

*Российский онкологический
научный центр
им. Н.Н. Блохина
Минздрава РФ
(Россия, Москва)*

ОЛАНЗАПИН И АПРЕПИТАНТ В ПРОФИЛАКТИКЕ ТОШНОТЫ И РВОТЫ: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ II ФАЗЫ*

**А.А. Румянцев, Е.В. Глазкова, Р.Ю. Насырова, Е.О. Игнатова, Л.В. Чития,
А.С. Попова, Х.Х. Эльснукаева, И.А. Покатаев, А.С. Тюляндина,
М.Б. Стенина, М.А. Фролова, А.А. Буланов, М.Ю. Федянин, О.В. Сехина,
А.А. Трякин, С.А. Тюляндин**

OLANZAPINE VERSUS APREPITANT IN PATIENTS RECEIVING HIGH-EMETOGENIC CHEMOTHERAPY: INTERIM ANALYSIS OF RANDOMIZED PHASE II TRIAL

А.А. Румянцев
Аспирант,
отделение клинической фармакологии
и химиотерапии,
ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
115478, Россия, Москва,
Каширское шоссе, д. 23.
E-mail: alexeynta@gmail.com.

Е.В. Глазкова
Аспирант,
отделение клинической фармакологии
и химиотерапии.

Р.Ю. Насырова
Кандидат медицинских наук,
врач-онколог,
отделение клинической фармакологии
и химиотерапии.

Е.О. Игнатова
Кандидат медицинских наук,
научный сотрудник,
отделение клинической фармакологии
и химиотерапии.

Л.В. Чития
Врач-онколог,
отделение клинической фармакологии
и химиотерапии.

А.С. Попова
Аспирант,
отделение клинической фармакологии
и химиотерапии.

Х.Х. Эльснукаева
Аспирант,
отделение клинической фармакологии
и химиотерапии.

И.А. Покатаев
Кандидат медицинских наук,
научный сотрудник,
отделение клинической фармакологии
и химиотерапии.

А.С. Тюляндина
Кандидат медицинских наук, старший
научный сотрудник,
отделение клинической фармакологии
и химиотерапии.

М.Б. Стенина
Доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник,
отделение клинической фармакологии
и химиотерапии.

М.А. Фролова
Кандидат медицинских наук,
научный сотрудник,
отделение клинической фармакологии
и химиотерапии.

А.А. Буланов
Доктор медицинских наук,
старший научный сотрудник,
отделение клинической фармакологии
и химиотерапии.

М.Ю. Федянин
Доктор медицинских наук,
старший научный сотрудник,
отделение клинической фармакологии
и химиотерапии.

А.А. Трякин
Доктор медицинских наук,
главный научный сотрудник,
отделение клинической фармакологии
и химиотерапии.

О.В. Сехина

Кандидат медицинских наук, врач-онколог,
отделение клинической фармакологии и химиотерапии.

С.А. Тюляндин

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий отделением клинической фармакологии
и химиотерапии.

А.А. Rummyantsev

Postgraduate Student,
Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy,
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center,
115478, Moscow, Kasbirsкое Shosse, 23.
E-mail: alexeymma@gmail.com.

Е.В. Glazkova

Postgraduate Student,
Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy.

Р.Ю. Nasyrova

Candidate of Medicine, Oncologist,
Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy.

Е.О. Ignatova

Candidate of Medicine, Researcher,
Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy.

Л.В. Chitina

Oncologist,
Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy.

А.С. Popova

Postgraduate Student,
Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy.

Kb.Kb. Elsmukaeva

Postgraduate Student,
Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy.

I.A. Pokataev

Candidate of Medicine, Researcher,
Department of Clinical Pharmacology
and Chemotherapy.

A.S. Tyulyandina

Candidate of Medicine, Senior Researcher,
Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy.

M.B. Stenina

Doctor of Medicine, Leading Researcher,
Department of Clinical Pharmacology
and Chemotherapy.

M.A. Frolova

Candidate of Medicine, Researcher,
Department of Clinical Pharmacology
and Chemotherapy.

A.A. Bulanov

Doctor of Medicine, Senior Researcher,
Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy.

V.Yu. Fedyanin

Doctor of Medicine, Senior Researcher,
Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy.

O.V. Sekbina

Candidate of Medicine, Researcher,
Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy.

