

# СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ

(МЕЖДУНАРОДНАЯ ШКОЛА-СЕМИНАР)

6–8 июня 2002 г. в Одессе состоялась международная школа-семинар, посвященная последним результатам международных клинических испытаний по применению новых схем химиотерапии (ХТ) у больных со злокачественными опухолями. Школа была организована Институтом онкологии АМН Украины и представительством фирмы «Авентис Фарма» в Украине при содействии компании «Бизнес Центр Фармация». В работе школы приняли участие 80 специалистов, которые представляли научные институты, центры, онкологические диспансеры, кафедры онкологии медицинских вузов, другие научные и лечебно-диагностические учреждения нашей страны, а также ученые из России и Турции.

На открытии школы выступили главный онколог МЗ Украины, профессор **С.А. Шалимов**, председатель Правления Украинского научно-медицинского общества онкологов член-корреспондент НАН и АМН Украины, проф. **В.Л. Ганул**.

Научная программа школы включала 8 лекций, посвященных использованию современных противоопухолевых препаратов в лечении больных раком молочной железы (РМЖ), колоректальным раком (КРР), раком яичника (РЯ), немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ), мелкоклеточным раком легкого (МКРЛ), профилактике развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) в онкологической практике, а также дискуссии по перечисленным темам.

Представлены современные принципы лечения больных с диссеминированным РМЖ (канд. мед. наук **Н.П. Макаренко**, Российская медицинская академия последипломного образования, Москва), адьювантной и неадьювантной ХТ (проф. **А.С. Дудниченко**, Харьков, Украина), основные аспекты хирургического и химиотерапевтического лечения больных с метастатическим РМЖ (МРМЖ) в Донецком областном противоопухолевом центре (канд. мед. наук **И.Е. Седаков**, **В.Н. Смирнов**, Донецк, Украина).

**Н.П. Макаренко** представила результаты многоцентровых клинических испытаний, в которые были включены около 500 пациенток, и оценена эффективность использования таксанов в схемах ХТ при МРМЖ. В исследованиях паклитаксела, который в клинической практике стали применять раньше, чем доцетаксел (ТАКСОТЕР), установлена активность первого в 1-й и 2-й линии лечения РМЖ, в том числе при резистентности к антрациклинам; возможность комбинации этих препаратов, что способствовало повышению выживаемости больных;

возрастание кардиотоксичности антрациклина при комбинации с паклитакселом и необходимость введения последнего не ранее чем через 4 ч после введения доксорубина. ТАКСОТЕР также был испытан в качестве препарата 1-й и 2-й линии ХТ у больных с распространенным РМЖ (РРМЖ) и МРМЖ. Согласно сводным данным, при монотерапии эффективность ТАКСОТЕРА выше, чем доксорубина, и составляет в 1-й линии ХТ 38–68%, 2-й — 34–58%; во 2-й линии ХТ антрациклинрезистентных опухолей — 29–50%.

Комбинация ТАКСОТЕР + доксорубин (схема АТ) признана в настоящее время стандартом лечения больных с МРМЖ при висцеральных метастазах, в том числе при метастазах в печени. Преимущество такой комбинации определяется высокой эффективностью и различной негематологической токсичностью каждого из препаратов, низкой перекрестной резистентностью; эффективностью ТАКСОТЕРА у антрациклинрезистентных больных и отсутствием у него кардиотоксичности. Медиана длительности эффекта при использовании схем АТ или ТАС (ТАКСОТЕР/доксорубин/циклофосфамид) составляет от 59 до 62 нед, 2-летняя выживаемость — 57–66%. В лекции **А.С. Дудниченко** были представлены данные о результатах применения ТАКСОТЕРА в пред- и послеоперационной ХТ больных с операбельными формами РМЖ, обсуждавшиеся на 38-м ежегодном Собрании Американского Общества Клинической Онкологии (ASCO 2002). В исследовании III фазы BCIRG 001 (1500 больных РМЖ в стадии T1–3N1M0; сравнение схем ТАС и FАС) общая 3-летняя выживаемость составила 92 и 87%, а безрецидивная выживаемость — 82 и 74% соответственно. Достоверное повышение эффективности лечения при использовании схемы ТАС было подтверждено и дополнительным анализом результатов в зависимости от количества пораженных лимфатических узлов и от экспрессии в опухоли рецепторов гормонов (РЭ/РП).

