print March 16, 2017.

НЕJM: НИВОЛУМАБ НЕ ОКАЗАЛСЯ ЭФФЕКТИВНЫМ ПРЕПАРАТОМ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЛЕГКОГО

Ниволумаб является моноклональным антителом, блокирующим PD-1. Во второй линии терапии препарат достоверно улучшает результаты общей выживаемости у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ). Задачей нового исследования 3 фазы было оценить эффективность ниволумаба в первой линии терапии распространённого НМРЛ у больных с экспрессией PD-L1.

Пациенты, ранее не получавшие лекарственное лечение и имеющие уровень экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$, были рандомизированы в группы ниволумаба (3 мг/кг, каждые 2 недели) или платиносодержащей химиотерапии. При прогрессировании болезни на химиотерапии допускалось продолжение лечения ниволумабом. Главным критерием эффективности была выживаемость без прогрессирования у пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 5% и выше.

423 больных имели экспрессию PD-L1 более 5%. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 4,2 мес. в группе ниволумаба и 5,9 мес. в группе химиотерапии. Различия оказались недостоверными (HR=1,15; $P=0,25$). Медиана общей выживаемости также была приблизительно одинаковой – 14,4 мес. и 13,2 мес. для ниволумаба и химиотерапии соответственно (HR=1,02). Частота нежелательных явлений всех степеней составила 71% и 92%. Серьезная токсичность (3-4 степени) отмечалась у 18% больных, получающих антитело, и у 51% – химиотерапию. 128 из 212 (60%) пациентов были переведены из группы химиотерапии на лечение ниволумабом из-за прогрессирования.

Авторы сделали вывод, что терапия ниволумабом в первой линии не приводит к улучшению выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости больных распространённым НМРЛ. Профиль токсичности ниволумаба оказался более благоприятным, чем химиотерапии.

Источник: David P. Carbone, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2017; 376: 2415-2426. June 22, 2017.

Начало на стр. 7

[13]. Кроме того, у пожилых онкологических пациентов распространённость гериатрических синдромов выше, чем у пожилых лиц без злокачественных новообразований [13]. Неудивительно, что гериатрические синдромы могут препятствовать успешным результатам лечения злокачественных новообразований, и, напротив, онкологическое лечение может ухудшать течение гериатрических синдромов [14]. Известно, что при снижении функционального статуса частота токсичности химиотерапии выше [15]. В гериатрической литературе описаны инструменты оценки гериатрических синдромов, а также интервенций и стратегий организации лечения, которые способны профилировать осложнённый гериатрических синдромов, либо, напротив, ухудшают их течение, однако необходимо, чтобы эти инструменты стали широко использоваться клиническими онкологами, занимающимися лечением пациентов в стареющей популяции.

Таблица 1.

Домены комплексной гериатрической оценки	Гериатрические синдромы
Функциональный статус	Снижение функционального статуса
Сопутствующие заболевания	Деменция
Когнитивная функция	Делирий
Статус питания	Падения
Психологическое состояние и социальная поддержка	Головокружение
Оценка лекарственной терапии / полипрагмазия	Синкопальные эпизоды
Нарушения поддержания равновесия и походки	Пролежни
Нарушения зрения и слуха	Недержание
Экономическая оценка	Неадекватный выбор лечения для пожилых пациентов
Уточняющие директивы	

Функциональный статус

Среди пациентов, умирающих от онкологических заболеваний, функциональный статус за последний год жизни характеризуется высокой гетерогенностью. По данным Gill et al, у 20,3% пациентов, умерших от онкологических заболеваний, нарушения функционального статуса отсутствовали, у 33,8% - были катастрофическими, у 21,6% отмечалась ускоренная инвалидизация, у 20,3% - прогрессирующая инвалидизация, а у 4,1% имелась стойкая тяжёлая инвалидизация [16]. Основными приоритетами с точки зрения здоровья пожилых людей, вне зависимости от наличия злокачественных новообразований, является максимальная независимость и предотвращение инвалидизации [17,18]. Функциональный статус необходимо оценивать вне зависимости от возраста и числа сопутствующих заболеваний [9]. Факторы, коррелирующие с ранним падением функционального статуса у пожилых пациентов, получающих химиотерапию, включают депрессию, нарушения когнитивной функции, подвижности и нутритивного статуса, а также нарушения тех аспектов повседневной жизни, из которых складывается возможность

независимого функционирования [19]. Тщательной оценки роли выявления функциональных нарушений у пожилых пациентов с распространённым раком лёгкого не проводилось. Требуются дополнительные исследования по вопросу о том, как именно функциональный статус пожилого пациента, имеющийся до постановки диагноза, влияет на такие последующие результаты лечения как токсичность, выживаемость и параметры, оцениваемые самими пациентами, при распространённом раке лёгкого.

ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЁГКОГО: ПОСТЕПЕННОЕ ИЗМЕНЕНИЕ ПОДХОДОВ

Химиотерапия

Хотя при немелкоклеточном раке лёгкого (НМРЛ) проведено несколько клинических исследований химиотерапии именно в популяции

комбинированной химиотерапии. Основной вопрос, вызывающий наибольшие сложности в лечении пожилых пациентов – возможность выбора активной и хорошо переносимой химиотерапии, которая при этом не нарушала бы качество жизни. Наиболее изученный режим терапии без препаратов платины – комбинация гемцитабина с винорелбином, продемонстрировавшая активность и хорошую переносимость в нескольких исследованиях II фазы. Вместе с тем, в крупном рандомизированном исследовании III фазы MILES (Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study – многоцентровом итальянском исследовании рака лёгкого), куда были включены примерно 700 пациентов, комбинированная терапия гемцитабином с винорелбином не улучшила ни один из оцениваемых клинических параметров (частоту ответов, время до прогрессирования, выживаемость или качество жизни), по сравнению с монотерапией винорелбином или гемцитабином [21]. На основании результатов этих исследований на протяжении многих лет стандартом

лечения пожилых пациентов с распространённым НМРЛ при функциональном статусе (ФС) от 0 до 2 была именно монохимиотерапия. Вместе с тем, на протяжении последних 2 десятилетий в ретроспективных анализах рандомизированных исследований III фазы и во множестве исследований II фазы подтверждена активность и переносимость химиотерапии на основе цисплатина и карбоплатина у пожилых пациентов с сохранённым функциональным статусом [31,32]. В рандомизированном исследовании III фазы, проводимом Quoix и коллегами у пациентов с распространённым НМРЛ в возрасте от 70 до 90 лет доказано превосходство карбоплатина и паклитаксела (в режиме еженедельных введений) над монотерапией как гемцитабином, так и винорелбином, по всем оцениваемым параметрам [33]. Частота ответов была выше практически в 3 раза: 29% и 11% соответственно (p<0,0001), выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 6,1 и 3,0 месяца соответственно (p<0,0001), медиана общей выживаемости – 10,3 и 6,2 месяца соответственно (p=0,00004), а 1-летняя ОВ – 45% и 26% соответственно (p<0,001). Ка-

железа, вызывающий наибольшие сложности в лечении пожилых пациентов – возможность выбора активной и хорошо переносимой химиотерапии, которая при этом не нарушала бы качество жизни. Наиболее изученный режим терапии без препаратов платины – комбинация гемцитабина с винорелбином, продемонстрировавшая активность и хорошую переносимость в нескольких исследованиях II фазы. Вместе с тем, в крупном рандомизированном исследовании III фазы MILES (Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study – многоцентровом итальянском исследовании рака лёгкого), куда были включены примерно 700 пациентов, комбинированная терапия гемцитабином с винорелбином не улучшила ни один из оцениваемых клинических параметров (частоту ответов, время до прогрессирования, выживаемость или качество жизни), по сравнению с монотерапией винорелбином или гемцитабином [21]. На основании результатов этих исследований на протяжении многих лет стандартом

Продолжение на стр. 9

РОЛЬ ПРАВАСТАТИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО (результаты клинического исследования 3 фазы LUNGSTAR)

Комбинация правастатина с первой линией стандартной химиотерапии не способствует увеличению общей выживаемости (ОВ) больных мелкоклеточным раком легкого (МРЛ). Такие результаты были получены Seckl и соавторами и представлены в журнале The Journal of Clinical Oncology.

В серии проспективных когортных и регистрационных исследований было показано, что терапия статинами способствует снижению смертности от злокачественных новообразований в целом, а также летального исхода от рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рецидива и летального исхода от рака молочной железы, рецидива и летального исхода от рака пищевода, колоректального рака и рака легкого. В доклинических исследованиях, проведенных на клеточных линиях рака легкого, было выявлено, что терапия статинами снижает пролиферацию, миграцию, увеличивает апоптоз и сокращает рост злокачественных клеток. Несмотря на это в 4 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях, являвшихся менее крупными, чем LUNGSTAR, преимущества терапии статинами выявлено не было. В клиническом исследовании 3 фазы LUNGSTAR, проведенном в Великобритании, приняли участие 846 больных распространённым МРЛ. Все участники были рандомизированы на 2 группы, одна из которых (n=422) получала 6 курсов химиотерапии эпозидом и дисплатином/карбоплатином каждые 3 недели (до прогрессирования заболевания или развития признаков непереносимой токсичности) и правастатин 40 мг, а вторая (n=424) – аналогичные схемы химиотерапии и плацебо. Лечение правастатином/плацебо продолжалось в течение 2 лет. Допускалось проведение лучевой терапии.

Пациенты, получавшие статины в течение предшествующих 12 месяцев или фибраты в течение 4 недель, не могли принять участие в исследовании. В общей сложности 22% скринированных больных не участвовали в исследовании в связи с предшествовавшей ему терапией статинами. Основным критерием эффективности был показатель ОВ. Сравнимые группы были сопоставимы между собой по всем основным характеристикам.

Медиана наблюдения составила 39,6 мес. Медиана длительности терапии правастатином была 8,6 мес., плацебо – 7,8 мес. Лучевая терапия на область грудной клетки была проведена 47,9% пациентам в группе правастатина и 49,5% участникам в группе плацебо (медиана СОД составила 39 Гр и 40 Гр соответственно). Профилактическое облучение головного мозга было проведено 48,1% и 48,8% больным соответственно (медиана СОД составила 25 Гр в каждой группе соответственно).