A.A. Tryakin

Doctor of Medicine, Leading Researcher,
Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy.

S.A. Tjulandin

Doctor of Medicine, Professor,
Head of Department of Clinical Pharmacology
and Chemotherapy.

Обоснование: оптимальная профилактика тошноты и рвота (ТиР) при проведении высокоэметогенной химиотерапии – нерешенная проблема онкологии. Оланзапин может обладать рядом преимуществ перед текущим стандартом терапии, апрепитантом, за счет лучшего контроля тошноты и фармакоэкономического превосходства.

Цель исследования: разработать эффективный и доступный режим противорвотной терапии, удобный для применения в повседневной клинической практике онкологических учреждений.

Материал и методы: одноцентровое исследование II фазы. Включались пациенты, получающие высокоэметогенную химиотерапию. Рандомизация 1:1 в группу оланзапина 5 мг/сутки день 0–4 или апрепитанта 125 мг день 1, 80 мг день 2, 3. Все пациенты получали терапию ондансетроном и дексаметазоном. Первичная конечная точка – полный контроль тошноты (отсутствие тошноты и потребности в дополнительных антиэметогенных препаратах в течение 0–120 ч после химиотерапии) после первого курса лечения. Для оценки использовалась шкала МАТ. Промежуточный анализ был запланирован после включения 49 пациентов.

Результаты: на момент анализа в исследование включено 49 пациентов. Сформированные группы сбалансированы по демографическим характеристикам. Показатель полного контроля тошноты составил 45,5% в группе оланзапина и 25,9% в группе апрепитанта ($p=0,228$). Полный контроль ТиР был отмечен у 63,6% и 48,1% пациентов соответственно ($p=0,241$). Достоверных различий в частоте нежелательной седации в 1 и 5 дни курсов терапии зарегистрировано не было.

* Эта работа была частично профинансирована исследовательским грантом Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) и Фонда поддержки научных исследований в онкологии (РакФонд) для молодых ученых и начинающих исследователей в области онкологии, грант 2018-01-YS-ESI. Любые представленные здесь мнения, полученные данные и выводы принадлежат автору (-ам) и не обязательно отражают мнение Фонда поддержки научных исследований в онкологии и/или Российского общества клинической онкологии.

Заключение: полученные данные могут свидетельствовать в пользу высокой эффективности и безопасности изучаемого режима антиэметогенной терапии. Полученные результаты продемонстрировали перспективность продолжения проведения исследования.

Ключевые слова: оланзапин, апрепитант, тошнота, рвота, химиотерапия, поддерживающая терапия.

Rationale: optimal management of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) remains challenging. Olanzapine might provide several benefits over aprepitant which is current standard of care – particularly in terms of nausea control and cost effectiveness. However, undesired sedation associated with recommended doses of olanzapine precludes its wide use in oncology practice.

Aim of the study: to develop effective, low-toxic and affordable regimen for CINV prophylaxis to be used in daily oncology practice.

Material and methods: this was randomized phase II single center study aimed to compare olanzapine and aprepitant in CINV prophylaxis during high emetogenic chemotherapy (HEC). Key inclusion criteria were: chemo- and radio-therapy naive patients, planned administration of HEC (cisplatin, carboplatin AUC \geq 4, doxorubicin etc). Patients were randomized in 1:1 ratio in the following arms: olanzapine 5 QD day 0-4 or aprepitant 125 mg day 1, 80 mg day 2, 3. All patients received standard therapy with ondansetron and dexamethasone. Primary endpoint was complete nausea control (absence of nausea and no use of rescue medication) during 0–120 hours after chemotherapy. Nausea was assessed using MASCC Antiemesis Tool. Interim analysis was scheduled after enrollment of 49 patients.

Results: on the time of analysis we enrolled 49 patients. The groups were well balanced. The proportion of patients with no chemotherapy-induced nausea was numerically greater with olanzapine than with aprepitant (45,5% and 25,9%; $p=0,228$). Complete response was achieved in 63,6% and 48,1% patients, respectively ($p=0,241$). No differences in rates of undesired sedations were detected.

Conclusion: our data suggests superiority of low-dose olanzapine regimen in terms of nausea control and supports the continuation of this study.

Keywords: olanzapine, aprepitant, chemotherapy, supportive care, CINV, nausea, vomiting.

