

Современные подходы к терапии лимфомы

Мнения ведущих



19-20 сентября в г. Киеве прошла научно-практическая конференция «Современные подходы к диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний», в которой приняли участие ведущие зарубежные эксперты. Конференция проводится ежегодно под эгидой Национального института рака и позволяет на самом высоком уровне обсудить актуальные вопросы, касающиеся терапии отдельных видов лимфом, последние научные данные в этой области, а также инновационные подходы к терапии.

Ежегодные конференции, посвященные обсуждению проблемы лимфопролиферативных заболеваний, в последние годы стали ожидаемыми научными событиями в нашей стране. Взаимодействие сотрудников Национального института рака с зарубежными коллегами, активное представительство Украины в Европейском обществе медицинской онкологии (ESMO), Европейской ассоциации гематологов и других международных организациях позволяют обсуждать проблемы отечественной онкогематологии на самом высоком уровне. Открывая работу конференции на правах ее организатора, заместитель директора Национального института рака, руководитель научно-исследовательского отдела консервативных методов лечения, доктор медицинских наук Ирина Анатольевна Крячок отметила актуальность и научную значимость мероприятия, его роль в развитии украинской онкогематологии. По ее словам, идея обязательного международного участия была положена в основу организации конференции и успешно поддерживается из года в год. Так, в этом году по инициативе И.А. Крячок форум посетили ведущие зарубежные эксперты из разных стран, принимающие непосредственное участие в разработке и совершенствовании современных подходов к лечению лимфопролиферативных заболеваний. Их активное участие в работе конференции свидетельствует о признании отечественных научных достижений и является существенным вкладом в развитие украинской профильной отрасли. Кроме того, организаторы форума приложили все возможные усилия к тому, чтобы новые знания, полученные его участниками, могли быть немедленно применены на практике.

Лекции ведущих специалистов чередовались с разбором клинических случаев, демонстрирующих сложные для диагностики, проблемные в отношении выбора режима терапии, нетипичные варианты течения болезни. Например, обсуждались опыт лечения лимфомы при сохранении беременности, разрешившейся рождением здорового ребенка; редкий случай одновременного наличия у пациента двух разных лимфопролиферативных заболеваний и др. Специалисты из разных регионов Украины, представившие клинические случаи, смогли в интерактивном режиме получить отзывы аудитории, а также выслушать мнение экспертов. Таким образом, практическая направленность и современный интерактивный формат проведения являются отличительными особенностями конференции. Это особенно важно, учитывая, что в последние годы достигнуты определенные успехи в изучении патогенеза лимфом, разработаны принципиально новые подходы к лечению указанной патологии. Подобный прогресс во многом связан с внедрением моноклональных антител в клиническую практику.



Высокий уровень проведения конференции в ходе церемонии ее открытия отметил главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Гематология. Трансфузиология», директор ГУ «Институт патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины» (г. Львов), доктор медицинских наук, профессор Василий Леонидович Новак. Он подчеркнул значимость обсуждаемых вопросов, приветствовал зарубежных коллег и участников конференции, пожелал форуму плодотворной работы. По его

мнению, международное сотрудничество играет важную роль в развитии украинской онкогематологии как одной из наиболее динамичных отраслей медицины. В данном контексте украинским онкогематологам важно быть в курсе последних научных тенденций, поддерживать постоянную профессиональную коммуникацию с зарубежными специалистами, научными центрами, осуществлять мониторинг научных публикаций. Украинские протоколы лечения онкогематологических больных требуют регулярного пересмотра, в связи с чем представляется целесообразным постоянное функционирование соответствующих рабочих групп.



