

Достижения клинической онкологии 2010

ОНКОДАЙДЖЕСТ

Ежегодно Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) издает независимый обзор результатов клинических исследований в онкологии, выделяя наиболее значимые достижения в лечении злокачественных опухолей. Работа «Успехи клинической онкологии 2010» вышла 15 ноября в *Journal of Clinical Oncology* и включает 53 исследования, 12 из которых были выделены как наиболее важные, способные снизить количество летальных исходов от злокачественных новообразований.

12 наиболее значимых достижений в онкологии за 2010 год (по версии ASCO)

Гипофракционная 3-недельная лучевая терапия рака молочной железы на ранних стадиях заболевания столь же эффективна, как и стандартный 5-недельный курс

Эффективность гипофракционной 3-недельной лучевой терапии рака молочной железы (РМЖ) в предотвращении рецидива заболевания в течение 10 лет сопоставима с таковой 5-недельного курса лучевой терапии; кроме того, косметический эффект ее лучше. Эти результаты были получены в канадском исследовании, включившем 1234 женщины с инвазивным РМЖ. Пациентки были рандомизированы на две группы – стандартной лучевой терапии (50 Гр в 25 фракциях в течение 35 дней) и короткого гипофракционного облучения (42,5 Гр в 16 фракциях в течение 22 дней).

В результате частота развития местных рецидивов через 10 лет составила 6,7% среди 612 больных в группе стандартной терапии и 6,2% среди 622 пациенток в группе гипофракционной лучевой терапии. В первой группе за 10-летний период наблюдения были зафиксированы 126 смертей, а во второй – 122 ($p=0,79$, различия статистически недостоверны). Спустя 10 лет 71,3% женщин в группе стандартного лечения и 69,8% в группе гипофракционного облучения оценили внешний вид своих молочных желез как отличный или хороший, давали хорошую или отличную косметическую оценку внешнему виду молочных желез; существенных различий по данному показателю между двумя группами не наблюдалось.

Таким образом, 10-летнее наблюдение за пациентками, перенесшими лучевую терапию по поводу РМЖ, показало, что эффективность применения стандартной лучевой терапии (50 Гр в 25 фракциях в течение 35 дней) и гипофракционной лучевой терапии (42,5 Гр в 16 фракциях в течение 22 дней) сопоставима.

New England Journal of Medicine 2010; 362:513-520.

На фоне применения нового таргетного препарата PLX4032 наблюдается высокий уровень ответа у пациентов с меланомой и мутацией BRAF

Результаты, полученные в клинических испытаниях I фазы таргетного агента PLX4032, оказались обнадеживающими. В них использовались дозоскалационная и пролонгированная схемы приема препарата. В каждом случае больные получали таргетный агент два раза в день. В группу дозоскалационной терапии были включены в общей сложности 55 человек (49 с меланомой и 6 – с другими видами злокачественных опухолей). 16 пациентам с меланомой и мутацией гена V600E BRAF был назначен PLX4032 в дозе 240 мг и более 2 р/день. У 10 из них наблюдался частичный ответ на терапию, а у 1 – полный ответ.

В группе пролонгированной терапии, включившей 32 больных, рекомендуемая доза PLX4032 составила 960 мг 2 р/день. На терапию ответили 81% пациентов с меланомой и мутацией гена BRAF. У 26 из 32 больных размер опухоли уменьшился на 30% или более, что соответствует частичному либо полному ответу согласно критериям оценки RECIST.

Препарат PLX4032 имеет умеренную токсичность. Основными побочными эффектами являются сыпь, астения и боль в суставах.

Стоит помнить, что препарат эффективен только у больных с мутацией гена BRAF (данная мутация наблюдается в 50% случаев).

New England Journal of Medicine 2010; 363:809-819, 876-879.

Паллиативная помощь значительно улучшает выживаемость больных раком легких

Оказание паллиативной помощи по типу хосписа параллельно с основным лечением и стандартным уходом за онкологическими больными привело к значительному повышению выживаемости пациентов с метастатическим НМРЛ. Кроме того, показатели качества жизни у них были выше, а показатели депрессии ниже по сравнению с таковыми больных, получавших только стандартное лечение.

В данном рандомизированном контролируемом исследовании приняли участие 151 пациент с патоморфологически подтвержденным метастатическим НМРЛ. Все они получали химиотерапию с применением препаратов платины и ингибиторов тирозинкиназы EGFR перорально. Кроме того, около 1/3 больных получали лучевую терапию.