Введение

Химиотерапия часто осложняется развитием тошноты и рвоты (ТиР). В течение длительного времени ТиР была одним из наиболее «грозных» нежелательных явлений противоопухолевого лечения с точки зрения пациентов [1]. До появления современных режимов противорвотной терапии её развитие отмечалась более чем у 90% пациентов, получавших высокоэметогенную химиотерапию [2]. Внедрение в клиническую практику современных режимов противорвотной терапии позволило значительно снизить риск развития ТиР на фоне химиотерапии, однако эта проблема остается до конца нерешенной [3].

В соответствии с современными клиническими рекомендациями по сопроводительной терапии, пациентам, получающим высокоэметогенные режимы лечения, должна назначаться профилактическая противорвотная терапия с использованием антагонистов NK1-рецепторов (апрепитант), 5-HT₃-рецепторов, а также дексаметазона [4]. Такие режимы позволяют добиться полного контроля ТиР (отсутствие рвоты и потребности в дополнительных противорвотных препаратах в течение 120 часов после химиотерапии) у 50–70% пациентов [5–7].

К сожалению, в силу относительно высокой стоимости апрепитант и другие NK1-антагонисты не всегда доступны для использования в клинической практике. Кроме того, частота контроля тошноты остается недостаточной. Это указывает на необходимость разработки безопасных и эффективных режимов противорвотной терапии – как с клинической, так и с экономической точки зрения. Основой для

их разработки может стать оланзапин – атипичный антипсихотический агент, ингибирующий активность 5-HT_{2a}, 5-HT_{2c}, 5-HT₃, 5-HT₆ рецепторов, различных подтипов дофаминовых рецепторов (D₁₋₄), H₁-гистаминовых рецепторов, а также холинергического и адренергического путей передачи сигнала в центральной нервной системе.

В исследовании III фазы (n=241), опубликованном Navari и соавторами в 2011 году, было показано, что оланзапин- и апрепитант-содержащие режимы противорвотной терапии могут обладать сопоставимой активностью с точки зрения полного контроля ТиР. Полный контроль рвоты был достигнут у 77% пациентов в группе оланзапина и 73% в группе апрепитанта ($p>0,05$). Оланзапин превосходил апрепитант в контроле над тошнотой (69% и 38%, $p<0,05$) [8].

Однако, доза оланзапина 10 мг/сутки, которая была использована в приведенном исследовании, обладает выраженным седативным эффектом. По данным мета-анализа, до 35% пациентов, получающих оланзапин в этом режиме дозирования, испытывают повышенную сонливость. Это может снижать комплаентность пациентов и затруднять применение препарата, особенно если речь идет об оказании помощи в стационарах одного дня или в амбулаторных условиях [9].

С учетом вышеперечисленных аспектов нами было инициировано рандомизированное клиническое исследование II фазы, посвященное сравнению эффективности оланзапина в меньшей дозе (5 мг) и апрепитанта в качестве средства профилактики тошноты и рвоты у пациентов, получающих вы-

сокоэметогенную химиотерапию (NCT03478605). В этой статье представлены результаты проведения запланированного промежуточного анализа данного исследования.

Материал и методы

Отбор пациентов для участия в исследовании

Основным критерием включения было планируемое назначение высокоэметогенной химиотерапии с использованием цисплатина (≥ 70 мг/м²) или доксорубина (≥ 60 мг/м²), режима химиотерапии по схеме FOLFIRINOX/ FOLFOXIRI (фторурацил, иринотекан, оксалиплатин) или карбоплатин-содержащих режимов химиотерапии (AUC ≥ 4). FOLFIRINOX/ FOLFOXIRI были обозначены как высокоэметогенные в соответствии с классификацией Hesketh [2]. Включение пациентов, получающих меньшие дозы цисплатина и доксорубина, допускалось при условии одновременного назначения других высокоэметогенных препаратов (например, комбинации цисплатина и доксорубина). Кроме того, у пациентов должна была быть адекватная функция печени и почек (активность «печеночных» трансаминаз ≤ 3 норм, клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин), а общее состояние соответствовать ECOG ≤ 2 на момент включения в исследование. Не допускалось участие пациентов, ранее получавших химиотерапию или лучевую терапию, а также больных, которым планировалось многодневное введение высокоэметогенных препаратов. Пациенты с метастатическим поражением головного мозга, а также с наличием тошноты и рвоты любой этиологии за 24 часа до проведения химиотерапии исключались из исследования.