Основатель и почетный председатель Германской группы по изучению лимфомы Ходжкина (GHSg), один из основателей Европейской тактической лиги по лимфоме Ходжкина с лимфоидным преобладанием, почетный руководитель отдела внутренних болезней Кельнского университета (Германия), профессор Volker Diehl как основоположник современной концепции лечения лимфомы Ходжкина (ЛХ) посвятил свои выступления рассмотрению проблемных аспектов терапии данной патологии. В первом докладе он



рассказал о современном понимании терапии ранних, промежуточных и поздних стадий ЛХ. Докладчик считает, что более ранние подходы к лечению отличались высокой токсичностью, сопровождались риском индуцированных вторичных лейкозов и солидных опухолей. Современная тактика делает ЛХ излечимым заболеванием, позволяя достичь успеха в 90% случаев почти при всех стадиях заболевания. Решение о терапии принимается на основании диагноза ХЛ с учетом стадии и распространенности заболевания, иммуногистологических и молекулярно-генетических критериев. Достаточная информативность исследования патологического материала может быть обеспечена только путем проведения биопсии (но не тонкоигольной аспирации). Стадирование осуществляется в соответствии с системой Энн-Арбор, предполагающей I-IV стадии, А или В (без системных симптомов или с таковыми, как то: лихорадка, ночная потливость, потеря веса). Так, I-II стадии без факторов риска предполагают проведение 2 курсов полихимиотерапии (ПХТ) по схеме АВВД и лучевую терапию (ЛТ) на вовлеченные зоны в дозе 20-30 Гр. По данным ряда исследований GHSg (n=3000), общая выживаемость больных ЛХ в этом случае достигает 97%. При промежуточных стадиях (I-II А, В с наличием факторов

риска) показано проведение 2 курсов ВЕАСОРР-esc + 2 АВВД и ЛТ на вовлеченные зоны в дозе 20-30 Гр. Проведенные GHSg исследования показывают, что общая и 3-летняя выживаемость без прогрессии в этом случае достигает 98 и 97% соответственно. При поздних стадиях заболевания, а также в случае стадии ИВ с наличием большой опухолевой массы в средостении применяются 6-8 курсов АВВД (исследования в США и Канаде) или 6-8 ВЕАСОРР-esc (GHSg) с/без ЛТ на вовлеченные зоны в дозе 30 Гр. Докладчик отметил, что режим ВЕАСОРР может рассматриваться как более предпочтительный, чем АВВД, поскольку он обеспечивает преимущества в отношении 5-летней безрецидивной (87 против 70%) и общей выживаемости (91 против 85%). Перспективы развития терапии ЛХ связывают с новыми препаратами, в частности с леналидомидом, m-TOR-ингибиторами, ингибиторами гистондеацетилазы, антителами к CD30/CD40/CD25.

Говоря о рецидивирующих и рефрактерных формах ЛХ, профессор V. Diehl отметил, что при лечении пациентов с поздними стадиями заболевания по схемам АВВД и ВЕАСОРР-esc рецидивы наблюдаются соответственно в 30-35 и 5-8% случаев; соответственно у 6-10 и 2,5% больных, получающих эти режимы, отмечается рефрактерность. Терапией выбора при рецидиве ЛХ является высокодозовая химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией стволовых клеток. Около 50% больных после этого живут дольше 5-7 лет. Интенсификация терапии с применением ВЕАСОРР-esc при ЛХ с изначально высоким риском привела к улучшению контроля заболевания и снижению частоты развития рефрактерности. Увеличивается доказательная база роли тандемной трансплантации в преодолении рефрактерности заболевания. Кроме того, появилась новая терапевтическая опция для больных с рецидивами после ауто трансплантации – применение конъюгированных моноклональных антител. Сегодня эти подходы рассматриваются как шаг к проведению аллогенной трансплантации у больных, не чувствительных к традиционной терапии.

Подводя итоги общения в течение двух дней конференции, профессор V. Diehl отметил профессионализм украинских специалистов и от имени GHSg обещал поддержку украинским научным центрам в отношении их участия в новых международных многоцентровых исследованиях, посвященных изучению ЛХ.



