

Актуальные вопросы онкогинекологии

Согласно оценкам ВОЗ без необходимых мероприятий за период с 2005 по 2015 год от онкологических заболеваний умрут около 84 млн человек, что делает рак одной из основных угроз здоровью населения планеты. Не случайно профилактика рака и улучшение жизни пациентов с онкологическими заболеваниями сегодня – главная тема во всемирном здравоохранении. Особой проблемой в данном контексте является онкологическая патология женской репродуктивной системы, ведь репродуктивное здоровье женщины – важнейшее условие демографического благополучия каждой страны. В рамках новой рубрики мы рассмотрим ряд актуальных вопросов онкогинекологии. В связи с тем, что 4 февраля во всем мире отмечается Всемирный день борьбы против рака, мы не смогли обойти вниманием вопросы, касающиеся организации работы украинской онкогинекологической службы.



Отделение онкогинекологии Национального института рака (НИР; г. Киев) сегодня является основным звеном в организации онкогинекологической помощи населению Украины. За последние годы здесь разработаны и внедрены в клиническую практику методики лечения с использованием новейших технологий при всех основных локализациях гинекологического рака, что позволило выйти на качественно новый уровень работы. Современные возможности отделения позволяют оказывать специализированную помощь пациентам с запущенными формами заболеваний, лечение которых ранее считалось невозможным или бесперспективным. О вопросах организации профилактической работы среди женского населения, современных возможностях терапии и профилактики заболеваний репродуктивной системы мы поговорили с главным онкогинекологом МЗ Украины, заведующей научно-исследовательским отделением онкогинекологии Национального института рака, доктором медицинских наук, профессором Людмилой Ивановной Воробеевой.

Какова текущая ситуация в отношении онкологической заболеваемости органов женской репродуктивной системы в Украине?

– Распространенность онкогинекологических заболеваний в нашей стране достаточно велика и достигает более 16 тыс. новых случаев ежегодно. Отмечается отчетливая тенденция к омоложению многих локализаций рака, особенно рака шейки матки (РШМ). Следует отметить, что наиболее высокий удельный вес лиц репродуктивного возраста отмечается среди больных РШМ – 47%, раком яичника (РЯ) – 25,4%, а также раком грудной железы (РГЖ) – 20,7%.

РШМ в Украине занимает 2-е место среди всех злокачественных опухолей репродуктивной системы, причем в последнее время замечена тенденция к омоложению рака: 55,3% пациенток – это женщины в возрасте 30-54 лет. При этом из-за поздней диагностики каждая 6-я женщина умирает в течение года с момента установления диагноза.

РЯ является одной из самых сложных проблем онкогинекологии, занимая 7-е место в структуре заболеваемости и 4-е – среди причин смертности от всех злокачественных опухолей у женщин, а в структуре опухолей женской репродуктивной сферы – 4-е (после РГЖ, рака тела и шейки матки) и 1-е места соответственно. По данным Международного агентства по изучению рака, в мире ежегодно регистрируется около 225 тыс. новых случаев РЯ, а 140 тыс. женщин умирают от этого заболевания. За последние 10 лет во всех странах СНГ отмечается прирост заболеваемости РЯ в целом на 8,5%. Так, в Украине, по данным за 2012 г., впервые выявлено 4190 больных

Украинская онкогинекология сегодня: факты, возможности, перспективы развития



Коллектив научно-исследовательского отделения онкогинекологии НИР

с новообразованиями яичников и 2378 женщин умерли от этой патологии. За последние 10 лет смертность от РЯ в разных странах мира, в том числе и в Украине, имеет тенденцию к увеличению. По данным популяционных канцер-регистров стран Европы однолетняя выживаемость больных РЯ составляет 63%; трехлетняя – 41%; пятилетняя – 35%. Основной причиной низкой выживаемости больных РЯ является выявление заболевания на запущенных стадиях, что связано с длительным бессимптомным течением, отсутствием патогномичных симптомов, широким возрастным диапазоном больных. В результате у 75% больных РЯ диагностируется на III-IV стадиях.