Медиана ОВ была 10,6 мес. в группе правастатина и 10,7 мес. в группе плацебо (ОР=1,01; p=0,90). Показатель 2-летней ОВ составил 14,1% и 13,2% соответственно. Результат не зависел от общесоматического статуса по шкале ECOG, возраста, пола, препарата платины, наличия плеврита или поражения лимфатических узлов. Медиана выживаемости без прогрессирования ВБП составила 7,7 мес. и 7,3 мес. соответственно (ОР=0,98; p=0,81). Показатели однолетней и двухлетней ВБП составили 25,3% vs 24,2% и 7,5% vs 7,2% соответственно. Показатель частоты объективного ответа составил 69,0% и 69,1% соответственно.

Нежелательные явления были сопоставимы между сравниваемыми группами. Нежелательные явления ≥3 степени были зарегистрированы у 81,2% больных в группе исследуемого препарата и 81,4% пациентов в группе плацебо. Среди них чаще всего встречались нейтропения (44,9% и 43,0% соответственно), лейкопения (15,1% и 12,7% соответственно) и утомляемость (14,9% и 13,0% соответственно). Независимо от степени тяжести миалгия и миозит были зарегистрированы у 18,0% и 18,8% участников соответственно.

Среди возможных причин полученных результатов авторы отметили дозу, а также выбранный для исследования статин. Помимо этого, исследователи считают, что наше представление о механизме действия статинов у онкологических больных может быть далеким от истины. В отличие от таких липофильных статинов, как, например, симвастатин, правастатин является гидрофильным препаратом. На момент проведения исследования максимально допустимой дозой правастатина было 40 мг. В настоящее время она составляет 80 мг в день. Более того, у участников не измерялся уровень липидов в крови, что не позволяет проанализировать результаты в зависимости от липидснижающего эффекта статинов.

Авторы работы сделали вывод о том, что комбинация правастатина в дозе 40 мг с первой линией стандартной химиотерапии не является эффективной у больных МРЛ. Полученные выводы полностью соответствуют результатам ранее проведенных менее крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований.

Источник: Seckl M, Ottensmeier C, Cullen M, et al. Multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pravastatin added to first-line standard chemotherapy in small-cell lung cancer (LUNGSTAR). Journal of Clinical Oncology 35, no. 14 (May 2017), 1506-1514.

Начало на стр. 5

чество жизни на комбинированной терапии либо не ухудшалось, либо улучшалось. Наблюдался благоприятный эффект в отношении выживаемости у пациентов в возрасте от 80 лет и старше (114 человек; отношение рисков 0,56; 95% доверительный интервал: 0,37–0,85; $p=0,0067$), а также у пациентов с функциональным статусом 2 (122 пациента; отношение рисков 0,65; 95% доверительный интервал: 0,44–0,95; $p=0,027$). Позже в ретроспективном анализе субпопуляции пожилых пациентов, включённых в исследование III фазы, где изучалась комбинация карбоплатина либо с паклитакселом в стандартном растворителе, вводимом раз в 3 недели, либо с паклитакселом, связанным с альбумином, последний режим позволил добиться значительного прироста общей выживаемости, которая составила 19,9 месяца по сравнению с 10,4 ($p=0,009$) [34]. К настоящему времени не было исследования III фазы, в котором проводилось бы формальное сравнение еженедельных введений паклитаксела в растворителе или с наб-паклитакселом в комбинации с карбоплатином у пожилых пациентов с распространённым НМРЛ или в какой-либо иной популяции. На ежегодной встрече ASCO в 2017 году будут разглашены результаты рандомизированного исследования II фазы ABOUND 70+; в нем у пожилых пациентов с распространённым НМРЛ проводится сравнение наб-паклитаксела, вводимого еженедельно в непрерывном режиме либо в прерывистом режиме, с 3 неделями терапии и 1 неделей без неё, в комбинации с карбоплатином; основными оцениваемыми параметрами являются безопасность и переносимость, а в качестве вторичных конечных точек оцениваются частота ответов, ВБП и общая выживаемость.

Изучалась возможность проведения химиотерапии на основе цисплатина. Ожидаются результаты двух отдельных рандомизированных исследований III фазы (MILES 3 и 4), в которых сравнивается монотерапия гемцитабином с комбинацией цисплатина и гемцитабина у пациентов с плоскоклеточным гистологическим типом, либо сравнивается монотерапия пеметрекседом с комбинацией цисплатина и пеметрекседа при НМРЛ. В клинической практике основой лечения пожилых пациентов с распространённым НМРЛ при сниженном функциональном статусе остаётся монотерапия без препаратов платины.

Бевацизумаб и таргетные препараты

В исследовании ECOG 4599 отмечено превосходство комбинации бевацизумаба и паклитаксела/карбоплатина (PCB) по выживаемости над химиотерапией паклитакселом/карбоплатином (PC) без бевацизумаба [33], хотя результаты последующего анализа у участников старше 70 лет позволяют предполагать, что у пожилых пациентов этот благоприятный эффект был менее выражен.

Результаты уточняющих анализов, проведённых Wakelee et al [35] и Ramalingam et al [30], позволяют предполагать сохранение благоприятного

Таблица 2. Результаты проспективных исследований и анализов в субпопуляциях, где изучалась химиотерапия в лечении распространённого НМРЛ у пациентов старше 70 лет

Исследование	Режим	Количество пациентов в возрасте > 70 лет	Медиана выживаемости	1-летняя ОВ	Значение p для медианы выживаемости
ELVIS ²⁰ ; Gridelli, 1999	Оптимальное поддерживающее лечение	78	21 неделя	14%	0,03
	Винорелбин + оптимальное поддерживающее лечение	76	28 недель	32%	
Fraci ²² 2000	Винорелбин + гемцитабин	60	29 недель	30%	<0,01
	Винорелбин	60	18 недель	13%	
MILES ²¹ ; Gridelli, 2003	Винорелбин + гемцитабин	232	30 недель	0,3*	Не значимо
	Винорелбин	233	36 недель	0,38	
	Гемцитабин	233	28 недель	0,28	
ECOG 5592 ²³ ; Langer, 2002	Цисплатин + эпопозид	22	6,34 месяца	31,8%**	Не значимо
	Цисплатин + паклитаксел в высокой дозе	32	9,2 месяца	40,3%	
	Цисплатин + паклитаксел в низкой дозе	32 (86 всего)	9,2 месяца (8,53 месяца в общей популяции)	37,4%	
CALGB 9730 ²⁴ ; Lilenbaum, 2005	Карбоплатин + паклитаксел	77	8 месяцев	35%	Не значимо
	Паклитаксел	78	5,8 месяца	31%	
WJTOG9904 ²⁵ ; Kudoh, 2006	Доцетаксел	88	14,3 месяца	58,6%	Не значимо
	Винорелбин	91	9,9 месяца	36,7%	
NVALT-3 ²⁶ ; Biesma, 2010	Карбоплатин + гемцитабин	90	8,6 месяца	Данные не представлены	Не значимо
	Карбоплатин + паклитаксел	91	6,9 месяца		
IFCT-050 ²⁷ ; Quoix, 2010	Карбоплатин + паклитаксел	225	10,3 месяца	44,5%	<0,0001
	Гемцитабин или винорелбин	226	6,2 месяца	25,4%	
Socinski ²⁸ 2012	Карбоплатин + паклитаксел	82	10,4 месяца	Данные не представлены	0,009
	Карбоплатин + наб-паклитаксел еженедельно	74	19,9 месяца		
Zukin ²⁹ 2013	Карбоплатин + пеметрексед	38	9,9 месяца	40,1%	0,006
	Пеметрексед	36	5,3 месяца	21,9%	
Ramalingam ³⁰ ECOG 4599, 2008	Карбоплатин + паклитаксел + бевацизумаб	113	12,1 месяца	Данные не представлены	0,4
	Карбоплатин + паклитаксел	111	11,3 месяца		

* Вероятность выживаемости за 1 год.

** Общая популяция, ОВ не специфичная для пожилых пациентов.

ятного эффекта в отношении выживаемости у мужчин любого возраста, в то время как у женщин увеличение общей выживаемости имело место до возраста в 60 лет. И лишь у женщин от 60 лет и старше это превосходство оказалось утраченным, частично в связи с тем, что результаты в контрольной группе оказались лучше. Согласно результатам проведённого позже совместного анализа единого пула данных экспериментальной группы исследования E4599 и контрольной группы исследования POINT BREAK, в каждой из которых использовалась комбинация PCB, в котором эти данные сравнивались с результатами применения режиме PC без бевацизумаба, выигрыш в отношении выживаемости сохранялся у пациентов в возрасте до 75 лет, при этом медиана выживаемости составила 13,4 и 10,2 месяца соответственно (отношение рисков 0,78, 95% доверительный интервал: 0,68–0,89) [36]. У пациентов старше 75 лет, составив-

ших ограниченную субпопуляцию размером в 157 человек, комбинация PCB не улучшила результаты (9,6 и 13,0 месяца соответственно; отношение рисков 1,05, 95% доверительный интервал: 0,70–1,57).

Что касается ингибиторов тирозинкиназы (ИТК), результаты ретроспективного анализа, проведённого у пожилых участников исследования BR 21, в котором проводилось сравнение эрлотиниба и плацебо на второй и третьей линиях терапии распространённого НМРЛ, говорят о сохранении превосходства по общей частичных ответов, ВБП и общей выживаемости, хотя у пожилых участников были более выраженными проявления токсичности [37]. Позже, у пациентов с мутациями или с транслокациями, в отношении которых разработаны соответствующие препараты, в исследованиях III фазы отмечено неизменное превосходство эрлотиниба, афатиниба и кризотини-

ба по частоте общих ответов и ВБП над стандартными режимами химиотерапии первой или второй линии, вне зависимости от возраста. В субанализах пациентов в возрасте от 65 до 75 лет (согласно выбранным пороговым значениям) неизменно отмечалось схожее превосходство, хотя статистическая мощность сравнения отдельных параметров у пожилых пациентов часто была недостаточной для доказательства статистической значимости. В исследовании EURTAC, где сравнивался эрлотиниб с химиотерапией на основе препаратов платины, у пациентов с мутациями в экзонах 19 или 21 гена EGFR (epidermal growth factor receptor – рецептора эпидермального фактора роста) выраженность превосходства ИТК по ВБП была схожа у пациентов в возрасте как выше, так и ниже 65 лет; у 88 участников старше 65 лет отношение рисков составило 0,26 (95% доверительный интервал: 0,16–0,51), а у 85 участников моложе 65 лет отношение рисков составило 0,49 (95% доверительный интервал: 0,25–0,75)

[38]. В исследовании Lux Lung 3, где сравнивался афатиниб с цисплатином/пеметрекседом у пациентов с распространённым заболеванием при наличии мутаций EGFR у ранее не получавших лечение пациентов с распространённым заболеванием и мутациями EGFR, афатиниб превосходил химиотерапию по ВБП у 135 пациентов в возрасте от 65 лет и старше (отношение рисков 0,64; 95% доверительный интервал: 0,39–1,03), без значимых различий у 211 пациентов в возрасте менее 65 лет (отношение рисков 0,53; 95% доверительный интервал: 0,36–0,79) [39]. В недавно проведённом исследовании J-ALEX отмечено статистически достоверное и клинически значимое превосходство алектиниба по ВБП над стандартной терапией кризотинибом у пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее не получавших ИТК [40]. Из 207 включённых участников исследования у 22 пациентов возраст был 75 лет и старше; отношение ри-

Продолжение на стр. 10

Начало на стр. 5

сков для превосходства алектиниба по ВВП в этой небольшой популяции оказалось весьма впечатляющим, составив 0,28, однако в связи с небольшим размером популяции и недостаточной статистической мощностью сравнения, 95% доверительные интервалы пересекали единицу (0,06–1,19), из-за чего потенциальная разница не оказалась статистически достоверной.