Дизайн исследования

Данная работа была спланирована как одноцентровое рандомизированное проспективное открытое исследование II фазы. До начала исследования было получено одобрение Ученого Совета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» и Локального Этического Комитета (одобрение от 24.05.2018). В исследовании принимали участие пациенты, соответствующие вышеуказанным критериям включения и исключения. После подписания формы информированного согласия осуществлялась рандомизация пациентов в соотношении 1:1 в следующие группы:

- оланзапин 5 мг/сутки внутрь день 0–4 + ондансетрон 16 мг в/в день 1 + дексаметазон 8 мг (в/в, в/м или внутрь) день 1–3;
- апрепитант 125 мг внутрь день 1, 80 мг день 2, 3 + ондансетрон 16 мг в/в день 1 + дексаметазон 12 мг в/в кап день 1 + дексаметазон 8 мг (в/в, в/м или внутрь) день 2–3.

Рандомизация осуществлялась централизованно с использованием специально созданной для целей исследования рандомизационной таблицы. Стратификация осуществлялась в соответствии со

следующими факторами: режим химиотерапии (цисплатин-содержащие vs AC vs остальные режимы химиотерапии); пол пациента (мужчины vs женщины); возраст пациентов (≤ 60 лет или > 60 лет).

Оланзапин назначался в вышеуказанной дозе вечером перед сном, начиная за 1 день до начала 1 курса химиотерапии (т.е., вечером накануне лечения), прием препарата продолжался до вечера 4-ого дня после 1 курса химиотерапии. В соответствии с инструкцией по применению, апрепитант назначался в дозе 125 мг внутрь за 1 час до введения химиотерапии, в дозе 80 мг во 2 и 3 дни курса химиотерапии.

Ондансетрон вводился путем внутривенной инфузии за 30 минут до начала химиотерапии в дозе 16 мг. Дексаметазон 8–12 мг (или другой глюкокортикостероид в эквивалентной дозе) назначался с 1 дня внутривенно за 30 мин до начала химиотерапии, применение препарата продолжалось в течение 3-х дней после курса ХТ 3 дня курса включительно. Разрешалось использование альтернативных путей введения глюкокортикостероидов (в/м или перорально). В случаях проведения химиотерапии с использованием таксанов, для профилактики развития реакций гиперчувствительности суточная доза глюкокортикостероидов могла превышать указанную в 1-й день курса (до 20 мг). Применение ингибиторов протонной помпы (пантопразол, омепразол и другие), блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов (фамотидин и другие) допускалось на усмотрение лечащего врача.

Оценка эффективности антиэметогенной терапии осуществлялась при помощи шкалы, разработанной MASCC (опросный лист на основе визуально-аналоговой шкалы, версия на русском языке – оценка выраженности тошноты по 10-балльной шкале) [10, 11]. До начала лечения пациентам выдавалась персонафицированная анкета участника, подробно разъяснялись правила заполнения опросных листов. В соответствующих графах опросников указывалась дата и время, отражающие, когда пациент должен был заполнять соответствующие части опросного листа. В соответствии с инструкциями, через 24 часа пациент должен был заполнить информацию на странице 2 опросного листа («Острая тошнота и рвота – первые сутки после лечения»), через 120 часов – информацию на 3 листе («Отсроченная тошнота и рвота – до 5 дней после лечения»). Информация о седативных эффектах лечения заполнялась через 24 и 120 часов после начала лечения. Данные о седативных эффектах лечения оценивались с помощью шкалы MDASI (MD Anderson Symptom Inventory).

При недостаточном эффекте профилактической антиэметогенной терапии допускалось использование любых других стандартных антиэметиков, однако в случае необходимости их использования пациенты были проинструктированы заносить эту информацию в опросные листы с указанием введенного препарата и даты его применения.

Оцениваемые показатели

Первичной конечной точкой исследования была частота достижения полного контроля тошноты в остром и отсроченном периодах терапии. Полный контроль тошноты определялся как её полное отсутствие без необходимости в применении дополнительных противорвотных препаратов в период 0–120 часов после проведения терапии. Оценка эффективности антиэметогенной терапии проводилась после первого курса химиотерапии.