В число наиболее распространенных злокачественных неоплазий в структуре онкогинекологической патологии входит рак эндометрия (РЭ), на его долю приходится около 4% всех злокачественных опухолей у женщин. Ежегодно около 142 тыс. женщин в мире заболевают РЭ, примерно 42 тыс. пациенток из числа ранее заболевших умирают от этого заболевания. Максимальная заболеваемость отмечается в возрасте 65-69 лет и достигает 68,7 случая на 100 тыс. женщин. В последние годы наибольший прирост заболеваемости отмечается у молодых женщин. Так, в Украине стандартизованный показатель заболеваемости РЭ за последние 10 лет вырос на 25,8%, среди женщин до 29 лет – на 50%.

В целом, вследствие сохраняющейся высокой частоты выявления онкогинекологических заболеваний на поздних III-IV стадиях, до 15% украинских женщин умирают на протяжении первого года заболевания. Преодоление данной ситуации осуществимо прежде всего путем создания работающей системы раннего выявления злокачественных новообразований, что позволяет при адекватном специальном лечении достичь полного выздоровления или увеличить продолжительность жизни в 3-5 раз.

На пути эффективной борьбы против рака одной из важнейших проблем является информированность общества по вопросам онкологических заболеваний. На примере западных стран мы располагаем убедительными доказательствами того, что организация профилактического направления в медицине способна оказать существенное влияние на заболеваемость, результаты лечения, вплоть до изменения статистики онкологической заболеваемости и смертности на уровне целого государства.

Каковы основные направления научно-исследовательской работы возглавляемого Вами отделения?

– На базе отделения онкогинекологии НИР проводятся исследования, охватывающие все локализации гинекологического рака, а также редкие заболевания (в частности, хориокарциному). Нами разработаны и внедрены новые подходы к органосохраняющему хирургическому лечению у молодых женщин при онкогинекологических заболеваниях ранних стадий. Данные методики позволяют при радикализме операции обеспечить сохранение яичников, произвести селективное удаление регионарных лимфатических узлов, пластику влагалища; широко применяется радикальная абдоминальная трахелэктомия, влагалищная трахелэктомия. Все эти методы позволяют свести к минимуму отрицательные последствия лечения, вернуть женщин к полноценной социальной и семейной жизни. Большое внимание уделяется разработке схем комбинированного лечения, возможностям осуществления индивидуального подхода к терапии. Комплексный

метод лечения злокачественных образований внешних половых органов с использованием предоперационной лимфотропной полихимиотерапии, а также интраоперационной криодеструкции позволяет при I-II стадии процесса достичь пятилетней выживаемости на уровне 90%, что соответствует и даже превышает показатели ведущих клиник мира. Отработаны разнообразные методы органосохраняющего лечения у пациенток с начальными формами РШМ, разработаны и внедрены в практику варианты комбинированных операций с резекцией влагалища, уретры, промежности, которые выполняются в случаях ранее неоперабельных.

Большое внимание в терапии больных с распространенными формами онкогинекологических заболеваний уделяется использованию возможностей неoadьювантной регионарной полихимиотерапии (внутриартериальной, эндолимфатической, лимфотропной), что существенно улучшает результаты лечения. Например, при запущенных стадиях РШМ данный подход позволяет выполнять хирургическое лечение в более чем 50% случаев и провести лечение по радикальной программе.

РЯ относится к категории онкологических заболеваний, лечение которых сопряжено со многими трудностями. Как известно, на базе НИР данную проблему исследуют давно и плодотворно. На каких результатах Вы бы хотели акцентировать внимание коллег?

– В отделении онкогинекологии НИР разработан ряд подходов при выборе конкретной тактики лечения больных РЯ. На большом клиническом материале изучена эффективность комплексного лечения первичного РЯ, а также их рецидивов с использованием адьювантной химиотерапии. Нами прослежена эволюция химиотерапии больных РЯ за последние 20 лет, установлена роль неoadьювантной химиотерапии: показано, что ее использование позволяет выполнить оптимальное оперативное лечение у больных с запущенными формами заболевания.