Иммунотерапия

Иммунотерапия ниволумабом и пембролизумабом – двумя новыми исследуемыми ингибиторами иммунных контрольных точек – позволила добиться превосходства по общей выживаемости над стандартной терапией доцетакселом в качестве терапии второй линии при распространённым НМРЛ, при меньшей токсичности [41,42]. По состоянию на 2017 год ингибиторы PD-1 успешно вытеснили химиотерапию на второй линии лечения, вне зависимости от гистологического типа. В проведённых исследованиях подтверждено превосходство иммунотерапии и в подгруппе пожилых участников исследования, в особенности (в возрасте от 65 до 75 лет). К сожалению, в этих исследованиях участвовало не так много пациентов в возрасте от 75 лет и старше (см. таблицу 3). Результаты некоторых анализов говорят об отсутствии каких-либо указаний на более высокую частоту проявлений токсичности ниволумаба у пожилых пациентов [41]. На данный момент не проводится ни одного исследования иммунотерапии при распространённом НМРЛ, в котором участвовали бы именно пожилые пациенты.

ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЕ И ПАЛЛИАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Ранее, когда подходы к паллиативному лечению/организации хосписов находились на этапе становления, паллиативное лечение рассматривалось в качестве альтернативы агрессивному лечению, направленному на основной диагноз. Как правило, онкологическим пациентам предлагался выбор между химиотерапией или паллиативным лечением/уходом в хосписах, но не сочетание обоих подходов. В большинстве случаев лечение ограничивалось паллиативными подходами у пациентов с исчерпанными возможностями дальнейшей терапии, которые далее желали получать лишь поддерживающее лечение. Как среди медицинских работников, так и в обществе в целом были широко распространены представления о том, что препараты, используемые для снижения выраженности симптоматики, могут ускорить смертельный исход у пациентов, находящихся в хосписах [43]. Действительно, по результатам раннего анализа пользователей системы Medicare после включения программы лечения в хосписах медиана выживаемости составила лишь 36 дней [44]. В этом исследовании именно рак лёгкого оказался наиболее распространённым диагнозом, на долю которого пришлось 21,4% случаев. В более позднем ретроспективном анализе выживаемости у пользователей системой Medicare, находящихся в терминальном состоянии, отмечено улучшение выживаемости

у пациентов, перемещённых в хосписы, по сравнению с остальными пациентами [43]. При этом отмечена значительно лучшая выживаемость у больных раком лёгкого, которым начали оказывать помощь в хосписах. Группой Saito et al проведён ретроспективный анализ базы данных Surveillance, Epidemiology, and Results (Наблюдения, эпидемиологии и результатов) [45]. Изучены данные по 7879 пользователям системы Medicare, умерших с 1991 по 1999 годы от распространённого НМРЛ, проживших не менее месяцев. Выживаемость за 1 год была в пользу пациентов, которым начали оказывать помощь в хосписах (25,7% и 20,7% соответственно), как и выживаемость за 2 года (6,9% и 5,5% соответственно, $p < 0,001$). Пациенты, получавшие помощь в хосписах, с большей вероятностью относились к европеоидной расе, обладали более высоким социально-экономическим статусом и проживали в городских конгломерациях.

Современные доказательные данные говорят о том, что раннее начало адекватного паллиативного/поддерживающего лечения скорее в дополнение к стандартной онкологической помощи, нежели вместо неё, позволяют добиться лучших результатов. В 2010 году Temel et al [46] были опубликованы результаты рандомизированного исследования, проведённого в единственном центре, где продемонстрирована польза раннего начала паллиативного лечения в составе комплексной стандартной онкологической помощи пациентам с впервые диагностированным метастатическим НМРЛ. В этом исследовании пациенты с впервые диагностированным метастатическим НМРЛ случайным образом распределялись для получения либо только лишь стандартной онкологической помощи, либо стандартной онкологической помощи вместе с проактивным началом паллиативного лечения. Паллиативное лечение включало первоначальную оценку группой специалистов по паллиативной помощи (в качестве которых выступали врачи и высокоспециализированные медсестры), с последующими ежемесячными визитами для проведения паллиативной терапии (см. таблицы 4 и 5) [47]. У пациентов, распределённых в группу паллиативного лечения, было выше качество жизни (оцениваемое с помощью опросника Функциональной оценки противоопухолевой терапии, для рака лёгкого с мутациями (Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung, разработанного Американским торакальным обществом), у них реже встречалась депрессивная симптоматика и заболевание имело менее агрессивный характер течения. Пятьдесят четыре процента пациентов в контрольной группе получали агрессивное лечение незадолго до смертельного исхода, в то время как в группе паллиативного лечения этот показатель составил лишь 33% ($p=0,05$). Несмотря на эту разницу, в группе паллиативного лечения выживаемость была дольше (11,6 и 8,9 месяца соответственно, $p=0,02$). Следует обратить внимание на схожесть этой разницы в выживаемости с аналогичной разницей, наблюдаемой в рандомизированных исследованиях сравнения ниволумаба с доцетакселом у пациентов с рецидивирующим

Таблица 3. Значения отношения рисков и доверительных интервалов в различных возрастных популяциях участников исследований III фазы ингибиторов PD-1, по сравнению с доцетакселом, на второй линии терапии НМРЛ

Исследование и возрастные субпопуляциями	Число пациентов	Отношение рисков	95% ДИ
Checkmate 017: сравнение ниволумаба и доцетаксела при плоскоклеточной гистологии			
≤65	152	0,52	0,35-0,75
От 65 до 75	91	0,56	0,34-0,91
>75	29	1,85	0,76-4,51
Checkmate 057: сравнение ниволумаба и доцетаксела при неплоскоклеточной гистологии			
≤65	339	0,81	0,62-1,04
От 65 до 75	200	0,63	0,45-0,89
≥75	43	0,90	0,43-1,87
Keynote 10: сравнение пембролизумаба и доцетаксела при PD-L1 >1%			
<65	317	0,68	0,50-0,79
>65	204	0,76	0,57-1,07

ДИ = доверительный интервал.

Таблица 4. Принципы TEAM для организации паллиативной помощи: общие характеристики успешной паллиативной помощи, используемые в клинических исследованиях

Т.Е.А.М.	Характеристика
Время (Time)	По крайней мере 1 дополнительный час в месяц с пациентом и семьей
Образование (Education)	Информирование о прогнозе, существующих возможностях, планировании дальнейшей помощи, перемещения в хоспис
Оценки (Assessments)	Формальная симптоматика, психологическое состояние, ограничивающие факторы
Ведение пациента (Management)	Междисциплинарной группой

НМРЛ неплоскоклеточного гистологического типа [48]. Вместе с тем, результаты исследования, проведённого в единственном центре, не представляется возможным автоматически экстраполировать на общую практику. В большинстве учреждений, оказывающих стандартную онкологическую помощь населению, отсутствует специализированный персонал, который мог бы заниматься только паллиативной помощью, и остаётся неясным, можно ли добиться пользы, связанной с ранним началом паллиативного лечения, без таких специализированных групп, по типу использованных в исследовании Temel et al. В 2010 году лишь в 59% программ комплексной онкологической помощи, разработанных Национальным институтом рака США, и в 22% программ стандартной онкологической помощи населению, было предусмотрено амбулаторное паллиативное лечение [49]. В недавнем исследовании, проведённом в калифорнийских клиниках, оказывающих стационарную паллиативную помощь, отмечено, что амбулаторную паллиативную помощь предлагала лишь пятая часть этих учреждений, а круглосуточная доступность паллиативной помощи обеспечивалась лишь у четверти [50]. Кроме того, у пользователей системы Medicare в сельской местности, а также с более низким социально-экономическим статусом ниже вероятность включения в программы паллиативной

Продолжение на стр. 11

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПО ВЫЖИВАЕМОСТИ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ, ПОЛУЧЕННЫЕ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО В КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ MYSTIC

27 июля 2017 г. были представлены результаты по выживаемости без прогрессирования (ВВП), полученные в клиническом исследовании 3 фазы MYSTIC. Целью проведения этого рандомизированного открытого многоцентрового исследования было сравнение эффективности и безопасности терапии дурвалумабом или комбинации дурвалумаба с тремелимумабом с режимами химиотерапии на основе препаратов платины в первой линии лечения больных метастатическим немелкоклеточным раком легкого. Комбинация дурвалумаба и тремелимумаба не достигла первичной конечной точки, которой являлось увеличение показателя ВВП у больных с наличием экспрессии PD-L1 в ≥25% злокачественных клеток. Аналогичным образом не было зарегистрировано преимущество в ВВП у больных, находящихся на монотерапии дурвалумабом, по сравнению с участниками, получившими стандартные платиносодержащие режимы терапии. Результаты по общей выживаемости больных в группе монотерапии дурвалумабом, а также в группе дурвалумаба и тремелимумаба, планируется получить в первой половине 2018 г.

Источник: веб-сайт ASCO.

Начало на стр. 5

помощи или перевода в хосписы, и выше вероятность обращения в приёмные отделения стационаров незадолго до смертельного исхода [51].