В настоящее время проводятся исследования эффективности адьювантной комбинированной ХТ по схемам АТ и АС (3200 пациенток) и последовательной ХТ по схемам АС>Р (в разных дозах и режимах введения) или АС>Т (в разных дозах и режимах), а также испытания схемы ТАС в качестве сопутствующей терапии при использовании препаратов, поддерживающих гемопоэз. В дискуссии о подходах-стандартах при лечении больных РМЖ отмечено, что основным достижением ХТ в 90-х годах XX века явилось введение в клиническую практику таксанов, что существенно расширяет воз-

возможности лечения больных как с МРМЖ, так и с операбельными формами этой злокачественной опухоли.

Лекция доктора медицины **Erdem Goker** (Ege University Drug Research and Development, Турция) была посвящена актуальным вопросам ХТ при КРР. Основываясь на опубликованных данных, а также на результатах собственных исследований, лектор отметил, что с 1996 г., когда в США было одобрено применение иринотекана, проведены обширные клинические испытания препарата. В первые 5 лет преимущественно изучали эффективность МХТ иринотеканом при резистентных формах рака, сегодня внимание в основном уделяется оценке эффективности иринотекана в составе различных комбинированных схем и разработке схем комбинированной ХТ 1-й линии на его основе.

Получены важные данные о действии иринотекана (КАМПТО) при КРР, а также при раке других отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Пристальное внимание исследователей обращено на использование комбинации иринотекана с флуороурацилом, а также иринотекана с цисплатином. По сводным данным клинических испытаний II фазы (1993–1997 гг.) ответ на терапию иринотеканом при рецидивирующем или резистентном КРР составляет 11–22%, длительность эффекта — 6–9 мес, МВ — 8–10 мес. Эти результаты были дополнены испытаниями III фазы. Установлено, что для больных КРР, которым показана ХТ, но при этом флуороурацил не эффективен (болезнь прогрессирует или рецидивирует), препаратом выбора является иринотекан.

Результаты двух рандомизированных контролируемых многоцентровых международных клинических исследований III фазы стали фундаментом для утверждения схемы иринотекан + флуороурацил/кальция фолинат (ФУ/КФ) в качестве стандарта при ранее нелеченном метастатическом КРР (МКРР) в США и в Европе. В исследовании, проводимом в Северной Америке, применяли схемы с болюсным введением ФУ/КФ, в Европейском исследовании (EORTC) — инфузионные схемы введения ФУ/КФ. Результаты этих исследований оказались поразительно сопоставимыми. Отмечено, что лечение иринотекан + ФУ/КФ сопровождается длительным подавлением опухолевого роста (медиана времени до прогрессирования соответственно 7 и 6,7 мес против 4,2 и 4,4 мес при использовании ФУ/КФ, нестратифицированный логранговый критерий  $p < 0,0004$  и  $p < 0,0001$ ) и статистически значимым увеличением продолжительности жизни (МВ — 14,8 и 17,4 против 12,6 и 14,1 мес,  $p < 0,042$  и  $p < 0,032$  соответственно).

Побочные эффекты со стороны пищеварительного тракта при терапии с включением иринотекана возникали чаще, но диарею 4-й степени, требующую, как известно, госпитализации для поддерживающего ухода, отмечали редко (< 8%). Данные о безопасности применения схем иринотекан + ФУ/

КФ были подтверждены результатами анализа качества жизни пациентов. На основании полученных данных члены Консультативного комитета по разработке лекарственных препаратов в онкологии пришли к заключению, что схема иринотекан + ФУ/КФ должна стать стандартом лечения, с которым следует сравнивать эффективность разрабатываемых схем ХТ 1-й линии при МКРР. В настоящее время в США и Европе заканчиваются несколько исследований, в которых сравниваются схемы иринотекан + ФУ/КФ и ФУ/КФ в качестве адьювантной терапии у больных КРР III стадии.