Разработаны новые методы комбинированного лечения больных РЯ, в частности методики неoadьювантной и адьювантной комбинированной (внутривенозной и одновременно эндоабдоминальной) химиотерапии, что позволяет в десятки раз увеличить концентрацию цитостатиков на поверхности и в сосудистой сети первичной опухоли яичника и ее метастазов. Это, в свою очередь, увеличивает степень редукции опухоли с уменьшением токсического влияния на организм.

Большое внимание уделяется развитию хирургических методик лечения РЯ. Разработан метод органосохраняющего лечения больных репродуктивного возраста с начальными стадиями РЯ, который предполагает удаление первичной опухоли вместе с яичником и маточной трубой со стороны поражения, а также сальника, что позволяет предотвратить развитие посткастрационного синдрома без уменьшения радикализма в лечении. Нами впервые внедрена в практику лечения больных с РЯ методика ретроперитонеальной пангистерэктомии и тазовой перитонэктомии с опухолями придатков. Методика состоит в удалении матки с первичной или рецидивной опухолью яичника и брюшины таза с имплантационными метастазами единым блоком, что позволяет увеличить радикализм первичных, промежуточных и повторных циторедуктивных операций, улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Кроме того, разработан интересный метод комплексного лечения больных РЯ, включающий в себя проведение специфической иммунизации противоопухолевой аутовакциной (ПАВ). Данный подход позволяет обеспечить восстановление скомпрометированного опухолью иммунитета, повысить противоопухолевую резистентность, улучшить отдаленные результаты и качество жизни пациенток.

Если говорить о перспективах дальнейших исследований, анализ современных научных данных позволяет говорить о том, что РЯ — гормонзависимая опухоль. В злокачественных опухолях яичников обнаружены все виды рецепторов к стероидным гормонам, что открывает возможность воздействия на опухолевые клетки гормональными препаратами. Для гормонотерапии не свойственна токсичность; в отличие от химиотерапии, ее можно применять длительно и непрерывно, что важно в случае запущенных стадий заболевания. Сегодня не разработаны показания к назначению и критерии применения гормональной терапии при РЯ. Остается открытым вопрос о достоверных факторах прогноза течения заболевания с учетом гормонального рецепторного статуса, что открывает широкие перспективы для дальнейших исследований.

За последнее десятилетие увеличилась заболеваемость РЭ, что обуславливает повышение внимания к этой проблеме. Какими научными данными располагает отделение онкогинекологии НИР?

— В терапии РЭ в нашем отделении получены значительные научные и клинические результаты: изучены варианты клинического течения заболевания с учетом разных прогностических факторов; разработаны индивидуализированные методы лечения, которые состоят из различного, в зависимости от клинического случая, объема хирургического вмешательства, проведения лучевой и гормональной терапии.

Говоря о прогностических факторах, отмечу, что маркер СА-125 для уточненной диагностики РЭ малоинформативен для аденокарциномы эндометрия, но является показателем прогноза для серозно-папиллярного РЭ и для опухолей с отсутствием гормональных рецепторов. В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что содержание в аденокарциноме эндометрия рецепторов прогестерона и эстрадиола не только определяет чувствительность к гормонотерапии, но и является независимым прогностическим фактором. Показано, что продолжительность жизни больных рецепторположительным РЭ даже при наличии лимфогенных метастазов больше, чем пациентов с рецепторотрицательными опухолями (причем наличие рецепторов прогестерона прогностически более благоприятно). В 10-20% случаев при аденокарциноме эндометрия определяются мутации онкогена KRAS82, которые являются независимым фактором прогноза. Суперэкспрессия онкогена ERBB2 выявляется в 10-15% случаев. Она чаще наблюдается у больных с метастазами и коррелирует с низкой безрецидивной выживаемостью.