Пациентам с распространённым НМРЛ во время последнего месяца жизни часто проводится химиотерапия. По данным анализа пользователей системы Medicare, проведённого в 2001 году, 11% получали химиотерапию во время последнего месяца жизни [52]. По данным итальянского исследования 33% пациентов получали химиотерапию на протяжении последнего месяца жизни, при этом во время последнего месяца жизни у 15% имели место проявления токсичности степени 3-4, а также отмечено 2 случая смертельного исхода, связанных с проводимым лечением [53]. Клиническая эффективность химиотерапии отмечалась у 10% пациентов. По результатам ретроспективного анализа историй болезни в 10 онкологических центрах, оказывающих медицинскую помощь в общей популяции, химиотерапия проводилась у 43% пациентов с распространённым НМРЛ на протяжении последнего месяца жизни и у 20% не более последних 2 недель жизни [54]. При раннем начале паллиативного лечения у больных раком лёгкого частота проведения химиотерапии на протяжении последнего месяца жизни была ниже [55]. Интересно отметить, что пациенты в обеих группах (получавшие только онкологическую помощь, либо ту же медицинскую помощь с ранним началом паллиативного лечения) получили схожее число режимов химиотерапии, однако в группе паллиативной помощи был выше интервал без лечения до смертельного исхода, с более ранним переводом в хосписы и более длительным пребыванием в них.

По крайней мере частично польза раннего начала паллиативной помощи может быть обусловлена информированием пациентов, с более реалистичными ожиданиями относительно исходов распространённого НМРЛ. В исследовании, проведённом Temel et al, треть пациентов с распространённым раком лёгкого на момент включения в исследование считала своё заболевание излечимым, а большинство рассматривало в качестве задачи терапии именно устранение злокачественной опухоли [56]. Авторы отметили, что в группе раннего начала паллиативной помощи было выше число пациентов, у которых восприятие прогноза осталось или стало адекватным, по сравнению с группой, где проводилось только стандартное лечение (82,5% и 59,6% соответственно, $p=0,02$). У пациентов в группе паллиативного лечения, чьё восприятие прогноза было более адекватным, была гораздо ниже вероятность проведения внутривенной химиотерапии к концу жизни (9,4% и 50% соответственно, $p=0,02$). Ряд последующих работ позволяет предполагать, что формальное и тщательное планирование медицинской помощи позволяет снизить вероятность бесплодных вмешательств и растраты ресурсов хосписов [57].

Эти данные позволяют предполагать, что раннее начало паллиативного лечения с адекватным инфор-

Таблица 5. Организации, специализирующиеся в вопросах паллиативной помощи, с соответствующими инструментами оценки

Ресурс паллиативной помощи	Веб-сайт
Совместная группа изучения паллиативной помощи (Palliative Care Research Cooperative Group)	http://palliativecareresearch.org/
Национальный консенсусный проект (National Consensus Project)	www.nationalconsensusproject.org/
Национальный центр изучения паллиативной помощи (National Palliative Care Research Center)	www.npcrc.org/content/25/measurement-and-evaluation-tools.aspx
Центр совершенствования паллиативной помощи (Center to Advance Palliative Care)	www.capc.org/
Информационная система измерения параметров, оцениваемых самими пациентами (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System)	https://commonfund.nih.gov/promis/index
Руководства ASCO по паллиативной помощи (ASCO Palliative Care Guidelines)	www.asco.org/palliative-care-guideline

мированием пациентов о прогнозе и формированием реалистических ожиданий может как улучшить исходы, так и уменьшить бесплодные затраты дорогостоящих ресурсов. Добавление паллиативной терапии и раннее составление тщательного плана медицинской помощи в алгоритмы лечения пожилых пациентов с распространённым НМРЛ должно стать задачей для всех центров, осуществляющих лечение подобных больных. Подобный подход должен оптимизировать пользу, достигаемую при применении химиотерапии у тех пациентов, которым она показана, при этом избежав её назначения пациентам с низкой вероятностью благоприятных результатов.

ГЕРИАТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА, СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА И ПАРАМЕТРЫ, ОЦЕНИВАЕМЫЕ САМИМИ ПАЦИЕНТАМИ

Поскольку у большинства пожилых пациентов с распространённым НМРЛ при отсутствии драйверных мутаций, в отношении которых можно было бы применить специфичную терапию, ожидаемая продолжительность жизни уменьшена, необходим комплексный подход к лечению распространённого рака лёгкого в пожилом возрасте. Проведение комплексной гериатрической оценки (CGA) и разработка инструментов стратификации риска – важная задача, являющаяся элементом разработки комплексных подходов к лечению. Karnofsky одним из первых предпринял попытку количественной оценки физических функций пациентов и их способности к выполнению повседневных задач [58], однако установлено, что CGA лучше позволяет прогнозировать такие исходы заболевания, как, в частности проявления токсичности, по сравнению с оценкой функционального статуса по Karnofsky врачами [59]. Продемонстрировано также, что оценка по CGA даёт дополнительную информацию о функциональном статусе, даже у пациентов с хорошими показателями по ECOG (Шкалы восточной объединённой онкологической группы – Eastern Cooperative Oncology Group) [60].

Описано, что подход, основанный на CGA, позволяет уменьшить проявления токсичности у пожилых пациентов с распространённым раком лёгкого. Недавно это было продемонстрировано в рандоми-

зированном исследовании III фазы ESOGIA, где использовался модифицированный инструмент гериатрической оценки [61]. Пациенты в возрасте от 70 лет и старше случайным образом распределялись в группы либо двухкомпонентной химиотерапии с карбоплатином или монотерапии, где решение принималось лишь на основании возраста и функционального статуса, либо в экспериментальную группу с учётом CGA.

Между двумя группами отмечались существенные различия в распределении назначаемого лечения. Среди участников в группе CGA 23% пациентов с низким функциональным статусом получали оптимальное поддерживающее лечение, а далее – им не проводилась химиотерапия, что позволяло избежать избыточно агрессивного лечения. Кроме того, более высокий процент пациентов с сохранённым функциональным статусом получал двухкомпонентную терапию на основе карбоплатина (45,7% и 35,1% в контрольной группе), что позволяло избежать проблемы недостаточного лечения. Хотя в контрольной группе все пациенты получили лечение, а 23% пациентов в экспериментальной группе получили лишь оптимальное поддерживающее лечение, различия в выживаемости между двумя группами не было, поскольку в экспериментальной группе больше пациентов получали адекватное лечение согласно стратификации риска. На основании стратификации риска и адекватного распределения лечения у пациентов в группе CGA было меньше проявлений токсичности (любой степени), чем в контрольной группе (85,6% и 93,5% соответственно; $p=0,015$). Кроме того, было меньше случаев неудачи лечения в связи с токсичностью: 4,8% в группе CGA и 11,8% в контрольной группе ($p=0,007$). Одна из причин отсутствия различий в выживаемости между двумя группами – проведение терапии доцетакселом вместо двухкомпонентной химиотерапии на основе препаратов платины в группе CGA у всех пациентов с несколько сниженным функциональным статусом, что вносило свой вклад в недостаточную интенсивность проводимого лечения. Другая причина может быть связана с тем фактом, что все пациенты старше 75 лет, а также любые пациенты с функциональным статусом 2 должны были получать лишь монотерапию, что исказило результаты исследования

в пользу пациентов с меньшими функциональными нарушениями. Интересно отметить, что у 80% пациентов в обеих группах функциональный статус по ECOG был 0-1, в то время как функциональный статус 2 по ECOG был лишь у меньшей части.

Инструменты стратификации риска, разработанные на основании CGA, позволили решить значительную часть проблем, связанных с токсичностью и химиотерапией. До проведения исследования ESOGIA в Европе группой CALGB в Соединённых Штатах оценён инструмент CARG (разработанный Группой изучения онкологических заболеваний и старения – Cancer and Aging Research Group) в качестве инструмента, позволяющего прогнозировать токсичность химиотерапии точнее, чем оценка функционального статуса по Karnofsky врачами [62]. Шкала CRASH (Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients – Шкала оценки рисков, связанных с химиотерапией, у возрастных пациентов) позволяет прогнозировать гематологические проявления токсичности степени 4, а также негематологические проявления токсичности степени 3 или 4, вызываемые химиотерапией [63]. При использовании шкал CARG или CRASH у пациентов с более низкими показателями частота проявлений токсичности была значительно ниже. Компоненты 4 инструментов стратификации риска, основанных на шкале CGA, перечисленные в таблице 6. Аналогичным образом, инструменты стратификации риска, основанные на CGA, необходимы и при назначении иммунотерапии, как и таргетных пероральных препаратов, однако на данный момент такие шкалы не разработаны. Позже было проведено сравнение 4 инструментов в стратификации риска, позволяющих дифференцировать пожилых пациентов в зависимости от сохранного, несколько сниженного или низкого функционального статуса, со шкалой SIOG1; полученные результаты позволили провести оптимальное разграничение по смертности за 1 год [64]. Необходимо разработать консенсус по вопросу о том, каким именно пожилым пациентам с распространённым раком лёгкого следует проводить оптимальное поддерживающее лечение без противоопухолевой терапии.

Сейчас, когда разрабатывается все больше схем оплаты терапии

с привязкой к её качеству, а число возможных методов лечения всё увеличивается, параметры, оцениваемые самими пациентами, приобретают всё большее значение. Хотя выживаемость зачастую расценивают в качестве всеобъемлющего параметра, отражающего интересы пациента, у пожилых пациентов большую ценность имеют сохранение функций, когнитивной функции и независимости [18]. Определение приоритетов среди таких медицинских параметров как выживаемость, сохранение независимости, уменьшение болевого синдрома или прочей ограничивающей симптоматики может принести пользу как пациентам, так и медицинским работникам, вынужденным выбирать методы лечения из все более длинного списка возможных альтернатив. Международный консорциум измерения исходов, относящихся к состоянию здоровья, составил международные консенсусные рекомендации по параметрам, наиболее важным для больных раком лёгкого [67]. Опросники для оценки качества жизни QLQ-C30 и QLQ-LC13, разработанные Европейской организацией по изучению и лечению злокачественных новообразований (EORTC), наряду с модифицированным опросником самостоятельной оценки сопутствующих заболеваний, рекомендованы в качестве инструментов, позволяющих отслеживать динамику болевого синдрома, прочей симптоматики, состояние здоровья, оцениваемого самими пациентами, а также течения сопутствующих заболеваний. Следует отметить значимые возрастные различия в ответах на QLQ-30, а также определённые сложности, которые представляют ответы на эти 43 вопроса [68-70]. Необходимы дополнительные исследования для уточнения того, насколько адекватно те инструменты для изучения параметров, оцениваемых самими пациентами, которые рекомендуются в настоящее время, отражают специфичные потребности пожилых пациентов с распространённым раком лёгкого.