Главный онкогинеколог МЗ Украины, проф. **Л.И. Воробьева** (Институт онкологии АМН Украины, Киев) отметила, что проблема лечения больных РЯ является одной из самых сложных в онкологии, что обусловлено возрастающей частотой развития этого заболевания, поздней диагностикой и неудовлетворительными результатами лечения. РЯ — 3-я по удельному весу опухоль среди онкогинекологической патологии. Ежегодно в мире регистрируется 160 тыс. новых случаев РЯ. В Украине заболеваемость РЯ в 2001 г. составила 15,06 на 100 тыс. женского населения, смертность — 10,4 на 100 тыс. Хирургический метод является ведущим, однако основные пути улучшения результатов лечения РЯ связаны с усовершенствованием способов ХТ-воздействия на опухоль как на первом, так и на втором этапах комбинированного лечения.

Продолжается поиск оптимальных с точки зрения эффективности, переносимости и стоимости режимов ХТ при РЯ. В настоящее время «золотым стандартом» ХТ РЯ II–IV стадий является использование таксанов в комбинации с препаратами платины. Установлена высокая эффективность использования схемы паклитаксел/цисплатин при диссеминированных формах РЯ как в 1-й линии ХТ, так и при платино-резистентных опухолях и рецидивах заболевания (2-я линия ХТ). Комбинацию паклитаксел/карбоплатин считают альтернативным режимом ХТ при распространенных формах РЯ.

Данные нескольких рандомизированных исследований позволили сделать вывод, что схема паклитаксел/карбоплатин по сравнению со схемой паклитаксел/цисплатин менее токсична и обеспечивает лучшее качество жизни пациенток. Что касается сравнения схем паклитаксел/карбоплатин и ТАКСОТЕР/карбоплатин, то при практически одинаковой их эффективности следует отдать предпочтение последней, поскольку она обладает значительно меньшей нейротоксичностью. К сожалению, по причинам экономического характера, современные схемы лечения РЯ, включающие таксаны, недостаточно используются в онкологических учреждениях Украины, хотя являются безусловно перспективными.

В лекциях «Современные подходы к лечению НМКРЛ» и «МКРЛ — аспекты химиотерапии» проф. **М.Б. Бычков** (РОНЦ им. акад. Н.Н. Блохина РАМН, Москва, Россия) остановился на результатах клини-

ческих испытаний ТАКСОТЕРА в моно- и полихимиотерапии (МХТ, ПХТ) НМКРЛ и иринотекана (КАМПТО) в ХТ МКРЛ. Отметив, что при НМКРЛ 1-летняя выживаемость составляет в среднем 30–35%, докладчик привел сводные данные ASCO об эффективности применения ТАКСОТЕРА в 1-й (9 клинических испытаний, 466 больных) или во 2-й (5 клинических испытаний, 272 больных) линии МХТ НМКРЛ. По данным этих испытаний медиана выживаемости (МВ) достигала 27–48 и 22–37 нед, 1-летняя выживаемость — 21–39 и 25–41% соответственно. У больных НМКРЛ III–IV стадии (103 случая) частичная ремиссия (ОЭ) была достигнута в 7,1, стабилизация — в 42,7% случаев; МВ составила 7 мес, 1-летняя выживаемость — 29%. То есть ТАКСОТЕР является активным препаратом для 1-й и 2-й линии ХТ НМКРЛ, обладает умеренной, хорошо контролируемой токсичностью. Достигнуто статистически достоверное увеличение случаев МВ больных, получавших ТАКСОТЕР в качестве препарата 2-й линии ХТ по сравнению с BSC (7 против 4,6 мес).

При изучении комбинаций ТАКСОТЕРА с цисплатином, карбоплатином, гемцитабином, иринотеканом также установлена их высокая активность (МВ — 9,1–11,3 мес, 1-летняя выживаемость — 38–47%). Отмечено статистически достоверное увеличение МВ и 2-летней выживаемости (до 21%) в группе больных, получавших ТАКСОТЕР/цисплатин в 1-й линии ХТ, по сравнению с больными, получавшими нагельбин/цисплатин. Для подтверждения преимущества 3-компонентных схем, включающих ТАКСОТЕР, в настоящее время необходимы сравнительные исследования. Перспективным является изучение ТАКСОТЕРА в комбинациях в качестве неoadьювантной терапии, проведение которой по предварительным данным позволяет увеличить продолжительность жизни больных.