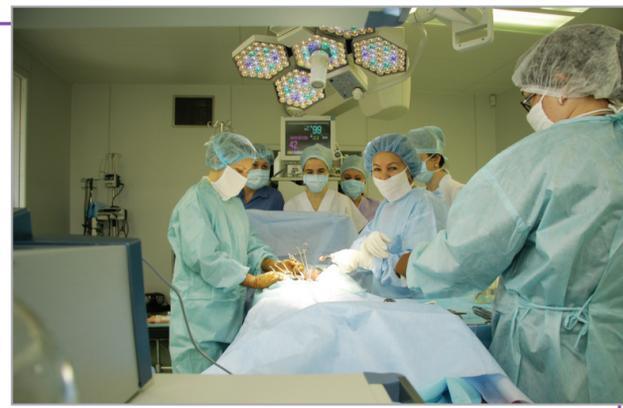
Ситуация с заболеваемостью РЭ осложняется тем, что методов скрининга данного заболевания в настоящее время нет. Цитологическое исследование мазков из заднего свода влагалища и аспирата из полости матки недостаточно чувствительно и специфично. В репродуктивном и перименопаузальном периодах использование сонографии в рамках популяционного обследования неэффективно, учитывая ее низкую информативность. В группе пациенток постменопаузального периода показатели сонографии оказались наиболее высокими — 89,8%. В связи с этим, учитывая возрастную структуру заболеваемости, скрининг этой локализации рака предлагается ограничить постменопаузальным периодом.

Основным методом лечения больных раком тела матки является хирургический, который, в зависимости от прогноза болезни, дополняется лучевой, гормональной или химиотерапией. Операция начинается с хирургического стадирования, которое включает: тщательную ревизию и пальпацию органов брюшной полости с биопсией всех подозрительных очагов; взятие смывов для цитологического исследования из полости таза и брюшной полости; пальпацию и селективное удаление увеличенных тазовых и забрюшинных лимфоузлов; тотальную гистерэктомию с билатеральной сальпингоофорэктомией. При наличии асцитической жидкости изучается вся жидкость. Также проводится изучение разреза удаленной матки для определения глубины инвазии, распространения опухоли и разреза яичников для исключения их метастатического поражения. При наличии инвазии опухоли на уровне 1/2 и более толщины миометрия, распространении опухоли на шейку матки и при подозрении на опухолевое поражение лимфатических узлов тотальную гистерэктомию с билатеральной сальпингоофорэктомией дополняют тазовой лимфаденэктомией. В этом случае

удаляют общие, наружные, внутренние подвздошные и obturatorные лимфатические узлы, возможно, с забрюшинной лимфаденэктомией. При прорастании опухоли серозной оболочки матки, распространении опухоли на придатки матки выполняется оментэктомию. Пациенткам с поражением большого сальника, лимфатических узлов, яичников, метастазами в брюшину, асцитом рекомендуется выполнение тотальной гистерэктомии с билатеральной сальпингоофорэктомией и, по возможности, максимальной циторедуктивной операции. У пациенток с отдаленными метастазами (в легких, печени) возможно выполнение паллиативной гистерэктомии в зависимости от общего статуса больной и ожидаемой эффективности лечения.

Расскажите подробнее об исследованиях, касающихся такой редкой проблемы, как трофобластическая болезнь.

— Трофобластическая болезнь беременных — совокупное понятие, включающее доброкачественные и злокачественные новообразования трофобласта. Частота выявления таких опухолей не превышает 1-2,5% в структуре злокачественных заболеваний женской репродуктивной системы. Европейское общество по лечению трофобластической болезни (ЕОТТД) и Международное общество по изучению трофобластической болезни (ISSTD) предлагают относить полный и частичный пузырный занос



В операционной

к предраковым состояниям и регистрировать как стадия 0 злокачественных трофобластических опухолей. Повышенное внимание онкологов к данной проблеме связано с тем, что пузырный занос может инициировать все известные на данный момент злокачественные трофобластические опухоли.

Проведенные в Украине исследования показали, что частота пузырного заноса составляет 0,34 на 1 тыс. беременностей и колеблется на разных административных территориях, достигая максимального значения 0,98 на 1 тыс. беременностей. Вопреки распространенному мнению, пузырный занос не развивается в определенные сроки беременности, а является результатом патологического оплодотворения и клинически проявляется уже в I триместре беременности.

На базе отделения онкогинекологии НИР проведены исследования, касающиеся усовершенствования диагностики и лечения опухолей трофобласта. В частности, показано, что при гистологическом исследовании фрактальная размерность эпителиальных клеток ворсин хориона является максимальной именно при хориокарциноме, что свидетельствует о целесообразности использования принципов фрактальной геометрии в ранней диагностике и прогнозировании агрессивности течения пузырного заноса. Особый интерес представляет использование данной методики при метастатическом пузырном заносе, в частности, у больных с очаговым поражением легких.