Ключевыми вторичными конечными точками исследования были: частота полного контроля ТнР в течение 0–120 часов после проведения химиотерапии (полное отсутствие рвоты и потребности в применении дополнительных антиэметиков), а также частота развития нежелательной седации на фоне лечения.

Статистическая гипотеза и анализ данных

Предположительная частота достижения полного контроля тошноты на фоне применения трехкомпонентных режимов антиэметогенной терапии с использованием апрепитанта $\approx 40\%$. Для увеличения данного показателя до 70% в каждую группу исследования необходимо включить 47 пациентов при $\alpha=0,05$; $\beta=0,80$ и вероятной потере данных по 10% пациентов (p two-sided). Таким образом, для получения статистически значимых результатов суммарный

объем выборки проспективной части исследования должен был составить 94 пациента. В соответствии с дизайном исследования проведение промежуточного анализа было запланировано после включения 48 пациентов.

Для сравнения частоты развития тошноты в сформированных группах исследования был использован критерий χ^2 . Заданным порогом статистической значимости было значение $p < 0,05$. Для сравнения выраженности седации был использован критерий Манн-Уитни. Анализ был проведен с помощью программного обеспечения STATISTICA ver. 12 (Stat Soft. Inc., Tulsa OK, USA).

Результаты*Характеристики пациентов*

Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, получали лечение в условиях отделения клинической фармакологии и химиотерапии НИИ Клинической Онкологии им. академика Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. На момент анализа данных скрининг для участия в исследовании прошло 54 пациента. По результатам скрининга 2 пациента было исключено из исследования. В соответствии с дизайном, больные рандомизировались в соотношении 1:1 в группу оланзапина ($n=24$) и в группу апрепитанта ($n=28$).



Рис. 1. Диаграмма CONSORT для исследования

Таблица 1.

Демографические характеристики больных

| | Апрепитант | Оланзапин | Всего |
|----------------------|-------------------|------------------|--------------|
| Число пациентов | 27 (100%) | 22 (100%) | 49 (100%) |
| Возраст (медиана) | 49,5 лет | 51 год | 51 год |
| Возраст <60 лет | 21 (78%) | 17 (78%) | 38 (78%) |
| Пол – женский | 25 (93%) | 21 (95%) | 46 (94%) |
| Диагноз: | | | |
| • РМЖ | 17 (63%) | 16 (73%) | 33 (68%) |
| • Рак яичников | 4 (15%) | 4 (18%) | 8 (16%) |
| • Опухоли ЖКТ | 6 (22%) | 2 (9%) | 8 (16%) |
| Химиотерапия: | | | |
| • Цисплатин | 8 (30%) | 9 (41%) | 17 (35%) |
| • АС | 11 (40%) | 7 (32%) | 18 (37%) |
| • Другие режимы | 8 (30%) | 6 (27%) | 14 (28%) |

Эффективность терапии была проанализирована у 49 пациентов (рис. 1).

Основные характеристики больных представлены в Табл. 1. Медиана возраста больных составила 51 (27–74) год, практически все (94%) пациенты были женского пола, что объясняется рутинной практикой назначения высокоэметогенной химиотерапии и использования других режимов лечения в отделении. Большинство пациентов проходило лечение по поводу РМЖ (68%), остальные пациенты – по поводу рака яичников (16%) или опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Режим АС получали 18/49 (37%) пациенток, цисплатин-содержащие режимы – 17/49 (35%) пациенток. Среди прочих режимов химиотерапии в исследовании применялся режим паклитаксел/карбоплатин АUC5-6 (7/49 [15%] пациенток), а также режимы FOLFIRINOX/ FOLFOXIRI и FLOT. Суммарно 25/49 пациенток получали таксаны в составе режимов химиотерапии. Отметим, что среди пациенток, получавших цисплатин-содержащие режимы лечения, 15/49 (31%) пациенток получали одновременную терапию доксорубицином. Таким образом, благодаря использованию процедур рандомизация и стратификации, было сформировано две сопоставимых группы пациентов. Группы были сбалансированы по основным клиническим факторам, определяющим риск развития ТiР на фоне лечения: возрасту, полу, а также применяемым режимам химиотерапии.