На данный момент отсутствует консенсус по использованию параметров, оцениваемых самими пациентами, в пожилой популяции больных распространённым раком лёгкого. Инструмент EORTC QLQ-ELD14 валидирован в качестве дополнения к опроснику EORTC QLQ-C30, предназначенному для

Продолжение на стр. 12

Начало на стр. 5

оценки медицинских аспектов качества жизни [31]. Хотя эта шкала, состоящая из 44 пунктов, рассматривает определённые гериатрические проблемы, такие как ограничение повседневной деятельности, подвижность, бремя заболевания, психические и соматические компоненты заболевания, она не рассматривает такие важные параметры, специфичные для возрастной популяции, как падение, независимость от помощи сторонних лиц и когнитивная функция. Регистрируемая самими пациентами оценка саркопении – пример гериатрического инструмента, предназначенного для самостоятельной регистрации онкологическими пациентами, который специально был разработан для возрастной популяции [32]. Этот опросник, состоящий из 13 пунктов, был предназначен для использования при различных типах злокачественных новообразований (19% – для рака лёгкого); установлено, что он выявляет ограничение со стороны инструментальных компонентов повседневной деятельности, а также ограничения в выполнении физических функций. Для описания проблемы ухудшения функциональных показателей, падения когнитивной функции и других гериатрических синдромов у пожилых пациентов с распространённым раком лёгкого требуются дополнительные гериатрические параметры, предназначенные для самостоятельной оценки онкологическими пациентами.

Выводы

В процессе лечения пожилых больных с распространённым раком лёгкого требуется персонализированный подход, учитывающий все особенности конкретного пациента. Для персонализированного лечения пожилых пациентов требуется участие междисциплинарной группы специалистов. Обязательно необходимо правильно подобрать препарат или индивидуальный метод терапии, подходящий для конкретного пациента, однако этого недостаточно. Важнейшие компоненты алгоритма выбора лечения – уточнение предпочтений пациентов, оценка рисков и совместное принятие решений [71]. В настоящее время, когда появляется все больше методов лечения, таких как иммунотерапевтические и пероральные таргетные препараты, для лечения пожилых взрослых пациентов требуется понимание как онкологических, так и гериатрических принципов, наряду с внимательным изучением расширяющегося объёма разнообразных литературных источников, или литературных публикаций, основанных на недавних исследованиях III фазы. Лечение пожилых пациентов с распространённым раком лёгкого затруднено некоторыми особенностями, включая наличие множественных хронических заболеваний, проблему полипрагмазии и гериатрические синдромы. Безусловно, пациентам с сохранённым функциональным статусом приносит пользу стандартное лечение, но, несмотря на расширяющийся объём доказательных данных по

Таблица 6. Четыре инструмента стратификации риска у пожилых больных раком лёгкого

CARG [59]	CRASH [63]	ESOGIA [61]	SIQIG1 [64]
Возраст ≥72 лет	ФС по ECOG	ФС по ECOG	ФС 4 по ECOG
Количество химиотерапевтических средств	Диастолическое артериальное давление	Повседневная активность	Повседневная активность
Доза химиотерапии, стандартная доза	Инструментальные компоненты повседневной деятельности	Инструментальные компоненты повседневной деятельности	Инструментальные компоненты повседневной деятельности
Гемоглобин <11 л/дл (у мужчин) и <10 г/дл (у женщин)	ЛГД	MMSE	Сопутствующие заболевания
Клиренс креатинина <34 мл/мин	MMS	Гериатрические синдромы	Нарушения нутритивного статуса
Нарушения слуха, умеренные или хуже	MNA	Индекс сопутствующих заболеваний по Charlson	
Количество падений за последние 6 месяцев, ≥1	Chemotox	GDS 5	
IADLS: приём препаратов лишь с некоторой посторонней помощью или невозможен			
MOS: несколько ограничена ходьба в пределах одного квартала			
MOS: снижена социальная активность в связи с нарушенным соматическим/эмоциональными компонентами здоровья			

Chemotox – токсичность химиотерапевтического режима (см. цифры в литературном источнике); GDS 5 – гериатрическая шкала депрессии; IADLS – шкала инструментальных компонентов повседневной деятельности [65]; ЛГД – лактатдегидрогеназа; MMS – мини-оценка психологического здоровья (mini-mental health status); MMSE – мини-оценка психического статуса (mini-mental status examination); MNA – мини-оценка нутритивного статуса (mini-nutritional assessment); MOS – исследование медицинских исходов (medical outcomes study) [66]; ФС – функциональный статус.

различным видам терапии, сохраняется значительный дефицит информации по вопросам токсичности и выживаемости у пожилых пациентов. Стратегии поддерживающего лечения, стратификации и параметров, оцениваемых самими пациентами – важные компоненты, которые необходимо учитывать при окончании медицинской помощи пожилым больным раком лёгкого, как в клинических исследованиях, так и в клинической практике.

Литература

- Howlander N NA, Krapcho M, Garshell J, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2012, (ed April 2016). Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2015.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016;66:7-30. PubMed | CrossRef
- Lutz W, Sanderson W, Scherbov S. The coming acceleration of global population ageing. Nature. 2008;451:716-719. PubMed | CrossRef
- Hurria A, Dale W, Mooney M, et al; Cancer and Aging Research Group. Designing therapeutic clinical trials for older and frail adults with cancer: U13 conference recommendations. J Clin Oncol. 2014;32:2587-2594. PubMed | CrossRef
- Davidoff AJ, Tang M, Seal B, et al. Chemotherapy and survival benefit in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2010;28:2191-2197. PubMed | CrossRef
- Bradley CJ, Yabroff KR, Mariotto AB, et al. Antineoplastic treatment of advanced-stage non-small-cell

- lung cancer: treatment, survival, and spending (2000 to 2011). J Clin Oncol. Epub 2017 Jan 3.
- Chrischilles EA, Pendergast JF, Kahn KL, et al. Adverse events among the elderly receiving chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2009;28:620-627. PubMed | CrossRef
- Lochner KA, Goodman RA, Posner S, et al. Multiple chronic conditions among Medicare beneficiaries: state-level variations in prevalence, utilization, and cost, 2011. Medicare Medicaid Res Rev. 2013;3:3. CrossRef
- Extermann M, Overcash J, Lyman GH, et al. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. J Clin Oncol. 1998;16:1582-1587. PubMed | CrossRef
- Balducci L, Goetz-Parten D, Steinman MA. Polypharmacy and the management of the older cancer patient. Ann Oncol. 2013;24(Suppl 7):vii36-vii40. PubMed | CrossRef
- Halter J, Ouslander J, Tinetti M, et al. Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology. McGraw-Hill Prof Med/Tech, New York. 2017.
- Ahn AC, Tewari M, Poon CS, et al. The limits of reductionism in medicine: could systems biology offer an alternative? PLoS Med. 2006;3:e208. PubMed | CrossRef
- Mohile SG, Fan L, Reeve E, et al. Association of cancer with geriatric syndromes in older Medicare beneficiaries. J Clin Oncol. 2011;29:1458-1464. PubMed | CrossRef
- Naeim A, Reuben D. Geriatric syndromes and assessment in older cancer patients. Oncology (Williston Park). 2001;15:1567-1577, 1580; discussion, 1581, 1586, 1591.
- Cohen HJ, Smith D, Sun C-L,

- et al; Cancer and Aging Research Group. Frailty as determined by a comprehensive geriatric assessment-derived deficit-accumulation index in older patients with cancer who receive chemotherapy. Cancer. 2016;122:3865-3872. PubMed | CrossRef
- Gill TM, Gahbauer EA, Han L, et al. Trajectories of disability in the last year of life. N Engl J Med. 2010;362:1173-1180. PubMed | CrossRef
- Fried TR, Tinetti ME, Iannone L, et al. Health outcome prioritization as a tool for decision making among older persons with multiple chronic conditions. Arch Intern Med. 2011;171:1854-1856. PubMed
- Fried TR, Bradley EH, Towle VR, et al. Understanding the treatment preferences of seriously ill patients. N Engl J Med. 2002;346:1061-1066. PubMed | CrossRef
- Hoppe S, Rainfray M, Fonck M, et al. Functional decline in older patients with cancer receiving first-line chemotherapy. J Clin Oncol. 2013;31:3877-3882. PubMed | CrossRef
- The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst. 1999;91:66-72.
- Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al; MILES Investigators. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2003;95:362-372. PubMed | CrossRef
- Fraci G, Lorusso V, Panza N, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus

- vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2000;18:2529-2536. PubMed | CrossRef
- Langer CJ, Manola J, Bernardo P, et al. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2002;94:173-181. PubMed | CrossRef
- Lilenbaum RC, Herndon JEII, List MA, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730). J Clin Oncol. 2004;23:190-196. PubMed | CrossRef
- Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). J Clin Oncol. 2006;24:3657-3663. PubMed | CrossRef
- Biesma B, Wymenga ANM, Vincent A, et al; Dutch Chest Physician Study Group. Quality of life, geriatric assessment and survival in elderly patients with non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-gemcitabine or carboplatin-paclitaxel: NVALT-3 a phase III study. Ann Oncol. 2011;22:1520-1527. PubMed | CrossRef
- Quoix E, Zalcman G, Oster JB, et al; Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial.

Lancet. 2011;378:1079-1088. PubMed | CrossRef

28. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012;30:2055-2062. PubMed | CrossRef

29. Zukin M, Barrios CH, Pereira JR, et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol.* 2013;31:2849-2853. PubMed | CrossRef

30. Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, et al; Eastern Cooperative Oncology Group. Outcomes for elderly, advanced-stage non small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599. *J Clin Oncol.* 2008;26:60-65. PubMed | CrossRef

31. Wheelwright S, Darlington AS, Fitzsimmons D, et al. International validation of the EORTC QLQ-ELD14 questionnaire for assessment of health-related quality of life elderly patients with cancer. *Br J Cancer.* 2013;109:852-858. PubMed | CrossRef

32. Gewandter JS, Dale W, Magnuson A, et al. Associations between a patient-reported outcome (PRO) measure of sarcopenia and falls, functional status, and physical performance in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol.* 2015;6:433-441. PubMed | CrossRef

33. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:2542-2550. PubMed | CrossRef

34. Socinski MA, Langer CJ, Okamoto I, et al. Safety and efficacy of weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin as first-line therapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2013;24:314-321. PubMed | CrossRef

35. Wakelee HA, Dahlberg SE, Brahmer JR, et al; Eastern Cooperative Oncology Group. Differential effect of age on survival in advanced NSCLC in women versus men: analysis of recent Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) studies, with and without bevacizumab. *Lung Cancer.* 2012;76:410-415. PubMed | CrossRef

36. Langer CJ, Socinski MA, Patel JD, et al. Isolating the role of bevacizumab in elderly patients with previously untreated nonsquamous non-small cell lung cancer: secondary analyses of the ECOG 4599 and PointBreak Trials. *Am J Clin Oncol.* 2016;39:441-447. PubMed | CrossRef

37. Wheatley-Price P, Ding K, Seymour L, et al. Erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol.* 2008;26:2350-2357. PubMed | CrossRef

38. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al; Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer

(EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:239-246.