Проблеме множественной миеломы посвятил свои выступления Xavier Leleu (кафедра гематологии госпиталя Claude Huriez, академическая клиника, г. Лилль, Франция) – ученый, внесший большой вклад в изучение биологических механизмов парапротеинемий и методов их терапии. По его словам, миелома была и остается неизлечимым заболеванием, хотя за последние 10 лет в этом отношении достигнут определенный успех, который связан с внедрением новых классов противоопухолевых средств. К ним относятся ингибиторы протеасом и иммуномодулирующие препараты, которые используются как в терапии первой линии, так и при развитии рецидивов. ВДХТ и ауто трансплантация стволовых клеток с предшествующей бортезомибсодержащей трехкомпонентной терапией остаются стандартом первой линии терапии у молодых пациентов. Сегодня оспаривается положение о том, что достижение при этой опции полного или очень хорошего частичного ответа является одним из ключевых маркеров

Лимфопрولیферативних захворювань: Мирових експертів

улучшения результатов лечения. Это связано с появлением двух новых концепций – консолидации и поддерживающей терапии.

Исследования последних лет показали, что возраст и сопутствующие заболевания значительно влияют на качество жизни больных, поэтому у пациентов старше 65 лет терапевтический подход заметно отличается. Сегодня одобрены 3 режима терапии первой линии у пожилых пациентов. Более предпочтительны талидомид- и бортезомибсодержащий режимы; при невозможности их применения может назначаться бендамустин. В настоящее время активно обсуждается возможность проведения аутологической трансплантации у пациентов в возрасте до 70 лет, которая все еще под вопросом с точки зрения безопасности для лиц пожилого возраста. Поскольку прекращение терапии после достижения ремиссии или стабилизации заболевания неизбежно приводит к развитию рецидива, контроль заболевания остается приоритетной задачей, и в этом отношении применение новых классов препаратов дает большие надежды. На основании обнадеживающих результатов применения на самых поздних стадиях миеломы был одобрен препарат помалидомид. Докладчик полагает, что сегодня успешное лечение множественной миеломы – это в первую очередь обеспечение хорошего качества жизни больного при увеличении ее продолжительности. Отдельное выступление X. Leleu посвятил рассмотрению возможностей и конкретных случаев индивидуализированной терапии при первом рецидиве миеломы.



Заместитель директора Национального института рака по научно-организационной работе (г. Киев), заведующая научно-исследовательским отделом консервативных методов лечения, доктор медицинских наук Ирина Анатольевна Крячок посвятила свои выступления вопросам терапии хронической лимфоцитарной лейкемии (ХЛЛ).

Она отметила, что диагноз заболевания сегодня устанавливается согласно руководству Международной рабочей группы по изучению ХЛЛ (IWCLL, 2008). К дополнительным методам диагностики и прогноза относят определение методом FISH наличия делеций 13q, 17p, 11q, трисомии 12 хромосомы, мутационного статуса IgVh, ZAP70, CD38, β_2 -микроглобулина в сыворотке крови и др.

Активно изучается прогностическая роль других факторов, которые позволили бы более точно стратифицировать группы риска и определять время начала терапии. Так, недавно была показана прогностическая роль CD49d, проводится дальнейшее изучение генетических изменений, которые вовлечены в патогенез ХЛЛ.

Сегодня определяющим подходом к терапии ранних стадий ХЛЛ является тактика выжидательного наблюдения. Показанием к началу лечения служит появление активных симптомов заболевания; подход к терапии у конкретного пациента определяется группой риска и общим состоянием больного. Появление таргетной терапии произвело переворот в лечении ХЛЛ, и в настоящее время важное место в ведении больных занимает ритуксимаб. При выраженной сопутствующей патологии терапией выбора является ритуксимаб в сочетании с хлорамбуцилом, кортикостероидами. При сопутствующей патологии и отсутствии делеций 17p или 11q рекомендуется ритуксимаб в сочетании с хлорамбуцилом, бендамустином, флударабином, кортикостероидами; возможна монотерапия алектумузабом, кладрибином. Пациентам без сопутствующей патологии в первой линии терапии ХЛЛ назначают ПХТ, режимы FCR, FR, BR. У пациентов с делецией 17p применяются режимы FCR, FR, алектумузаб с ритуксимабом или без него, пульс-терапия метилпреднизолоном. При наличии одновременно делеции 11q и сопутствующей патологии показан ритуксимаб в сочетании с хлорамбуцилом, бендамустином, кортикостероидами, FCR-light, алектумузабом; при отсутствии сопутствующей патологии режимами выбора для таких больных являются FCR и BR. Трансплантация стволовых клеток не является стандартным методом терапии ХЛЛ и применяется в основном для лечения молодых пациентов с наличием делеции 17p.