Эффективность терапии

Эффективность терапии была проанализирована у 49 пациентов (группа апрепитанта – 27 пациентов, группа оланзапина – 22 пациента). Причины исключения пациентов из анализа отражены на рисунке 1. Таким образом, анализ был проведен в модифицированной intention-to-treat популяции пациентов, что является приемлемым для исследований противорвотных препаратов [7, 12].

По результатам исследования полный контроль тошноты в соответствии с вышеуказанным определением был достигнут у 45,5% пациентов в группе оланзапина по сравнению с 25,9% в группе апрепитанта (p=0,228). На рис. 2 представлены данные о результатах контроля тошноты в остром (0–24 часов), отсроченном (15–120 часов) и общем периодах терапии (0–120 часов). Несмотря на то, что различия не достигли статистической значимости, была выявлена тенденция к улучшению результатов контроля тошноты на фоне применения оланзапина. Была отмечена тенденция к большей эффективности оланзапина в остром периоде терапии (p=0,087). В соответствии с заложенной статистической гипотезой, исследование будет продолжено для получения более точных результатов.

Показатели полного контроля ТiР в группах оланзапина и апрепитанта составили 63,6% и 48,1%

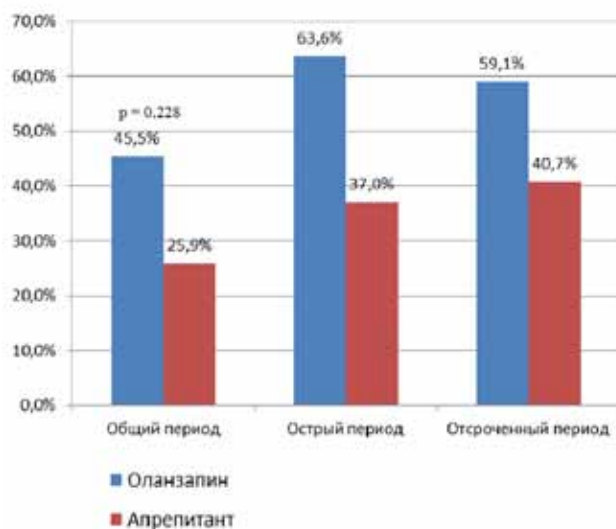


Рис. 2. Контроль тошноты в общем, остром и отсроченном периодах терапии на фоне применения оланзапина и апрепитанта

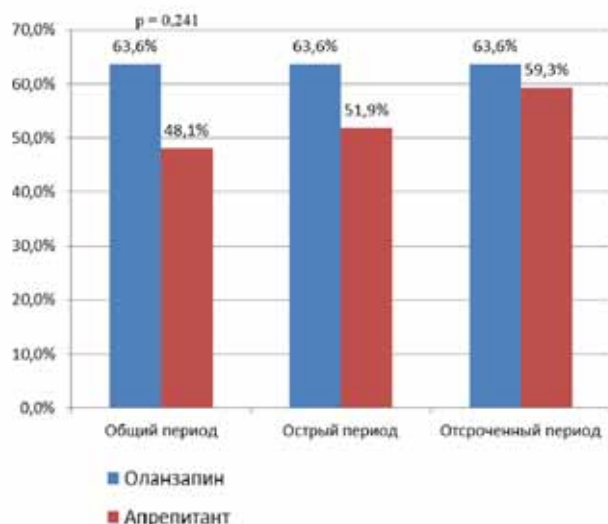


Рис. 3. Частота достижения полного контроля ТиР на фоне применения апрепитанта и оланзапина в различные периоды терапии

соответственно ($p=0,241$). Значимых различий в эффективности контроля ТиР в отсроченном и остром периодах зафиксировано не было. Данные представлены на рис. 3.

Терапия исследуемым препаратом хорошо переносилась пациентами. Так как большинство нежелательных явлений, отмеченных в ходе проведения исследования, были связаны с проводимой химиотерапией, данные по частоте их развития не приводятся. Различий в выраженности седативного эффекта между группами выявлено не было. Медиана выраженности нежелательной седации в 1 день курса в группе оланзапина и апрепитанта составила 4,5 и 4 балла соответственно ($p=0,685$), на 5 день – 3 и 3,5 балла ($p=0,991$).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали увеличение частоты достижения полного контроля тошноты у пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию, хотя различия не достигли статистической значимости. Учитывая тенденцию к улучшению результатов противорвотной терапии на фоне применения оланзапина, представляется целесообразным продолжение исследования с проведением повторного анализа после включения запланированного количества пациентов ($n=94$).