39. Yang JCH, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015;16:141-151. PubMed | CrossRef

40. Nokihara H, Hida T, Kondo M, et al. Alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naive ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC): Primary results from the J-ALEX study. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2017;34:A-9008.

41. Singh H, Kim, G, Maher, VE, et al. FDA subset analysis of the safety of nivolumab in elderly patients with advanced cancers. *J Clin Oncol.* 2016;34 (suppl; abstr 10010).

42. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387:1540-1550. PubMed | CrossRef

43. Connor SR, Pyenson B, Fitch K, et al. Comparing hospice and nonhospice patient survival among patients who die within a three-year window. *J Pain Symptom Manage.* 2007;33:238-246. PubMed | CrossRef

44. Christakis NA, Escarce JJ. Survival of Medicare patients after enrollment in hospice programs. *N Engl J Med.* 1996;335:172-178. PubMed | CrossRef

45. Saito AM, Landrum MB, Neville BA, et al. Hospice care and survival among elderly patients with lung cancer. *J Palliat Med.* 2011;14:929-939. PubMed | CrossRef

46. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:733-742. PubMed | CrossRef

47. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, et al. Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2017;35:96-112. PubMed | CrossRef

48. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:1627-1639. PubMed | CrossRef

49. Hui D, Elsayem A, De la Cruz M, et al. Availability and integration of palliative care at US cancer centers. *JAMA.* 2010;303:1054-1061. PubMed | CrossRef

50. Rabow MW, O'Riordan DL, Pantilat SZ. A statewide survey of adult and pediatric outpatient palliative care services. *J Palliat Med.* 2014;17:1311-1316. PubMed | CrossRef

51. Nayar P, Qiu F, Watanabe-Galloway S, et al. Disparities in end of life care for elderly lung cancer patients. *J Community Health.* 2014;39:1012-1019. PubMed | CrossRef

52. Emanuel EJ, Young-Xu Y, Levinsky NG, et al. Chemotherapy use among Medicare beneficiaries at the end of life. *Ann Intern Med.* 2003;138:639-643. PubMed | CrossRef

53. Giorgi F, Bascioni R, Brugni M, et al. Chemotherapy use at the end of life: an analysis of the decision making process. *J Clin Oncol.* 2004;22:6081. CrossRef

54. Murillo JR Jr, Koeller J. Chemotherapy given near the end of life by community oncologists for advanced non-small cell

lung cancer. *Oncologist.* 2006;11:1095-1099. PubMed | CrossRef

55. Greer JA, Pirl WF, Jackson VA, et al. Effect of early palliative care on chemotherapy use and end-of-life care in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2011;30:394-400. PubMed | CrossRef

56. Temel JS, Greer JA, Admane S, et al. Longitudinal perceptions of prognosis and goals of therapy in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: results of a randomized study of early palliative care. *J Clin Oncol.* 2011;29:2319-2326. PubMed | CrossRef

57. Neubauer MA, Taniguchi CB, Hoverman JR. Improving incidence of code status documentation through process and discipline. *J Oncol Pract.* 2015;11:e263-e266. PubMed | CrossRef

58. Karnofsky DA. *The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. Evaluation of Chemotherapeutic Agents.* Copernicus Books, New York. 1949;199-205.

59. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol.* 2011;29:3457-3465. PubMed | CrossRef

60. Repetto L, Fratino L, Audisio RA, et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J*

Clin Oncol. 2002;20:494-502. PubMed | CrossRef

61. Corre R, Greillier L, Le Caër H, et al. Use of a comprehensive geriatric assessment for the management of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the phase III randomized ESOGIA-GFPC-GECP 08-02 study. *J Clin Oncol.* 2016;34:1476-1483. PubMed | CrossRef

62. Hurria A, Cirrincione CT, Muss HB, et al. Implementing a geriatric assessment in cooperative group clinical cancer trials: CALGB 360401. *J Clin Oncol.* 2011;29:1290-1296. PubMed | CrossRef

63. Extermann M, Boler I, Reich RR, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer.* 2011;118:3377-3386. PubMed | CrossRef

64. Ferrat E, Paillaud E, Caillet P, et al. Performance of four frailty classifications in older patients with cancer: prospective elderly cancer patients cohort study. *J Clin Oncol.* Epub 2017 Jan 17.

65. Fillenbaum GG, Smyer MA. The development, validity, and reliability of the OARS multidimensional functional assessment questionnaire. *J Gerontol.* 1981;36:428-434. PubMed | CrossRef

66. Stewart AL. *Measuring Functioning and Well-Being: The Medical Outcomes Study Approach.* Durham, NC: Duke University Press; 1992.

67. Mak KS, van Bommel AC, Stowell C, et al; Lung Cancer Working Group of ICHOM. Defining a standard set of patient-centred outcomes for lung cancer. *Eur Respir J.* 2016;48:852-860. PubMed | CrossRef

68. Hjermstad MJ, Fayers PM, Bjordal K, et al. Using reference data on quality of life--the importance of adjusting for age and gender, exemplified by the EORTC QLQ-C30 (+3). *Eur J Cancer.* 1998;34:1381-1389. PubMed | CrossRef

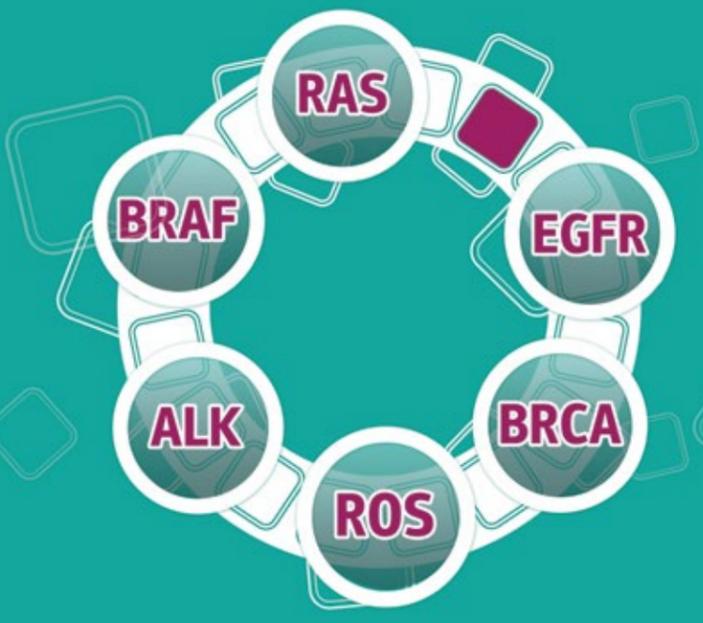
69. Michelson H, Bolund C, Nilsson B, et al. Health-related quality of life measured by the EORTC QLQ-C30--reference values from a large sample of Swedish population. *Acta Oncol.* 2009;39:477-484. PubMed

70. Schwarz R, Hinz A. Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. *Eur J Cancer.* 2001;37:1345-1351. PubMed | CrossRef

71. Presley CJ, Gross CP, Lilenbaum RC. Optimizing treatment risk and benefit for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the right treatment for the right patient. *J Clin Oncol.* 2016;34:1438-1442. PubMed | CrossRef



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



WWW.CANCERGENOME.RU













Здоровое будущее
некоммерческое партнерство

И.А. ДЕМИДОВА: «РАЗВИТИЕ НОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ИДЕТ С БОЛЬШОЙ СКОРОСТЬЮ, ОХВАТЫВАЯ ВСЕ НОВЫЕ ОБЛАСТИ БИОЛОГИИ»



Демидова Ирина Анатольевна,
заведующая молекулярно-биологической лабораторией Московской городской онкологической больницы №62, Москва

- Ирина Анатольевна, какое наиболее значимое событие для Вас произошло в молекулярной биологии за последний год?

В течение последнего года про-

должилось развитие современных технологий, позволяющих перенести в клиническую практику новые виды исследований. Особого внимания, с моей точки зрения, заслуживают достижения при исследовании так называемых «жидких биопсий», позволяющих выполнять неинвазивное определение мутационного статуса опухоли на любом этапе его развития

- Если говорить об онкологии? Например, что впечатлило на ASCO?

В этом году на ежегодном конгрессе ASCO, кроме исследований «жидких биопсий», много внимания уделялось использованию молекулярно-биологических исследований, таких, как определение мутационной нагрузки, статуса микробиома с целью прогнозирования чувствительности опухоли к новым иммуноотрапегическим препаратам, направленным на блокаду PD1 и PDL1.

- Развитию молекулярной биологии способствует появление и внедрение новых технологий. Что есть в нашем арсенале, можем ли мы сегодня знать о клетке всё? Знать о жи-

ни клетки и ее изменениях в реальном времени?

О клетке знать мы все не можем, увы, и когда сможем – неизвестно. Те современные методы, которыми мы владеем – секвенирование следующего поколения, цифровая ПЦР – лишь помогают нам немного более подробно изучить генетическую структуру опухоли

- Чего мы еще не можем и что бы хотелось иметь в будущем?

На этот вопрос нет простого ответа. Развитие новых технологий идет с большой скоростью, охватывая все новые области биологии. Каждый год мы слышим о новых достижениях. Возможно, в будущем, что-то из новых методик станет необходимым и в клинической практике.

- Насколько существующие технологии важны для практического здравоохранения? Или они представляют исключительно научный интерес?

Некоторые новые технологии, например, секвенирование следующего поколения, уже начали использоваться в клинической практике, хотя еще несколько лет назад эта методология при-

менялась исключительно для научных исследований

- Какую технологию Вы мечтаете внедрить в Вашей лаборатории и что для этого нужно?

В настоящее время речь, скорее, идет о возможности более широкого использования имеющихся мощностей. Ограничивает только одно – невообразимо усложнившийся процесс закупки реагентов и расходных материалов, дефицит финансирования.

- Вы являетесь членом научного комитета Программы молекулярно-генетической диагностики RUSSCO. Как Вы считаете, эта программа соответствует потребностям современной онкологии?