По словам выступающей, новые разработки в этом направлении посвящены использованию малых молекул,

управляющих сигнальными путями, пролиферацией и апоптозом лейкозных клеток. В частности, в клинических исследованиях новый препарат иделализиб (ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы – PI3K) в комбинации с ритуксимабом и бендамустином продемонстрировал высокий уровень общей и безрецидивной 2-летней выживаемости (84 и 63,3% соответственно) у больных с рецидивами и рефрактерной формой ХЛЛ. В клинических испытаниях изучаются новые моноклональные антитела.

В отношении современных подходов к лечению рецидивов ХЛЛ И.А. Крячок отметила, что терапия выбора в этом случае зависит от множества факторов. В их числе – возраст и общее состояние пациента, длительность ответа на первую линию терапии, вид предшествующего лечения, генетические аномалии и др. Согласно современным рекомендациям (NCI, IWCLL), пациенты с бессимптомным течением рецидива подлежат выжидательному наблюдению, а сигналом для начала терапии служит появление симптомов. Если длительность ответа составляла более 1 года, терапию первой линии можно повторить. Однако поскольку у большинства пациентов с рецидивами ХЛЛ имеют место хромосомные мутации высокого риска (такие как делеции 11q12 и 17p13), обуславливающие рефрактерность к большинству стандартных химиопрепаратов, перед назначением терапии необходимо провести повторное FISH-исследование.

Пациентам в возрасте до 70 лет с хорошим общим соматическим состоянием без мутаций высокого риска



и сопутствующей патологии рекомендуются терапия по схемам FCR, BR, R-CHOP, сочетание флударабина с ритуксимабом, R-Нурер CVAD, DA-EPOCH-R, OFAR, офатумумаб, а также ритуксимаб в сочетании с леналидомидом или алектумузабом, пульс-терапия высокими дозами метилпреднизолона. Если возраст таких больных превышает 70 лет, рекомендовано проведение терапии в редуцированных дозах по схемам FCR, BR, ChR, алектумузаб с ритуксимабом или без такового. Пациентам старше 70 лет с плохим соматическим статусом, тяжелой сопутствующей патологией показана монотерапия хлорамбуцилом, флударабином или бендамустином. При наличии делеции 11q применяют терапию по схемам FCR, BR, R-CHOP, флударабин с алектумузабом, R-Нурер CVAD, EPOCH-R с коррекцией доз, OFAR, а также ритуксимаб в сочетании с леналидомидом или алектумузабом. При наличии делеции 17p единственной опцией, позволяющей увеличить выживаемость без прогрессирования, остается аллогенная трансплантация. Как показывают клинические исследования, уровень общего ответа при первом рецидиве может достигать 80%, но при каждом следующем рецидиве он уменьшается, а продолжительность ремиссии снижается.



рению терапии

Директор отделения лимфолейкоза, заместитель директора отделения медицинской онкологии Научного института Сан-Рафаэля (г. Милан, Италия), ответственный редактор проекта Европейской школы онкологии «Неходжкинские лимфомы» и «Болезнь Ходжкина» (Projekt ESO/Start) Andres Jose Maria Ferreri посвятил выступление рассмотрению терапии



нервной системы (ПЛЦНС), озвучив новые доказательные данные. ПЛЦНС – относительно редкая, но очень агрессивная злокачественная опухоль, потенциально излечимая с помощью химиотерапии (ХТ) и ЛТ. На данный момент стандарты лечения ПЛЦНС основываются на ограниченном количестве исследований, доказательная база невелика и мнения специалистов относительно многих аспектов терапии расходятся. Неслучайно доклад о новых перспективах терапии ПЛЦНС вызвал большой интерес.