Список литературы

1. Griffin A.M., Butow P.N., Coates A.S., Childs A.M., Ellis P.M., Dunn S.M., Tattersall M.H.N. On the receiving end V: Patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993 // Ann. Oncol. 1996. Vol. 7, №2. P. 189–195.
2. Hesketh P.J., Kris M.G., Grunberg S.M., Beck T., Hainsworth J.D., Harker G., Aapro M.S., Gandara D., Lindley C.M. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. // J. Clin. Oncol. 1997. Vol. 15, №1. P. 103–109.

Достигнутые показатели полного контроля тошноты в обеих группах исследования оказались значительно меньше, чем было заложено в изначальной статистической гипотезе исследования. Причины этого окончательно не ясны, однако можно привести следующее возможное объяснение: для расчета статистической гипотезы были использованы данные, представленные Navari и соавт. в 2011 году. Показатели полного контроля тошноты в группе апрепитанта и оланзапина в этом исследовании составили 38% и 69% соответственно ($p<0,01$). В то же время в нем приняло участие значительно большее количество пациентов мужского пола (32%), чем в нашем исследовании (6%) [8]. Женский пол является известным фактором риска ТиР на фоне химиотерапии [13].

Наше исследование обладает рядом ограничений. Во-первых, как уже было отмечено, в данной статье репортированы результаты промежуточного анализа, которые не позволили продемонстрировать статистическую значимость различий между группами, несмотря на тенденцию к улучшению контроля тошноты в группе оланзапина. Как было отмечено, исследование будет продолжено с целью получения окончательных результатов об эффективности данного препарата. Во-вторых, в задачи исследования не входила сравнительная оценка эффективности разных режимов дозирования оланзапина, а также результатов его применения при многократных курсах химиотерапии.

В данной работе мы не проводили оценку выраженности ТиР по общепринятым критериям CTCAE (Common Terminological Criteria for Adverse Events), вместо этого было выбрано использование пациент-ориентированной модели оценки (patient-reported outcomes, PRO). Такое решение было принято в связи с гиподиагностикой ТиР лечащими врачами, в первую очередь – в отсроченном периоде, когда пациент находится за пределами клиники [14–16]. С этой точки зрения использование PRO позволяет получить более точную оценку выраженности ТиР на фоне противоопухолевого лечения.

Заключение

Таким образом, полученные результаты показывают целесообразность дальнейшего изучения низких доз оланзапина в качестве средства профилактики ТиР у пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию.