Программа, с моей точки зрения уникальна, поскольку обеспечивает бесплатное молекулярно-генетическое тестирование пациентам с онкологическими заболеваниями без участия государственного или страхового финансирования. Программа полностью соответствует

реальным потребностям российской онкологии.

- Известны ли Вам подобные программы в других странах?

Аналоги такой программы в других странах мне неизвестны.

- После 5 лет существования программы можно ли предположить, что российская популяция имеет свои молекулярно-генетические особенности?

Пока мы не можем достоверно говорить о каких-то принципиальных отличиях российской популяции от европейской по частоте встречаемости и спектру соматических мутаций – выборка больных достаточно селективна врачами, направляющими пациентов на анализ и не может быть статистически валидной для оценки популяционных особенностей

- Являетесь ли Вы сторонником открытия лабораторий молекулярной биологии в каждом онкологическом учреждении?

Нет.

- Спасибо.

ОНКОУРОЛОГИЯ

ОКОНЧАТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 3 ФАЗЫ ARISER: ГИРЕНТУКСИМАБ В АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

Гирентуксимаб (Girentuximab) – химерное моноклонально антитело, связывающиеся с карбоангидразой IX (CA IX), которая экспрессируется на клетках рака почки. Задачей рандомизированного исследования 3 фазы ARISER, проводившегося в 15 странах и 142 академических центрах, было оценить эффективность и безопасность гирентуксимаба у пациентов с почечно-клеточным раком и высоким риском прогрессирования болезни после нефрэктомии. Первичными конечными точками были выбраны безрецидивная выживаемость и общая выживаемость.

864 пациента со светлоклеточным почечно-клеточным раком и стадиями pT3/pT4Nx/N0M0 или

pTлюбаяN+M0 или pT1b/pT2Nx/N0M0 со степенью злокачественности 3 и выше после резекции почки или радикальной нефрэктомии были рандомизированы (1:1) в группу гирентуксимаба (N=433) или плацебо (N=431).

Гирентуксимаб не снижал риск прогрессирования по сравнению с плацебо (рис. 1). Безрецидивная выживаемость между группами не отличалась (HR=0,97). Медиана не была достигнута в группе плацебо, а в группе антитела составила 71,4 месяца. 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 51,6% и 53,9% в группах плацебо и гирентуксимаба соответственно. Различий в общей выживаемости также не оказалось (рис. 2). Медиана не

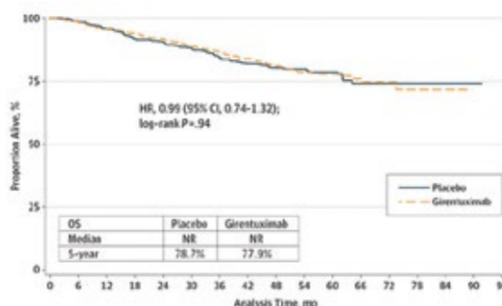


Рисунок 1. Безрецидивная выживаемость.

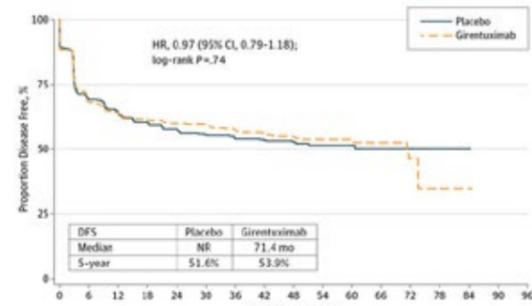


Рисунок 2. Общая выживаемость.

была достигнута в обеих группах (HR=0,99). 5-летняя общая выживаемость составила 78,7% и 77,9% для плацебо и гирентуксимаба. Интересным представляется отсутствие различий в токсичности между группами: частота всех нежелательных

явлений была 21,6% в обеих группах, а частота серьезных явлений – 8,4%. К сожалению, это еще одно неудачное исследование эффективности адъювантной терапии у больных раком почки с высоким

риском прогрессирования после операции.

Источник: Karim Chamie et al. Adjuvant weekly girentuximab following nephrectomy for high-risk renal cell carcinoma. JAMA Oncol. 2017;3(7): 913-920.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ КУСТИРСЕНА С ДОЦЕТАКСЕЛОМ И ПРЕДНИЗОЛОНОМ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Добавление кустирсена (антисенс-олигонуклеотид 2-го поколения) к доцетакселу и преднизолону не способствует увеличению общей выживаемости (ОВ) больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРПРЖ). Действие кустирсена основано на блокировании выработки белка кластерина, способствующего прогрессированию заболевания и развитию резистентности к проводимому лечению. Такие результаты были опубликованы Chi и соавторами в марте этого года в журнале The Lancet Oncology.

В проведенном ими клиническом исследовании 3 фазы SYNERGY приняли участие 1022 больных мКРПРЖ, не получавших ранее химиотерапию. В период с декабря 2010 г. по ноябрь 2012 г. все участники были рандомизированы на 2 группы, одна из которых (n=512) находилась на терапии только доцетакселом (75 мг/м² в/в 1 день) и преднизолоном (5 мг 2 р/д), каждые 3 недели, а вторая (n=510) – доцетакселом, преднизолоном (в аналогичных дозах) и кустирсеном. Исследуемый препарат назначался в следующем режиме: 3 нагрузочные дозы по 640 мг до начала химиотера-

пии (день 0) с последующим назначением кустирсена в дозе 640 мг в/в в 1, 8 и 15 дни каждого курса. Основным критерием эффективности был показатель ОВ. Медиана наблюдения составила 21,7 мес. в группе кустирсена и 20,4 мес. в контрольной группе. Медиана ОВ составила 23,4 мес. в группе исследуемого препарата (95% ДИ 20,9-24,8 мес.) и 22,0 мес. в группе химиотерапии (95% ДИ 19,5-24,0 мес.; ОР=0,93; p=0,415). Показатель ВВП не отличался между сравниваемыми группами. После прогрессирования заболевания противопухольная терапия была проведена 75% и 76% больным соответственно.

Среди нежелательных явлений 3-4 степени чаще всего встречались нейтропения (3 степень: 13% в исследуемой группе vs 6% в контрольной группе; 4 степень: 20% vs 15% соответственно), фебрильная нейтропения (3 степень: 10% vs 6%; 4 степень: 1% vs <1%) и утомляемость (3 степень: 11% vs 8%; 4 степень: 1% vs <1%). Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 43% пациентов в группе кустирсена и 36% участников в контрольной группе. Летальный исход, обусловленный проводимым лечением, был зарегистрирован у 5% боль-

ных. На основании полученных результатов исследователи пришли к выводу о том, что добавление кустирсена к первой линии терапии доцетакселом и преднизолоном не способствует увеличению ОВ больных мКРПРЖ.

Источник: Chi K, Higano C, Blumenstein B, et al. Custirsen in combination with docetaxel and prednisone for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (SYNERGY trial): a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. The Lancet Oncology; published online 07 March 2017.

МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА. ЧТО НОВОГО БЫЛО НА КОНГРЕССЕ ASCO 2017?



Наслешвили Давид Романович
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва

Лечение метастатических опухолей головного мозга остается одной из самых сложных проблем в современной онкологии. В решении этой проблемы важен мультидисциплинарный подход с участием нейрохирургов, лучевых терапевтов и химиотерапевтов. Роль противоопухолевой лекарственной терапии пока еще остается на стадии изучения. Следует отметить, что в крупных рандомизированных исследованиях III фазы одним из главных критериев исключения остаются метастазы в головном мозге. И до сих пор нет зарегистрированных лекарственных препаратов, у которых отдельным показанием являлось бы лечение метастатического поражения головного мозга. В отдельных исследованиях III фазы допускается включение больных после достижения локального контроля в лечении церебральных метастазов (после нейрохирургических вмешательств, стереотаксической радиотерапии/радиохирургии, лучевой терапии на весь головной мозг). Тем не менее, в последние годы увеличивается число исследований, в которых изучаются новые противоопухолевые препараты, в том числе, и у больных с метастатическим поражением головного мозга. В большинстве случаев это исследования II фазы. Все новые исследования можно разделить на две подгруппы в зависимости от исследуемых препаратов: 1) по изучению таргетной терапии в лечении метастазов в головном мозге; 2) по изучению иммунотерапии в лечении метастатических опухолей головного мозга. Для удобства восприятия проведен анализ исследований в зависимости от нозологических форм опухолевых заболеваний.

Таргетная терапия

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)

У больных НМРЛ с мутациями EGFR, получавших ранее ингибиторы EGFR, и у которых в процессе лечения развилась резистентность

к таргетной терапии в связи с появлением мутации T790M, была показана высокая эффективность таргетного препарата осимертиниба. В исследовании AURA3 у 34% больных, включенных в исследование, определялись метастазы в головном мозге. При сравнении двух групп пациентов, получавших в качестве второй линии лечения осимертиниб или комбинированную химиотерапию с включением пеметрекседа и производных платины, эффект лечения церебральных метастазов (полные и частичные регрессии) составил 70% в группе осимертиниба и 31% в группе химиотерапии ($p=0.0015$). Медиана длительности регрессии метастазов в головном мозге составила 8,9 мес. в группе осимертиниба и 5,7 мес. в группе комбинированной химиотерапии. Медиана выживаемости без прогрессирования в головном мозге была в 2 раза выше была в группе осимертиниба (11,7 мес. vs 5,6 мес., $p=0.004$). Таким образом, осимертиниб показал преимущество над химиотерапией в отношении частоты регрессий, длительности ремиссии и времени до прогрессирования метастазов в головном мозге (1).

В другом исследовании Sonoda с соавт. показали высокую эффективность осимертиниба в лечении церебральных метастазов: 67% полных и частичных эффектов в головном мозге, а в целом контроль опухолевого процесса в головном мозге достиг 90% (2).

Препарат осимертиниб показал высокую эффективность и в лечении опухолевого поражения мозговых оболочек. Так, по данным James Chin-Hsin Yang с соавт. контроль заболевания у пациентов НМРЛ с канцероматозом оболочек мозга был достигнут 71,9% пациентов (у 23 из 32). Медиана длительности терапии препаратом осимертиниб составила 6 мес. (3).

Другой таргетный препарат ADZ3759 в исследовании I фазы, проведенном Myung-Ju с соавт., показал высокую эффективность в лечении церебральных метастазов у больных НМРЛ с мутациями EGFR. Полные и частичные регрессии в головном мозге были достигнуты у 63% больных. Выявлена высокая концентрация исследуемого препарата в центральной нервной системе (ЦНС) (4).