Лечение пузырного заноса состоит в хирургическом удалении опухолевых масс путем вакуум-аспирации. Следует особо подчеркнуть значимость четкого соблюдения алгоритма ведения больных после эвакуации пузырного заноса, что является главной предпосылкой к эффективной вторичной профилактике развития злокачественных трофобластических опухолей, инициированных пузырным заносом.

Внедрение на базе отделения онкогинекологии НИР патогенетически обоснованного лечения больных с трофобластической болезнью беременности позволило достичь практически 100% показателей выживаемости при деструктивных формах пузырного заноса и I стадии хориокарциномы. Следует отметить, что современные методики проведения химиотерапии, в том числе регионарно-селективной, при данной патологии позволяют не только достичь высоких клинических результатов, но и сохранить репродуктивную функцию женщины.

Говоря о современном состоянии онкогинекологии, нельзя обойти вниманием РШМ — одну из наиболее серьезных медико-социальных проблем современности, особая острота которой связана в первую очередь с существующими проблемами в организации скрининга и ранней диагностики. Каковы, на Ваш взгляд, оптимальные подходы к улучшению ранней диагностики этого заболевания?

— Согласно одному из известных законов Мерфи, сложные проблемы всегда имеют простые, легкие для понимания, неправильные решения. Применительно к заболеваниям шейки матки этот афоризм подходит как нельзя лучше: при общем понимании проблемы на практике в нашей стране сегодня далеки от оптимальных решений. При относительной простоте и доступности методов ранней диагностики выявление РШМ все еще очень часто осуществляется на поздних стадиях. Это связано с низкой информированностью населения о проблеме, разобщенностью знаний врачей смежных специальностей о клинических проявлениях, методах выявления и возможностях лечения РШМ. В нынешних условиях единственно правильным и, возможно, перспективным решением является сохранение (а в некоторых учреждениях и возрождение) декларированной ВОЗ первичной медико-санитарной помощи.

До сих пор в нашей стране не решены проблемы адекватного скрининга и вакцинации против вируса папилломы человека (ВПЧ). С 2005 г. в нашей стране внедрена программа «Скрининг патологии шейки матки», что в итоге способствовало изменению отношения гинекологов к вопросу о ранней диагностике РШМ, внедрению вакцинации в качестве профилактической меры (сегодня — за счет самих пациенток). Одним из положительных моментов внедрения программы стала организация кабинетов патологии шейки матки в женских консультациях, что позволило полноценно выполнять скрининг и лечение. Как результат, по данным Национального канцер-регистра Украины, сегодня следует отметить увеличение количества пациенток с диагнозом Cancerin situ в 3 раза, выявление РШМ на I стадии — на 14,6%.

Грамотная организация профилактики и раннего выявления РШМ в нашей стране крайне актуальна. Мы должны учитывать опыт западных стран, где еще несколько десятилетий назад РШМ доминировал в структуре онкологической смертности женщин, но внедрение цитологического скрининга за последние десятилетия позволило снизить заболеваемость РШМ на 80-90%. Во многих странах с развитой экономикой сегодня активно внедряются новые методы скрининга — ВПЧ-тест, а также жидкостная цитология.

Следует особо подчеркнуть, что цервикальный скрининг может эффективно снизить заболеваемость РШМ в масштабах целой страны только в случае правильного его проведения. Одним из важнейших условий эффективности цервикального скрининга следует назвать охват целевой группы. Например, около 65% женщин Швеции, у которых выявлен РШМ, не были вовлечены в цервикальный скрининг. Это значит, что скрининг должен охватывать большинство возрастных групп женского населения и включать в себя организованную систему вызова пациенток на обследование, что может быть выполнено только в условиях государственной программы.