Данные клинических испытаний МХТ иринотеканом (КАМПТО) в качестве 2-й линии при МКРЛ свидетельствуют, что КАМПТО — активный, хорошо переносимый препарат для лечения рецидивов заболевания у больных с чувствительным МКРЛ. В испытаниях II фазы выявлена активность комбинаций иринотекан + цисплатин (1-я линия ХТ, МВ — 13,2 мес) и иринотекан + карбоплатин (1-я линия ХТ, ОЭ — 75%). По данным Японской Онкологической Группы (III фаза испытаний), при применении схем иринотекан + цисплатин и этопозид + цисплатин в лечении больных с распространенным МКРЛ (РМКРЛ) 1-летняя выживаемость составила 58,4 и 37,7%, 2-летняя — 18,9 и 6,6% соответственно. Сделан вывод, что режим иринотекан + цисплатин является новым стандартом лечения при РМКРЛ. На ASCO 2002 онкологи Японии представили результаты (II фаза испытаний) применения триплета иринотекан + цисплатин + этопозид при рецидивирующем МКРЛ (МВ — 11,4 мес). Применение у больных с локализованным МКРЛ цисплатина и этопозид (с одновременной

лучевой терапией) с последующим лечением иринотеканом и цисплатином позволило достичь 1-летней выживаемости в 79,3% случаев. Таким образом, в ряде независимых исследований к настоящему времени получены убедительные доказательства, что ТАКСОТЕР и КАМПТО являются активными, хорошо переносимыми препаратами при НМКРЛ и МКРЛ.

Оценивая современные подходы-стандарты ХТ РЛ, проф. **В.Л. Ганул** подчеркнул, что РЛ — основная причина смерти от онкологических заболеваний в большинстве развитых стран мира, к моменту установления диагноза более 70% всех пациентов имеют местно-распространенный или метастатический процесс, результаты лечения таких больных неудовлетворительны. В частности, МВ при распространенном МКРЛ (в зависимости от вида противоопухолевой терапии) составляет 4–11 мес, а 2–3-летняя выживаемость при проведении комбинированной ХТ или ХТ и лучевой терапии не превышает 2%. Поэтому повышение эффективности лечения больных РЛ является одной из основных проблем онкологии. Очень перспективными представляются результаты японских исследователей, согласно которым при применении иринотекана и цисплатина впервые достигнут рубеж 2-летней выживаемости больных с распространенным МКРЛ. Отметив, что по ряду объективных причин далеко не все украинские специалисты-онкологи имеют возможность оперативно ознакомиться с результатами международных испытаний современных химиопрепаратов и исследований, проводимых в других странах мира, выступающий отметил высокий уровень подготовки лекций, дискуссий, организации школы в целом, заинтересованность слушателей и подчеркнул полезность ежегодного проведения фирмой «Авентис Фарма» подобных мероприятий в Украине.

В докладе канд. мед. наук **Е.Э. Заики** («Авентис Фарма», Киев, Украина), посвященном проблемам тромбоэмболических осложнений (ТЭО), отмечено, что фатальные тромбозы являются одним из самых частых, потенциально предотвратимых осложнений послеоперационного периода у пациентов онкологического профиля. Установлена также связь между повышением частоты развития ТЭО и проведением ПХТ. Современные фармакологические методы профилактики периоперационных тромбозов позволяют значительно снизить риск их возникновения.