Сегодня в лечении большинства пациентов применяются комбинированная ХТ, содержащая высокие дозы метотрексата ($\geq 1 \text{ г/м}^2$) в качестве основного препарата, и последующая консолидация ЛТ головного мозга. При таком комплексном подходе уровень ремиссии составляет около 60%, 5-летняя общая выживаемость достигает 30%. Вместе с тем связанная с лечением смертность достигает 8-10%, возрастает риск острой поздней нейротоксичности, особенно у лиц старше 60 лет. Низкая общая эффективность терапии является результатом низкой биологической доступности большинства препаратов, тяжелого соматического статуса больных, высокого риска ятрогении.

Как участник Международной группы по изучению экстранодальных лимфом, А.Ж.М. Ferreri представил результаты недавно завершившегося исследования IELSG-20, которое показало, что добавление высокой дозы цитарабина к высокой дозе метотрексата (MTX-araC) значительно улучшает результаты лечения. По результатам этого исследования, новый режим ХТ с включением MTX-araC с последующей ЛТ может рассматриваться как стандарт для больных с ПЛЦНС моложе 75 лет, а также перспективен для дальнейшего изучения.

Согласно современным представлениям, лечение ПЛЦНС только антиметаболитами (метотрексатом, цитарабином) исключается, должны быть добавлены другие препараты, действие которых направлено на разные фазы клеточного цикла опухоли. С этой целью было инициировано новое клиническое исследование IELSG-32, в котором рассматриваются 3 комбинации первичной ХТ и 2 основные стратегии консолидации. После первой рандомизации в исследовании будет изучена эффективность добавления к MTX-araC ритуксимаба и тиотепы. Как известно, ритуксимаб широко используется в терапии В-клеточной неходжкинской лимфомы (В-НХЛ), которая является также наиболее распространенной формой ПЛЦНС. В предыдущих исследованиях ритуксимаб показал хорошую переносимость в комбинации с ХТ при рецидиве или рефрактерной форме ПЛЦНС. Алкилирующий агент тиотепла легко проникает через гематоэнцефалический барьер, активен против опухолевых клеток в состоянии покоя, увеличивает цитотоксичность антиметаболитов и перспективен для применения при ПЛЦНС. При достижении объективного ответа все участники исследования IELSG-32 будут повторно рандомизированы на 2 группы для изучения разных опций консолидирующего лечения: ЛТ на область мозга и ВДХТ с последующей аутологической трансплантацией. Второй режим является попыткой уменьшить токсические последствия консолидации. Ранее в исследовании III фазы показано, что ЛТ приводит к увеличению выживаемости без прогрессирования, но не влияет на общую выживаемость. Целью исследования IELSG-32 будет показать, что ВДХТ и трансплантация могут заменить ЛТ как режим консолидации и по показателю выживаемости, и по нейротоксичности. По словам докладчика, данные, полученные в исследованиях II фазы, позволяют на это надеяться. Однако влияние ВДХТ на нейропсихологические функции ранее не изучалось, и такая задача тоже стоит перед новым исследованием.

Продолжение на стр. 8.

Современные подходы к терапии лимфолиферативных заболеваний: мнения ведущих мировых экспертов

Продолжение. Начало на стр. 6.