Подходы к организации скрининга РШМ в разных странах различны: возраст начала варьирует от 16 до 35 лет, интервал скрининга — от 1 до 5 лет. Нормативные документы в Украине не дают на сегодняшний день однозначного ответа о возрасте для начала скрининга и интервалов между проведением обследования. Исследования показали, что в возрасте моложе 25 лет скрининг не эффективен, поскольку в этой возрастной группе возникновение РШМ крайне редко. Предраковые заболевания чаще диагностируются в возрасте старше 30 лет, поэтому начало скрининга в 25-30 лет представляется наиболее целесообразным. Согласно европейским рекомендациям, организованный скрининг с интервалом 3-5 лет может быть рекомендован женщинам без выявленной патологии при дважды проведенном цитологическом исследовании.

Ввиду невысокой чувствительности цитологического метода проводятся пилотные исследования о возможности ВПЧ-тестов в скрининговых программах. В некоторых странах (например, Канаде) оба теста используются параллельно. Важным аргументом сторонников использования тестов на ВПЧ в первичном скрининге является возможность увеличить интервал скрининга для женщин, у которых тест был отрицательным.

Продолжение на стр. 10.

Украинская онкогинекология сегодня: факты, возможности, перспективы развития

Продолжение. Начало на стр. 8.



Мобильная женская консультация на выезде

Какова ситуация в отношении скрининга РШМ в Украине сегодня? Какие методы обследования и профилактики доступны для населения?

— Сегодня в Украине существует так называемый оппортунистический скрининг, т. е. скрининг по обращению, хотя в 2005 г. была утверждена государственная программа цитологического скрининга. Однако лишь в некоторых регионах страны участковые гинекологи вызывают женщин на осмотр. В действительности регулярное цитологическое обследование проходят лишь 20-30% населения. Отмечу, что включение цитологического анализа в систему ежегодных профилактических осмотров — самый простой, но затратный и эффективный вариант скрининга. Кроме того, в большинстве европейских стран верхний возрастной порог скрининга ограничен 60-65 годами, в Украине — не ограничен.

Одним из способов решения проблемы низкой вовлеченности женщин в профилактические обследования является применение техники самостоятельного взятия пробы: женщина, используя специальный набор, присланный ей по почте, сама берет у себя мазок из влагалища

и отправляет его в лабораторию для тестирования на наличие ВПЧ высокого риска. Результаты испытаний демонстрируют более высокую чувствительность теста на основе самостоятельного мазка по сравнению с цитологическим скринингом, что позволяет вовлечь в цервикальный скрининг тех женщин, которые никогда в нем не участвовали.

Разработчиками теста «Квинтип», предназначенного для самостоятельного взятия пробы, создана и внедрена полная концепция скрининга, включающая тест, лабораторный анализ на наличие ВПЧ и компьютерную базу данных. Тестовый набор широко изучен (с участием более 10 тыс. женщин) и сегодня уже зарегистрирован в Украине.

Одним из вариантов профилактического обследования женского населения является работа мобильной женской консультации. Такая консультация создана благодаря совместным усилиям благотворительного фонда Рината Ахметова «Развитие Украины» и Национального института рака и представляет собой трейлер, в котором находится современное оборудование для диагностики рака грудной железы, а также онкогинекологической патологии. Результаты первых выездов в районы Киевской области показали, что такое обследование очень востребовано населением, а также оказалось высокоэффективным подходом к скринингу, на развитие которого в нашей стране мы возлагаем большие надежды. Кроме того, профилактические обследования на базе поликлинического отделения НИР выполняет специализированный кабинет патологии шейки матки, оснащенный самым современным оборудованием. В кабинете проводятся диагностика и патогенетически обоснованная терапия фоновых и предраковых заболеваний шейки матки, эффективность которых составляет 90-95%.

Не вызывает сомнения, что первичная профилактика РШМ связана прежде всего с профилактикой заражения ВПЧ и других инфекций, передающихся половым путем, которые также представляют серьезную проблему и повышают риск онкологической заболеваемости. Создание профилактических вакцин против онкогенных штаммов ВПЧ стало значимым достижением науки, что позволило обеспечить первичную профилактику РШМ и ряда других заболеваний, связанных с инфицированием вирусами. Вакцины зарегистрированы во многих странах, в том числе в Украине; внесены в национальные календари вакцинации; утверждены для профилактической вакцинации девочек в возрасте 10-13 лет в странах Евросоюза, США, Австралии. Цель вакцинации — помочь иммунной системе подростков распознать и разрушить ВПЧ на стадии контакта с возбудителем после начала половой жизни, тем самым предотвратить развитие связанных с инфицированием заболеваний. Сегодня вакцинация осуществляется за счет пациенток, но в последние годы внесение вакцинации от ВПЧ в национальный календарь прививок активно обсуждается на государственном уровне.