У исследуемых было отмечено значительное улучшение качества жизни при оказании паллиативной помощи. После 12 нед его первоначальные показатели увеличились на 2 пункта в группе пациентов, которым оказывали паллиативную помощь, и снизились на 2 пункта у больных из группы стандартного ухода ($p=0,04$). Уровень депрессии при паллиативном уходе был более чем в 2 раза ниже по сравнению со второй группой (38 против 16%; $p=0,01$), несмотря на то что частота использования антидепрессантов была одинаковой в обеих группах.

Медиана выживаемости пациентов в группе паллиативной помощи также значительно повысилась и составила 11,6 мес, тогда как в группе стандартного ухода – 8,9 мес ($p=0,02$). Авторы исследования предполагают, что причинами этого является улучшение качества жизни и уменьшение выраженности симптомов депрессии. Кроме того, раннее направление пациентов в хоспис способствует лучшему контролю за симптомами заболевания, что ведет к стабилизации их состояния.

Это исследование представляет собой важный шаг в подтверждении необходимости оказания паллиативной помощи онкологическим больным.

New England Journal of Medicine 2010; 363:733-742, 781-782.

Пациенты, подвергающиеся химиотерапии, чаще страдают нарушениями сна

Больные, получающие лечение по поводу онкологической патологии, в 3 раза чаще страдают от бессонницы по сравнению с обычными людьми.

В данном исследовании был проведен вторичный анализ медицинских данных 823 пациентов, принимавших участие в масштабном исследовании Центра изучения рака Общества клинической онкологии Университета Рочестера (University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology). Средний возраст больных – 56,9±12,6 года, 72,4% из них составили женщины. 68,8% пациентов перенесли оперативное вмешательство, 14,2% – подверглись химиотерапии и 11% – лучевой терапии. Наиболее распространенным среди злокачественных новообразований был рак молочной железы (49,7%). В 32% случаев наблюдалось метастазирование опухолей.

Был проведен мониторинг распространенности инсомнии и депрессии среди пациентов, перенесших химиотерапию. Анализ показал, что бессонница имела место у 76% онкологических больных в начале первого цикла лечения. Большинство страдали ею на протяжении всей терапии: 59% сообщали о симптомах инсомнии после 2 циклов химиотерапии, а 45% – во время 4-го цикла лечения.

Также было отмечено, что у пациентов с инсомнией значительно чаще наблюдались перепады настроения, депрессия и усталость по сравнению с больными без нарушений сна ($p<0,001$).

Авторы подчеркивают, что инсомния имеет много негативных влияний на организм человека, в частности отрицательно сказывается на функциях иммунной и сердечно-сосудистой систем. У пациентов с онкопатологией бессонница может снижать ответ на лечение, а также способствовать прогрессированию заболевания и ухудшению общей выживаемости, что определяет необходимость более пристального изучения данной проблемы.

Journal of Clinical Oncology 2009; 28: 292-298.

Кабазитаксел одобрен FDA в качестве второй линии терапии гормонорефрактерного рака предстательной железы

Кабазитаксел (cabazitaxel) был одобрен в США в качестве второй линии терапии гормонорефрактерного рака

предстательной железы у мужчин, у которых применение доцетаксела оказалось неэффективно. Кабазитаксел стал первым химиотерапевтическим препаратом, показавшим улучшение выживаемости при отсутствии ответа на доцетаксел.

Основанием для утверждения данного препарата стали результаты клинического исследования III фазы TROPIC, которое включало 755 пациентов с гормонорефрактерным раком предстательной железы, ранее получавших доцетаксел. Пациенты были рандомизированы на группы приема кабазитаксела и митоксантрона.

В результате медиана общей выживаемости составила 15,1 мес в группе приема кабазитаксела по сравнению с 12,7 мес при применении митоксантрона (относительный риск 0,72; 95% доверительный интервал 0,61-0,84; $p<0,0001$). Ответ на лечение при использовании нового химиотерапевтического агента наблюдался у 14,4%, в то время как во второй группе данный показатель составил 4,4% ($p=0,0005$).

Наиболее частые побочные реакции кабазитаксела – анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, диарея, усталость, тошнота, рвота, запоры, астения, абдоминальные боли, боль в спине и суставах, гематурия, снижение аппетита, периферическая нейропатия, повышение температуры тела, одышка, кашель, алоpecia. Нейтропения и почечная недостаточность являлись причинами отмены препарата у 18% пациентов группы приема кабазитаксела по сравнению с 8% в группе митоксантрона. Кроме того, были сообщения о смертельных исходах в связи с нейтропенией. В связи с этим не рекомендуется назначать кабазитаксел пациентам, количество нейтрофильных лейкоцитов у которых кабазитаксела <1500 клеток/мм³. Кроме того, применение данного химиотерапевтического агента должно сопровождаться проведением первичной профилактики нейтропении с помощью гранулоцитарных колониестимулирующих факторов у пациентов группы высокого риска.