Профессор Andrew Lister (Школа медицины и стоматологии при Лондонском университете, Великобритания) обсудил вопросы, связанные с терапией фолликулярной лимфомы (ФЛ). Говоря о первичной тактике и времени начала лечения ФЛ, докладчик перефразировал В. Шекспира: «Лечить или не лечить – вот в чем вопрос». Сигналом

к немедленному началу терапии служит наличие цитологического типа 3b и признаков трансформации заболевания; в других случаях может с успехом использоваться тактика выжидательного наблюдения. При типах 1-2b лечение начинают при появлении симптомов, I (II) стадии заболевания, наличии лимфаденопатии, нарушении функций органов, большой массе опухоли, а также при настоятельном желании пациента. Ранние стадии успешно лечатся ЛТ на вовлеченные зоны, но сегодня все чаще используются монотерапия ритуксимабом и иммунохимиотерапия, хотя достаточная доказательная база в этом отношении еще не накоплена. При II, III и IV стадиях используют иммунохимиотерапию. Показано, что поддерживающая иммунотерапия в течение 2 лет после достижения ремиссии, как и консолидирующая ЛТ, позволяет улучшить показатель безрецидивной выживаемости. Во время поддерживающей терапии и по ее завершении обязательны регулярные осмотры больного с использованием методов визуализации (при наличии клинических показаний).

Относительно рецидивирующей и рефрактерной ФЛ профессор А. Lister отметил, что до появления ритуксимаба ФЛ у большинства больных характеризовалась вялотекущим течением с повторными рецидивами. В те времена продолжительность жизни среднестатистического больного ФЛ составляла 10 лет, в течение этого периода он получал 3 линии терапии, а причиной смерти, кроме других факторов, служили развитие резистентности,

трансформация заболевания или осложнения лечения. Появление ритуксимаба позволяет существенно улучшить показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Докладчик подчеркнул, что при развитии рецидива целесообразно заново провести полную оценку заболевания, повторная биопсия необходима в подавляющем большинстве случаев. Шансы на достижение повторной ремиссии при рецидиве ФЛ составляют около 50%. Кроме того, повторная терапия ритуксимабом увеличивает выживаемость без прогрессирования после второй линии лечения. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с последующим кондиционированием сниженной интенсивности неизменно демонстрирует лучший уровень излечения, но ассоциируется с риском связанной с заболеванием смерти (15-20%) и потенциальным повышением уровня отдаленной смертности. В качестве других возможностей лечения рецидива ФЛ остаются ЛТ и таргетная терапия. В данном контексте профессор А. Lister подробно рассмотрел возможности индивидуальных подходов к терапии, объединения и последовательного применения разных терапевтических опций в зависимости от конкретных случаев заболевания.

Перспективы лечения рецидивов и рефрактерного течения ФЛ связаны с исследованием новых противоопухолевых иммуномодуляторов, например леналидомида, и препаратов, воздействующих на специфические сигнальные пути (PI3K, тирозинкиназу Брутона). Следует отметить, что в настоящее время докладчик возглавляет исследование, посвященное оценке выживаемости пациентов, которые получают терапию лимфолиферативных заболеваний, а также участвует в мониторинге клинических исследований.

Научная часть конференции завершилась обсуждением резолюции, а также принятием решения о создании Ассоциации онкогематологов Украины. Последнее представляется важным организационным шагом в развитии отрасли.



В рамках конференции состоялось собрание Всеукраинской общественной организации «Ассоциация помощи инвалидам и пациентам с хроническими лимфолиферативными заболеваниями». На заседании **глава правления ассоциации Валентина Ивановна Юрчишина** представила доклад о работе организации за минувший год. Как

известно, ассоциация специализируется на привлечении внимания к проблеме лимфолиферативных заболеваний, сборе средств, предназначенных для лечения онкогематологических больных, обеспечении процесса реабилитации и др. Одним из значимых инструментов в ее работе является организация благотворительных концертов, художественных выставок и других акций, позволяющих собрать средства на лечение онкогематологических больных.

Представленный далеко не полный обзор обсуждаемых тем показывает, что проведение научно-практической конференции «Современные подходы к диагностике и лечению лимфолиферативных заболеваний» – значимое связующее звено в плодотворной научной коммуникации отечественных и зарубежных специалистов, существенно влияющее на развитие украинской онкогематологии.