В целом, профилактика всегда была и остается наиболее эффективным и грамотным решением проблемы многих онкологических заболеваний, в особенности злокачественных новообразований женской репродуктивной системы. Подход к профилактике онкогинекологических заболеваний должен быть комплексным. Большое значение имеет образовательная работа с населением: информирование о факторах риска, ранняя диагностика предраковых заболеваний, своевременное излечение выявленной предопухолевой патологии, адекватная диспансеризация, а также (в случае с РШМ) внедрение профилактических вакцин.

Подготовила Катерина Котенко

Оценка частоты артралгии и комплаенса в первый год адьювантной терапии анастрозолом: исследование COMPACT

Целью проспективного исследования COMPACT (COMpliance and Arthralgia in Clinical Therapy) было изучить взаимосвязь между артралгией и комплаенсом на протяжении первого года адьювантного лечения анастрозолом у постменопаузальных женщин с раком грудной железы ранних стадий, положительным по гормональным рецепторам.

Методы. Открытое многоцентровое неинтервенционное исследование проводилось в Германии. Пациентки начинали получать адьювантную терапию анастрозолом за 3-6 мес до включения. Первичными конечными точками были артралгия, комплаенс и связь между комплаенсом и артралгией в отдельные временные точки.

Результаты. Участие приняли 1916 женщин. Средние оценки артралгии по сравнению с исходными повышались с каждым визитом до 9 мес. Приверженность к лечению анастрозолом постепенно уменьшалась ($p < 0,001$ при сравнении исходной оценки и оценки через 9 мес). После 9 мес терапии комплаенс составил $>95\%$ по мнению исследователей и $<70\%$ по сообщениям пациенток. Была установлена статистически значимая корреляция между средними оценками артралгии и приверженностью к лечению через 6 мес ($p < 0,0001$), 9 мес ($p < 0,0001$) и в целом ($p < 0,0001$). Новые симптомы артралгии или усиление существующих ее проявлений через 3, 6 и 9 мес лечения наблюдались у 14, 11 и 9% участниц соответственно.

Выводы. У пациенток с раком грудной железы ранних стадий, получающих адьювантную терапию ингибиторами ароматазы, артралгия является значимым побочным эффектом, который может снижать приверженность к лечению и, следовательно, ухудшать клинические исходы.

Hadji P, Jackisch C, Bolten W. et al. *COMpliance and Arthralgia in Clinical Therapy: the COMPACT trial, assessing the incidence of arthralgia, and compliance within the first year of adjuvant anastrozole therapy.* *Ann Oncol.* 2014 25 (2): 372-377.

Доцетаксел плюс нинтеданиб по сравнению с доцетакселом плюс плацебо у пациентов с ранее леченным немелкоклеточным раком легкого: исследование LUME-Lung 1

Целью исследования III фазы LUME-Lung 1 было изучить эффективность и безопасность комбинации доцетаксела и нинтеданиба в качестве 2-й линии терапии немелкоклеточного рака легких (НМКРЛ).

Методы. Пациентов из 211 клинических центров 27 стран с НМКРЛ IIIB/IV, рецидивировавшим после 1-й линии химиотерапии, с учетом функционального статуса ECOG, предшествующего лечению бевацизумабом и наличия метастазов в головном мозге рандомизировали в соотношении 1:1 для получения доцетаксела 75 мг/м² в виде внутривенной инфузии в 1-й день цикла плюс нинтеданиб 200 мг перорально 2 раза в сутки или аналогичного вида плацебо со 2-го по 21-й день (длительность цикла — 3 нед). Циклы продолжали назначать до развития неприемлемой токсичности или до прогрессирования заболевания. Исследователи и пациенты не имели доступа к информации по распределению на группы (двойной слепой дизайн). Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП), которая оценивалась централизованно независимым комитетом) в ИТТ-популяции (от intention-to-treat; все пациенты, получившие по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата) после достижения 714 событий в обеих группах.