American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2010 Annual Meeting: Abstract 4508. Presented June 6, 2010. <http://www.asco.org>

Ипилимумаб улучшил выживаемость при меланоме

В клинических испытаниях III фазы среди пациентов с меланомой, получавших ипилимумаб, а также пептидные вакцины (gp100), медиана выживаемости составила 10 в сравнении с 6,4 мес у больных, получавших только вакцину ($p<0,001$). Применение данного экспериментального таргетного агента также приводило к увеличению выживаемости в течение 12 и 24 мес почти в 2 раза по сравнению с использованием вакцины в качестве монотерапии (46 vs 25% и 24 vs 14% соответственно).

Это исследование включило центры из 13 стран Северной и Южной Америки, Европы, Азии и Африки и длилось в течение 2004 и 2008 гг. Пациенты с неоперабельной меланомой были рандомизированы на 3 группы: группу применения ипилимумаба с плацебо ($n=137$), терапии с использованием ипилимумаба и вакцины ($n=403$), группу применения вакцины с плацебо ($n=136$). Все пациенты должны быть HLA-A0201-положительными, так как только в этом случае отмечается реакция на вакцину gp100. Существенной разницы показателей выживаемости в группах лечения с применением ипилимумаба не наблюдалось, данный показатель составлял в среднем 10 мес. Кроме того, у 30% пациентов, использовавших ипилимумаб, прогрессирование меланомы не наблюдалось. Количество пациентов без прогрессирования заболевания в группе применения вакцины и плацебо составило только 11%. Ипилимумаб, как правило, хорошо переносился больными, иногда развивалась диарея, исчезающая после введения кортикостероидов.

Авторы отметили, что это первое испытание, продемонстрировавшее увеличение выживаемости в рандомизированных контролируемых исследованиях III фазы, посвященных лечению меланомы.

New England Journal of Medicine, published online June 5 2010.

Продолжение на стр. 30.

Современные подходы к диагностике и лечению неходжкинских лимфом

Продолжение. Начало на стр. 28.



с аутологической трансплантацией. При медиане наблюдения в 5 лет бессобытийная выживаемость составила 46% в группе высокодозовой химиотерапии и 12% — в группе стандартной. Общая выживаемость в первой группе была также значимо выше, чем при стандартном лечении (53 и 32% соответственно). Дополнительный анализ результатов этого исследования еще через 3 года (медиана наблюдения 8 лет) принципиально не повлиял на результаты лечения — и общая, и безрецидивная выживаемость оставались более высокими в первой группе пациентов.

В настоящее время высокодозовая химиотерапия с аутологической трансплантацией стала стандартом лечения у больных с химиочувствительным рецидивом или рефрактерной ДВККЛ и некоторыми другими видами НХЛ. Такой метод лечения обладает не очень высокой токсичностью (смертность, связанная с высокодозовой химиотерапией, не превышает 5%). Основная проблема данного подхода — ранние рецидивы после трансплантации (в первые 1-2 года после проведения), предположительно связанные с реинфузией опухолевых клеток либо наличием резидуальной болезни. Пути решения этой проблемы — терапия «спасения», аллогенная трансплантация, назначение ритуксимаба. В частности, исследование CORAL (Gisselbrecht et al., 2009) показало, что режимы R-ICE и R-DHAP сопоставимы по эффективности у пациентов с рецидивами или рефрактерными формами ДВККЛ.

В целом высокодозовая химиотерапия с аутологической трансплантацией при НХЛ показана:

- пациентам, не достигшим ремиссии после индукционной терапии, но сохраняющим химиочувствительность;
- пациентам с рецидивами заболевания;
- при первой ремиссии у больных с лимфомой из клеток мантийной зоны.

Кроме того, трансплантация может быть целесообразна в случае консолидации первой полной ремиссии при ДВККЛ с высоким риском рецидива, а также при ФЛ в первом или последующем химиочувствительном рецидиве (с трансформацией или без нее).