У больных НМРЛ с транслокацией ALK высокую эффективность показал новый таргетный препарат бригатиниб – ингибитор ALK третьего поколения. Так, во II фазе исследования ALTA, полные и частичные регрессии метастазов в головном мозге были зарегистрированы у 73% больных. Медиана времени до прогрессирования составила 18,4 мес. (5).

Изучается и роль новых ингибиторов ALK в профилактике метастатического поражения головного мозга у больных НМРЛ с транслокацией ALK, учитывая их высокую концентрацию в ЦНС. Так, в исследовании ALEX, в которое

включались больные III и IV стадией НМРЛ, было показано, что частота метастатического поражения головного мозга в первые 12 мес. наблюдения была значительно ниже у пациентов, получавших терапию препаратом алектиниб (9%), в сравнении с контрольной группой больных, получавших терапию препаратом кризотиниб (41%). Медиана времени до прогрессирования болезни была значительно выше в группе пациентов, получавших алектиниб (25,7 мес.) в сравнении с группой больных, получавших терапию кризотинибом (10,4 мес.) (6).

Меланома

У больных меланомой с мутациями BRAF на ASCO 2017 впервые были представлены данные об эффективности комбинированной таргетной терапии. В исследовании II фазы COMBI-MB изучалась комбинированная таргетная терапия с включением ингибитора BRAF дабрафениба и ингибитора MEK траметиниба. Показана высокая эффективность этой комбинации при метастатическом поражении головного мозга. Полные и частичные регрессии метастазов в головном мозге достигнуты у 58% больных. Медиана длительности эффекта в головном мозге составила 6,5 мес., а медиана общей выживаемости больных – 10,8 мес. (7).

Рак молочной железы

У больных раком молочной железы на ASCO 2017 были представлены результаты двух исследований в группе пациентов с гиперэкспрессией HER-2 и с метастазами в головном мозге.

В исследовании II фазы TBCRC 022 изучалась комбинированная терапия с включением HER-1/HER-2-ингибитора нератиниба и химиопрепарата капецитабин. В группе из 39 пациентов полные и частичные регрессии метастазов в головном мозге были достигнуты у 19 больных (49%). Однолетняя выживаемость составила 63%. Следует отметить, что ранее, до прогрессирования и рецидива опухолевого процесса в головном мозге, 65% больных уже получали лучевую терапию на весь головной мозг по поводу метастатического процесса (8).

В другом исследовании II фазы LCCC 1025 изучалась комбинация с включением эверолимуса, трастузумаба и винорельбина у больных раком молочной железы с прогрессированием и рецидивом опухолевого процесса в головном мозге после ранее проведенного лечения. Пациенты, включенные в это исследование, уже получали ранее несколько линий химиотерапии и таргетной терапии: трастузумаб – 91%, лапатиниб – 69%, трастузумаб эмтанзин (T-DM1) – 25%. У 96% пациентов ранее проводилась лучевая терапия на весь головной мозг и/или стереотаксическая радиотерапия/радиохирургия. Частичные регрессии метастазов в головном

мозге были достигнуты только у 4% больных, но при этом контроль опухолевого процесса в головном мозге (частичные регрессии + стабилизации) составил 66%. Медиана времени до прогрессирования составила 4 мес. Медиана общей выживаемости достигла 12,2 мес., что является хорошим показателем в этой прогностически неблагоприятной группе больных (9).

Иммунотерапия

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)

На ASCO 2017 Niromi Vatanabe с соавт. представили результаты исследования по изучению анти-PD-1 иммунопрепарата ниволумаба у больных НМРЛ с метастазами в головном мозге. В исследование было включено 19 пациентов. 15 из них получали ниволумаб в сочетании с лучевой терапией на весь головной мозг. Предварительные результаты показали низкую эффективность лечения. Так, частичные регрессии в головном мозге достигнуты только у 2 пациентов (10,5%), стабилизации – у 2 (10,5%) (10).

Рак почки

На ASCO 2017 Bernard J Escudier с соавт. впервые представили результаты изучения препарата ниволумаба у больных раком почки с метастазами в головном мозге. В исследование было включено 44 пациента. 31% больных ранее уже получал лучевую терапию по поводу метастатического поражения головного мозга. Частичные регрессии метастазов в головном мозге были достигнуты у 10 пациентов (23%), стабилизации – у 13 (29%). 3-х-месячная выживаемость без прогрессирования болезни составила 60%. Медиана выживаемости больных не достигнута (11).

Меланома

Несколько исследований, представленных на ASCO 2017, было посвящено изучению иммунотерапии у больных меланомой с метастазами в головном мозге. Так, в исследовании CheckMate 204 изучалась комбинация анти-PD-1 иммунопрепарата ниволумаба и ингибитора CTLA-4 ипилимумаба. Полная регрессия метастазов в головном мозге достигнута у 14% больных, частичная регрессия – у 28%, стабилизации – у 6%. При оценке эффекта в других очагах поражения (экстракраниально) полная регрессия достигнута в 4% случаев, частичная регрессия – в 33%, стабилизация – в 2%. Следует отметить, что данная комбинация показала высокую токсичность. Нежелательные явления 3-4 степени отмечались у 48% больных. У 3 пациентов лечение было прервано из-за выраженной токсичности. Зарегистрирован 1 летальный исход, связанный с токсичностью лечения (12).

В другом исследовании, опубликованном на ASCO 2017, Georgina V. Vong с соавт. представили результаты лечения 66 больных мелано-

мой с церебральными метастазами. Больные были разделены на 3 подгруппы: 1-я подгруппа – ниволумаб + ипилимумаб (25 больных), 2-я подгруппа – ниволумаб (ранее леченые по поводу метастатического поражения головного мозга – 16 больных), 3-я подгруппа – ниволумаб (ранее нелеченые – 25 больных). В первой подгруппе результаты лечения были следующими: полные регрессии метастазов в головном мозге – у 16% больных, частичные регрессии – у 28%, 6-месячная выживаемость без прогрессирования – 50%, 6-месячная общая выживаемость – 76%, нежелательные явления 3-4 степени отмечались у 68% больных. Во второй подгруппе результаты лечения были следующими: полных регрессий в головном мозге не было зарегистрировано, частичные регрессии – у 6% больных, у всех больных отмечено прогрессирование болезни на период 6 месяцев, 6-месячная общая выживаемость составила 44%, нежелательные явления 3-4 степени отмечались у 56% больных. В третьей подгруппе результаты лечения были следующими: полные регрессии метастазов в мозге – у 12% больных, частичные регрессии – у 8%, 6-месячная выживаемость без прогрессирования – 29%, 6-месячная общая выживаемость – 59%, нежелательные явления 3-4 степени отмечались у 40% больных. Таким образом, наилучшие показатели эффективности достигнуты в первой подгруппе (ниволумаб + ипилимумаб), но при этом отмечена более высокая токсичность лечения (13).

Литература

1. Tony Mok, Myung-Ju Ahn, Ji-Youn Han, Jin Hyoung Kang et al. CNS response to osimertinib in patients (pts) with T790M-positive advanced NSCLC: Data from a randomized phase III trial (AURA3). *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 9005).
2. Tomoaki Sonoda, Noriko Yanagitani, Masafumi Saiki et al. The efficacy and toxicity of osimertinib in T790M-positive NSCLC with acquired resistance to EGFR-TKI in clinical practice. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr e20575).
3. James Chih-Hsin Yang, Byoung Chul Cho, Dong-Wan Kim et al. Osimertinib for patients (pts) with leptomeningeal metastases (LM) from EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated results from the BLOOM study. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 2020).
4. Myung-Ju Ahn, Dong-Wan Kim, Byoung Chul Cho et al. Phase I study (BLOOM) of AZD3759, a BBB penetrable EGFR inhibitor, in patients with TKI-naïve, EGFRm NSCLC with CNS metastases. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 2006).
5. Sai-Hong Ignatius Ou, Marcello Tiseo, D. Ross Camidge et al. Brigatinib (BRG) in patients (pts) with crizotinib (CRZ)-refractory ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC) and brain

Начало на стр. 7

metastases in the pivotal randomized phase 2 ALTA trial. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr e20502).

6. Yuichi Takiguchi, Toyooki Hida, Hiroshi Nokihara et al. Updated efficacy and safety of the j-alex study comparing alectinib (ALC) with crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naïve ALK fusion positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC). *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 9064).

7. Michael A. Davies, Caroline Robert, Georgina V. Long et al. COMBI-MB: A phase II study of combination dabrafenib (D) and trametinib (T) in patients (pts) with BRAF V600-mutant (mut) melanoma brain metastases (MBM). *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 9506).

8. Rachel A. Freedman, Rebecca Sue Gelman, Michelle E. Melisko et al. TBCRC 022: Phase II trial of neratinib + capecitabine for patients (Pts) with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2+) breast cancer brain metastases (BCBM). *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 1005).

9. Carey K. Anders, Allison Mary Deal, Amanda Elyse Day Van Swearingen et al. LCCC 1025: Phase II study of everolimus, trastuzumab, and vinorelbine for HER2+ breast cancer brain metastases (BCBM). *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 1011).

10. Hiromi Watanabe, Toshio Kubo, Takashi Ninomiya et al. The effect of nivolumab treatment for central nervous system metastases in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr e20601).

11. Bernard J. Escudier, Sylvie Chabaud, Delphine Borchiellini et al. Efficacy and safety of nivolumab in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) and brain metastases: Preliminary results from the GETUG-AFU 26 (Nivoren) study. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 4563).

12. Hussein Abdul-Hassan Tawbi, Peter A. J. Forsyth, Alain Patrick Algazi et al. Efficacy and safety of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) in patients with melanoma (MEL) metastatic to the brain: Results of the phase II study CheckMate 204. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 9507).

13. Georgina V. Long, Victoria Atkinson, Alexander M. Menzies et al. A randomized phase II study of nivolumab or nivolumab combined with ipilimumab in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): The Anti-PD1 Brain Collaboration (ABC). *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 9508).



МОСКВА / КРОКУС ЭКСПО
WWW.ROSONCOWEB.RU

Газета
Российского общества
клинической онкологии

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

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 8. 2017 – тираж
3000 экз. Заказ 500.

Распространяется
бесплатно.

При перепечатке материалов
необходимо получить
разрешение редакции.

Важные даты:

1 августа – завершается прием тезисов на устные и постерные доклады
14 сентября – завершается бесплатная регистрация онлайн