Главной вторичной конечной точкой была общая выживаемость в ИТТ-популяции после достижения 1121 события, оцениваемая в несколько этапов: сначала у участников с аденокарциномой, у которых заболевание прогрессировало в пределах 9 мес от начала 1-й линии терапии; затем у всех больных с аденокарциномой, после чего у всех пациентов с любым гистотипом опухоли.

Результаты. За период между декабрем 2008 г. и февралем 2011 г. 655 участников были рандомизированы в группу доцетаксела/нинтеданиба и 659 больных — в группу доцетаксела/плацебо. Первичный анализ был осуществлен после медианы наблюдения 7,1 мес (межквартильный диапазон — МКД — 3,8–11,0). ВБП была значительно лучше в группе доцетаксела/нинтеданиба по сравнению с группой доцетаксела/плацебо: медиана 3,4 мес (95% доверительный интервал 2,9–3,9) vs 2,7 мес (95% ДИ 2,6–2,8), относительный риск 0,79 (95% ДИ 0,68–0,92; $p=0,0019$). После медианы наблюдения 31,7 мес (МКД 27,8–36,1) у пациентов с аденокарциномой, у которых заболевание прогрессировало в пределах 9 мес от начала 1-й линии терапии, общая выживаемость была значительно лучше у представителей группы доцетаксела/нинтеданиба ($n=206$) по сравнению с больными группы доцетаксела/плацебо ($n=199$): медиана 10,9 мес (95% ДИ 8,5–12,6) vs 7,9 мес (95% ДИ 6,7–9,1) соответственно, ОР 0,75 (95% ДИ 0,60–0,92; $p=0,0073$). Аналогичные результаты были получены у всех пациентов с аденокарциномой гистологией ($n=322$ в группе доцетаксела/нинтеданиба и $n=336$ в группе доцетаксела/плацебо): медиана общей выживаемости 12,6 мес (95% ДИ 10,6–15,1) vs 10,3 мес (95% ДИ 8,6–12,2) соответственно, ОР 0,83 (95% ДИ 0,70–0,99; $p=0,0359$). В то же время в общей популяции исследования по общей выживаемости группы доцетаксела/нинтеданиба и доцетаксела/плацебо не различались: медиана 10,1 мес (95% ДИ 8,8–11,2) vs 9,1 мес (8,4–10,4) соответственно, ОР 0,94 (95% ДИ 0,83–1,05; $p=0,2720$). Побочными эффектами 3 степени и выше, которые чаще встречались в группе доцетаксела/нинтеданиба по сравнению с группой доцетаксела/плацебо, были диарея (в 43 случаях (6,6%) из 652 vs 17 (2,6%) из 655 соответственно), обратимое повышение аланинаминотрансферазы (51 (7,8%) vs 6 (0,9%) соответственно) и обратимое повышение аспартатаминотрансферазы (22 (3,4%) vs 4 (0,5%) соответственно). 35 пациентов в группе доцетаксела/нинтеданиба и 25 больных в группе доцетаксела/плацебо умерли вследствие неблагоприятных событий, предположительно не связанных с прогрессированием заболевания. Чаще всего такими событиями были сепсис (5 случаев в группе доцетаксела/нинтеданиба vs 1 случай в группе доцетаксела/плацебо), пневмония (2 vs 7), дыхательная недостаточность (4 vs 0) и тромбоз/эмболия легочной артерии (0 vs 3).

Выводы. Нинтеданиб в комбинации с доцетакселом является эффективным вариантом 2-й линии терапии у пациентов с поздними стадиями НМКРЛ, ранее получавших 1-ю линию платиносодержащей химиотерапии, особенно у больных с аденокарциномой.

Reck M., Kaiser R., Mellemaard A. et al. *Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial.* *Lancet Oncology.* 2014 15 (2): 143-155.

Подготовил Алексей Терещенко

ОНКОДАЙДЖЕСТ