По словам выступающей, в Киевском центре трансплантации костного мозга за время его работы проведены 354 трансплантации, из них 11% — в случае НХЛ. При этом 74% пациентов с НХЛ пролечены в течение последних 4 лет. Среди пролеченных 37 пациентов с НХЛ 81% составляли больные с В-клеточной лимфомой, из них 15 — с ДВККЛ. Причинами назначения трансплантации в 43,2% случаев были рецидивы опухоли и в 21% — первично рефрактерные формы заболевания. У 51,4% пациентов в режим терапии «спасения» был включен ритуксимаб. На данный момент живы 25 пациентов, умерли 11 (29,7%), 1 пациент не поддерживает связи с исследователями. Причиной смерти в подавляющем большинстве случаев стало прогрессирование основного заболевания. Общая трансплантационная летальность составила 2,6% (причина смерти — инфекционные осложнения).

Докладчик отметила, что в настоящее время приближительная потребность в проведении трансплантаций для нашей страны составляет около 500 операций в год. Среди причин недостаточного проведения — отсутствие общепринятых стандартов диагностики и лечения НХЛ, нехватка диагностических лабораторий, дискоординированность действий специалистов онкологического и гематологического профиля. Вместе с тем увеличение количества пролеченных пациентов внушает оптимизм.

Подготовила **Катерина Котенко**
Фото автора

Достижения клинической онкологии 2010

Продолжение. Начало на стр. 20.

Бевацизумаб позволяет замедлить прогрессирование рака яичников

Согласно результатам клинических испытаний III фазы, добавление бевацизумаба к стандартной химиотерапии карбоплатином и паклитакселом, а затем применение его в качестве поддерживающей терапии может существенно продлить выживаемость без прогрессирования заболевания у женщин с распространенным раком яичника.

Исследование включило 1873 больных с впервые выявленным раком яичников III-IV стадии в период с сентября 2005 по июнь 2009 года. Пациенток рандомизировали на 3 группы: первая сначала получала паклитаксел и карбоплатин, а затем плацебо; вторая — паклитаксел, карбоплатин и бевацизумаб (15 мг/кг) одновременно, а также плацебо в качестве последующей поддерживающей терапии; третья — паклитаксел, карбоплатин и бевацизумаб (15 мг/кг) одновременно, а также бевацизумаб в качестве последующей поддерживающей терапии.

Было отмечено, что средняя выживаемость без прогрессирования заболевания у больных, получавших только химиотерапию, составила 10,3 по сравнению с 11,2 мес у тех, кто получал бевацизумаб вместе с химиопрепаратами и плацебо в последующем. Данное различие не было статистически значимым. В то же время добавление бевацизумаба в качестве поддерживающего лечения значительно повысило выживаемость без прогрессирования (14,1 против 10,3 мес), снизив риск прогрессирования на 28%.

Спектр и тяжесть побочных эффектов были аналогичны тем, о которых сообщалось ранее при использовании бевацизумаба. Среди них можно выделить артериальную гипертензию, а также перфорацию кишечника.

Авторы исследования отметили, что бевацизумаб стал первой таргетной молекулой, продемонстрировавшей эффективность в лечении рака яичников, и рекомендуют рассматривать применение бевацизумаба в комбинации с химиотерапией и в последующем в качестве поддерживающей терапии как стандарт лечения женщин с раком яичников.

American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2010 Annual Meeting: Abstract LBA1. Presented June 6, 2010. <http://www.asco.org>

Применение комбинации FOLFIRINOX позволило повысить выживаемость больных с метастатическим раком поджелудочной железы

Результаты клинических испытаний III фазы по лечению метастатического рака поджелудочной железы показали увеличение выживаемости больных при применении комбинированной химиотерапии с использованием 5-фторурацила, лейковорина, иринотекана и оксалиплатина (FOLFIRINOX) по сравнению со стандартной монотерапией гемцитабином.

В исследовании были включены 342 пациента, рандомизированные в группы поли- и монокимиотерапии. Применение комбинации FOLFIRINOX привело к повышению общей выживаемости до 10,4 мес по сравнению с 6,8 мес в группе монотерапии гемцитабином (ОР 0,57; $p < 0,0001$). 1-летняя выживаемость в первой группе составила 48,4%, во второй — 20,6%. Выживаемость без прогрессирования заболевания соответственно повысилась и составила 6,4 vs 3,4 мес (ОР 0,47; $p < 0,0001$). Авторы исследования отметили, что 10-месячный показатель общей выживаемости является максимальным из когда-либо полученных в III фазе клинических испытаний, поэтому комбинация FOLFIRINOX должна стать новым международным стандартом лечения пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы.