Подготовила **Катерина Котенко**
Фото Елены Вакаренко

UA.MAB.13.008

Дексаметазон уменьшает общую слабость, обусловленную злокачественными новообразованиями

Общая слабость, обусловленная злокачественным новообразованием (ОСОЗН), является самым распространенным симптомом у пациентов с поздними стадиями рака. Главной целью настоящего проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования было изучить влияние дексаметазона на ОСОЗН.

Методы. В исследование включали пациентов с поздними стадиями рака и ≥3 симптомами, связанными с ОСОЗН (немотивированная слабость, быстрая утомляемость, боль, тошнота, снижение аппетита, депрессия, тревога, нарушение сна), с выраженностью ≥4 балла (из 10) по оценочной шкале симптомов Эдмонда (ESAS). Больных рандомизировали для получения дексаметазона 4 мг или плацебо перорально 2 р/сут в течение 14 дней. Первичной конечной точкой было изменение выраженности общей слабости, оцененной по соответствующей субшкале опросника «Функциональная оценка при хронических заболеваниях» (FACIT-F), на 15-й день по сравнению с исходным показателем.

Результаты. В исследование включили 84 больных, из которых 43 пациента получали дексаметазон и 41 участник – плацебо. Среднее улучшение оценки FACIT-F на 15-й день было значительно выше в группе дексаметазона (9±10,3 vs 3,1±9,59 в группе плацебо; p=0,008). Кроме того, терапия дексаметазоном достоверно улучшала общее качество жизни, оцененное по FACIT-F (p=0,03). Физический дистресс по шкале ESAS уменьшался значительно сильнее в группе дексаметазона (p=0,013). По динамике психологического дистресса (p=0,76) и дистресса в целом (p=0,22) группы не различались. Частота побочных эффектов при лечении дексаметазоном и плацебо была одинаковой (p=0,14).

Выводы. У пациентов с поздними стадиями рака дексаметазон превосходит по эффективности плацебо в уменьшении ОСОЗН и улучшении качества жизни.

Yennurajalingam S., Frisbee-Hume S., Palmer J.L. et al. Reduction of Cancer-Related Fatigue With Dexamethasone: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial in Patients With Advanced Cancer. J Clin Oncol. Опубликовано онлайн 29 июля 2013 г.

Сунитиниб в комбинации с капецитабином по сравнению с капецитабином в монотерапии у ранее леченных больных раком грудной железы

Несмотря на достижения в лечении, метастатический рак грудной железы (мРГЖ) остается инкурабельным заболеванием в большинстве случаев. Частично это может быть обусловлено способностью опухоли индуцировать неоангиогенез даже на фоне цитотоксической химиотерапии. Сунитиниб – ингибитор ключевых молекул, принимающих участие в неоангиогенезе, – применяется в лечении метастатического почечноклеточного рака и ряда других карцином. В недавно завершившемся клиническом испытании II фазы препарат продемонстрировал активность при мРГЖ. **Целью** настоящего исследования III фазы было сравнить эффективность и безопасность комбинации сунитиниб + капецитабин (2000 мг/м²) и капецитабина в монотерапии (2500 мг/м²) у ранее получавших лечение пациенток с мРГЖ.

Методы. Критериями включения были мРГЖ; предшествующая терапия антрациклинами или таксанами, 1 или 2 схемы предшествующей химиотерапии по поводу мРГЖ либо ранний рецидив после адьювантной терапии комбинацией таксан + антрациклин; адекватные органная функция и функциональный статус. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП), в отношении которой исследование имело силу 90% для выявления улучшения на 50% (с 4 до 6 мес).