Согласно принятому в США Консенсусу, наиболее предпочтительным средством профилактики ТЭО считаются низкомолекулярные гепарины (НМГ), в частности эноксапарин натрия (КЛЕКСАН). Были доложены результаты двух международных рандомизированных многоцентровых клинических исследований эффективности клексана в профилактике ТЭО у оперируемых пациентов с онкопатологией. Отмечено, что на сегодняшний день клексан — единственный НМГ, обладающий высокой эффективностью и безопасностью в схемах как

## ИНФОРМАЦИЯ

стандартной, так и длительной профилактики ТЭО у больных онкологического профиля. К тому же этот препарат относится к наиболее часто назначаемым НМГ в мире. При обсуждении выступившие отметили, что существуют убедительные доказательства эффективности клексана как средства профилактики ТЭО, а также поделились собственным опытом применения этого НМГ.

В комментариях к итогам школы-семинара участники дали оценку различным аспектам ее работы.

**Проф. С.А. Шалимов:** «Ежегодные собрания-конференции — одна из самых распространенных форм общения онкологов во всем мире. Их несомненно нужно проводить и в Украине. Чтобы идти в ногу с мировыми специалистами в области ХТ, ежегодно проводится «Школа-семинар онкологов». В рамках ее работы украинские онкологи могут не только поделиться опытом, но и узнать о достижениях в области ХТ их коллег из других стран. Например, в этом году вниманию слушателей школы были представлены обзоры докладов только что прошедшего собрания ASCO 2002. Еще хочу отметить, что программа школы построена так, что кроме лекций и докладов было отведено время на содоклады, дискуссии. Все это проходило по графику, что является большой редкостью для наших конференций. Высокий уровень организации, содержательная программа — вот что отличало работу школы. Институт онкологии АМН Украины всегда поддерживал проведение этого мероприятия; в этом году это был совместный проект «Авентис Фарма» и нашего института. Надеюсь, что «Школа онкологов» в следующем году будет еще более содержательной и интересной».

**Доктор Erdem Goker:** «Подобные мероприятия проводятся во многих странах, в том числе и в Турции, но далеко не всегда они проводятся на таком, достаточно высоком, уровне. Участники школы-семинара имели возможность не только представить накопленный опыт в лечении КРР, но и обменяться мнениями с украинскими коллегами по данной проблеме. Контакты такого рода, несомненно, полезны обеим сторонам и должны развиваться. Уже намечены конкретные планы сотрудничества с рядом врачей из Украины. Надеюсь быть участником школы-семинара и в следующем году».

Глава представительства «Авентис Фарма» в Украине **В.А. Игнатов:** «Для участия в работе школы-семинара приезжают врачи-клиницисты из разных областей Украины, которые в своей работе используют современные схемы лекарственной терапии злокачественных новообразований. Поэтому, по мнению организаторов школы, им будет интересно узнать об исследованиях в этой области их коллег из других стран; обменяться опытом. Следует стремиться к представлению на ней передового мирового опыта применения химиотерапии при раке наиболее распространенной локализации и/или трудно поддающегося лечению, в том числе и опыта врачей нашей страны».

**Е.Э. Заика:** «Успешное проведение этой школы я считаю большим общим успехом. Уровень подготовки, качество докладов и интерес участников превзошел все ожидания. Приятно отметить, что проведение подобных школ становится хорошей традицией и довольно эффективным методом распространения самой современной научно-медицинской информации. Участие зарубежных специалистов позволяет не только узнать о современных мировых тенденциях онкологической практики, но и дает шанс обменяться опытом и налаживать связи между клиниками разных стран».

**Ю.А. Спальвиш** («Бизнес Центр Фармация», Украина): «Обсуждаемые вопросы в период проведения школы-семинара онкологов касались не только современных методов лечения, но и обеспечения больных противоопухолевыми препаратами. Сотрудничество компании «Бизнес Центр Фармация» с компанией «Авентис Фарма» направлено на обеспечение доступности препаратов фирмы «Авентис Фарма» на онкологическом рынке Украины. Основная задача работы компании «Бизнес Центр Фармация» — обеспечение населения Украины высокоэффективными жизненно важными медикаментами, применяемыми в онкологии, эндокринологии; вакцинами, антиретровирусными препаратами, госпитальными продуктами. Компания «Бизнес Центр Фармация» и в будущем готова поддерживать эту школу-семинар, так как, по нашему мнению, это одно из наиболее успешных ежегодных мероприятий в области онкологии, проводимых в Украине».