American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2010 Annual Meeting: Abstract 4010. Presented June 7, 2010. <http://www.asco.org>

Сердечно-сосудистый риск после лечения злокачественных новообразований в детском или подростковом возрасте

Среди пациентов, получавших антрациклины и/или лучевую терапию (облучение грудной клетки) по поводу рака в детском или подростковом возрасте, риск развития застойной сердечной недостаточности и прочих кардиоваскулярных заболеваний в будущем повышается в 6 раз.

В данном ретроспективном когортном исследовании были проанализированы медицинские данные 14 тыс. пациентов, перенесших рак в 1970-1986 гг. Исследователи обнаружили, что такие больные имеют большую вероятность развития застойной сердечной недостаточности (ОР 5,9, 95% ДИ 3,4-9,6), инфаркта миокарда (ОР 5,0, 95% ДИ 2,3-10,4), заболеваний перикарда (ОР 6,3, 95% ДИ 3,3-11,9) и патологии клапанов (ОР 4,8, 95% ДИ 3,0-7,6) в будущем по сравнению с их здоровыми ровесниками.

Авторы отмечают, что необходимо быть настороженными в отношении выявления данных патологий у пациентов, получавших антрациклины и/или облучение грудной клетки по поводу рака в детском и подростковом возрасте.

BMJ 2009; 339:b4691.

Новый таргетный агент кризотиниб продемонстрировал эффективность в лечении немелкоклеточного рака легких

Ранее кризотиниб (crizotinib) продемонстрировал обнадеживающие результаты в клинических исследованиях I фазы среди пациентов с раком легких и мутацией ALK (встречающейся примерно у 20%), обеспечив уменьшение размеров опухоли у 2/3 больных. В исследовании II фазы применение данного таргетного агента позволило достичь ответа на лечение у 57% и контроля над заболеванием — у 87% пациентов с НМРЛ и мутацией ALK. Исследование включало 82 больных, положительно ответивших на предыдущий курс химиотерапии. Пациентам был назначен кризотиниб в дозе 250 мг дважды в день. У более 90% больных было отмечено уменьшение размеров опухолей, средний период ремиссии составил приблизительно 15 мес, а у 72% пациентов прогрессирование заболевания отсутствовало в течение 6 мес. Отмечена хорошая переносимость препарата, наиболее частыми побочными эффектами были незначительно выраженные тошнота, диарея и рвота.

American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2010 Annual Meeting: Abstract 3. Presented June 6, 2010. <http://www.asco.org>

Комбинированная химиотерапия с использованием карбоплатина/паклитаксела должна быть стандартной для пожилых пациентов с немелкоклеточным раком легких

Комбинированная химиотерапия является стандартным лечением пациентов с немелкоклеточным раком легких (НМРЛ) в возрасте до 65 лет. Для старших возрастных групп целесообразность применения двух терапевтических агентов подвергалась обсуждению, и многие врачи придерживались тактики монотерапии. Однако применение комбинированной химиотерапии с использованием карбоплатина и паклитаксела позволяет улучшить выживаемость пожилых пациентов с НМРЛ. К таким выводам пришли ученые, проанализировав результаты клинического испытания III фазы, представленные на Ежегодном собрании ASCO 2010.

Исследование проводилось с участием 451 пациента с НМРЛ в возрасте от 70 до 89 лет. Наблюдалось более значимое улучшение общей выживаемости в случае применения комбинации карбоплатина и паклитаксела по сравнению с применением монотерапии с использованием гемцитабина или винорельбина (в среднем 10,4 против 6,2 мес, относительный риск (ОР) 0,60; $p = 0,0001$). Также имело место существенное увеличение выживаемости без прогрессирования заболевания у пациентов, получавших комбинированную химиотерапию, по сравнению с больными группы монотерапии (в среднем 6,6 против 3,2 мес, ОР 0,55; $p < 0,0001$).

Однако частота неблагоприятных эффектов на фоне применения комбинированной химиотерапии была выше по сравнению с монотерапией, в частности, частота развития нейтропении составила 47,8 против 12,2% соответственно; в целом токсичность данной схемы лечения была оценена как приемлемая.

По мнению исследователей, комбинированная химиотерапия карбоплатином и паклитакселом открывает новые возможности для лечения пожилых пациентов с НМРЛ.

American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2010 Annual Meeting: Abstract 2. Presented June 6, 2010. <http://www.asco.org>

Подготовил **Дмитрий Демьяненко**