Результаты. Участие приняли 442 пациентки. По ВБП группы статистически не различались, при этом медиана ВБП составила 5,5 мес (95% доверительный интервал – ДИ – 4,5-6,0) в группе комбинации сунитиниб + капецитабин и 5,9 (95% ДИ 5,4-7,6) мес в группе монотерапии капецитабином (относительный риск – ОР – 1,22; 95% ДИ 0,95-1,58; p=0,941). По частоте ответа и общей выживаемости группы также не различались. За исключением ладонно-подошвенного синдрома, токсичность была

более выраженной в группе комбинированного лечения.

Выводы. У пациенток с мРГЖ, ранее получавших антрациклины и таксаны, добавление сунитиниба к капецитабину не улучшает клинические исходы по сравнению с монотерапией капецитабином.

Crown J.P., Dieras V., Staroslawska E. et al. Phase III Trial of Sunitinib in Combination With Capecitabine Versus Capecitabine Monotherapy for the Treatment of Patients With Pretreated Metastatic Breast Cancer. Опубликовано онлайн 15 июля 2013 г.

Эффективность и безопасность деносумаба у взрослых и подростков с гигантоклеточной опухолью кости

Гигантоклеточная опухоль кости (ГКОК) – очень редкая агрессивная остеолитическая опухоль, для которой отсутствуют стандартные схемы химиотерапии. В настоящей работе представлены предварительные данные относительно эффективности и безопасности деносумаба у пациентов с ГКОК.

Методы. В международное открытое исследование II фазы включали пациентов с гистологически верифицированной ГКОК и активным заболеванием по данным радиологии. Участие могли принять взрослые больные либо подростки, имеющие зрелый скелет (радиографические признаки зрелости ≥1 трубчатой кости), возраст ≥12 лет и вес ≥45 кг. Пациентов разделили на три группы: больных с неоперабельной ГКОК (I группа); пациентов с операбельной ГКОК, у которых хирургическое вмешательство ассоциировалось с тяжелыми осложнениями (II группа); больных, перешедших с предыдущего исследования деносумаба при ГКОК (III группа). Пациенты I и II групп получали деносумаб 120 мг подкожно каждые 4 нед с нагрузочными дозами в 8-й и 15-й день первого цикла. Больные III группы продолжали терапию деносумабом по предыдущей схеме. Статус заболевания и клиническую пользу оценивали каждые 4 нед. Первичной конечной точкой был профиль безопасности деносумаба в отношении побочных эффектов и отклонения лабораторных показателей. Запланированными вторичными конечными точками были: в I группе – время до прогрессирования заболевания, во II группе – доля пациентов, не подвергшихся какому-либо хирургическому вмешательству. Эффективность и безопасность оценивали у всех пациентов, которые получили по крайней мере 1 дозу деносумаба.

Результаты. С сентября 2008 г. по март 2011 г. в исследование включили 282 пациента, в т.ч. 10 подростков. У 3 больных (1%) развился остеонекроз челюсти, у 15 (4%) наблюдалась гипокальциемия. Наиболее частыми побочными эффектами 3-4 степени были гипофосфатемия, выявленная у 9 (3%) пациентов, а также анемия, боль в спине и боль в конечностях (по 1%). Тяжелые побочные эффекты развились у 25 (9%) больных. Случаев смерти, связанной с лечением, не было. У 96% пациентов I группы прогрессирования заболевания не отмечалось после медианы наблюдения 13 мес (от 5,8 до 21,0 мес). Во II группе операция не проводилась у 74% больных; у 62%, которым хирургическое вмешательство все же было осуществлено, оно являлось менее травматичным, чем планировалось ранее. Медиана наблюдения во II группе составила 9,2 мес (от 4,2 до 12,9 мес).

Выводы. У пациентов с ГКОК деносумаб ассоциировался с высокой частотой ответа опухоли и уменьшением необходимости в обширных хирургических вмешательствах. Наблюдавшиеся побочные эффекты соответствовали известному профилю безопасности препарата.

Chawla S., Henshaw R., Seeger L. et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. Lancet Oncology 2013 14 (9): 901-908.

Подготовил **Алексей Терещенко**

ОНКОДАЙДЖЕСТ