3. Bloechl-Daum B., Deuson R.R., Mavros P., Hansen M., Herrstedt J. Delayed Nausea and Vomiting Continue to Reduce Patients' Quality of Life After Highly and Moderately Emetogenic Chemotherapy Despite Antiemetic Treatment // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24, №27. P. 4472–4478.
4. Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Когония Л.М., Королева И.А., Семиглазова Т.Ю. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO №3s2, 2017 (том 7). С. 466–476.
5. Hesketh P.J., Rossi G., Rizzi G., Palmas M., Alyasova A., Bondarenko I., Lisyanskaya A., Gralla R.J. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study // Ann. Oncol. 2014. Vol. 25, №7. P. 1340–1346.
6. Warr D.G., Hesketh P.J., Gralla R.J., Muss H.B., Herrstedt J., Eisenberg P.D., Raftopoulos H., Grunberg S.M., Gabriel M., Rodgers A., Bobidar N., Klinger G., Hustad C.M., Horgan K.J., Skobieranda F. Efficacy and Tolerability of Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients With Breast Cancer After Moderately Emetogenic Chemotherapy // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23, №12. P. 2822–2830.
7. Hesketh P.J., Grunberg S.M., Gralla R.J., Warr D.G., Roila F., de Wit R., Chawla S.P., Carides A.D., Ianus J., Elmer M.E., Evans J.K., Beck K., Reines S., Horgan K.J. The Oral Neurokinin-1 Antagonist Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients Receiving High-Dose Cisplatin – The Aprepitant Protocol 052 Study Group // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21, №22. P. 4112–4119.
8. Navari R.M., Gray S.E., Kerr A.C. Olanzapine Versus Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Randomized Phase III Trial // J. Support. Oncol. 2011. Vol. 9, №5. P. 188–195.
9. Yood J., Permsuwan U., Nimworapan M. Efficacy and safety of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A systematic review and meta-analysis // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2017. Vol. 112. P. 113–125.
10. MASCC Antiemesis Tool© (MAT). – [Электронный ресурс] – URL: https://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mat_russian_questionnaire_2016.docx.
11. Molassiotis A., Coventry P.A., Stricker C.T., Clements C., Eaby B., Velders L., Rittenberg C., Gralla R.J. Validation and Psychometric Assessment of a Short Clinical Scale to Measure Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: The MASCC Antiemesis Tool // J. Pain Symptom Manage. 2007. Vol. 34, №2. P. 148–159.
12. Navari R.M., Qin R., Ruddy K.J., Liu H., Powell S.F., Bajaj M., Dietrich L., Biggs D., Lafsky J.M., Loprinzi C.L. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375, №2. P. 134–142.
13. Tsuji D., Suzuki K., Kawasaki Y., Goto K., Matsui R., Seki N., Hashimoto H., Hama T., Yamanaka T., Yamamoto N., Itoh K. Risk factors associated with chemotherapy-induced nausea and vomiting in the triplet antiemetic regimen including palonosetron or granisetron for cisplatin-based chemotherapy: analysis of a randomized, double-blind controlled trial // Support. Care Cancer. 2018.
14. Vidall C., Fernández-Ortega P., Cortinovis D., Jabn P., Amlani B., Scotté F. Impact and management of chemotherapy/ radiotherapy-induced nausea and vomiting and the perceptual gap between oncologists/ oncology nurses and patients: a cross-sectional multinational survey // Support. Care Cancer. 2015. Vol. 23, №11. P. 3297–3305.
15. Grunberg S.M., Deuson R.R., Mavros P., Geling O., Hansen M., Cruciani G., Daniele B., De Pourville G., Rubenstein E.B., Daugaard G. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics: Perception versus reality // Cancer. 2004. Vol. 100, №10. P. 2261–2668.
16. Majem M., Moreno M.E., Calvo N., Feliu A., Pérez J., Mangués M.A., Barnadas A. Perception of healthcare providers versus patient reported incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting after the addition of NK-1 receptor antagonists // Support. Care Cancer. 2011. Vol. 19, №12. P. 1983–1990.

References

1. Griffin A.M., Butow P.N., Coates A.S., Childs A.M., Ellis P.M., Dunn S.M. et al. On the receiving end V: Patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. Ann Oncol. 1996 Feb 1; 7(2): 189-95.
2. Hesketh P.J., Kris M.G., Grunberg S.M., Beck T., Hainsworth J.D., Harker G. et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. J Clin Oncol. 1997 Jan; 15(1): 103-9. doi: 10.1200/JCO.1997.15.1.103.
3. Bloechl-Daum B., Deuson R.R., Mavros P., Hansen M., Herrstedt J. Delayed Nausea and Vomiting Continue to Reduce Patients' Quality of Life After Highly and Moderately Emetogenic Chemotherapy Despite Antiemetic Treatment. J Clin Oncol. 2006 Sep 20; 24(27): 4472-8.
4. Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Когония Л.М., Королева Л.М., Семиглазова Т.Ю. Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting. Practical Recommendations. RUSSCO #3s2, 2017; 7: 466-476. (In Russ)
5. Hesketh P.J., Rossi G., Rizzi G., Palmas M., Alyasova A., Bondarenko I. et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. Ann Oncol. 2014 Jul 1; 25(7): 1340-6.
6. Warr D.G., Hesketh P.J., Gralla R.J., Muss H.B., Herrstedt J., Eisenberg P.D. et al. Efficacy and Tolerability of Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients With Breast Cancer After Moderately Emetogenic Chemotherapy. J Clin Oncol. 2005 Apr 20; 23(12): 2822-30. doi: 10.1200/JCO.2005.09.050.

7. Hesketh P.J., Grunberg S.M., Gralla R.J., Warr D.G., Roila F., de Wit R. *et al.* The Oral Neurokinin-1 Antagonist Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients Receiving High-Dose Cisplatin – The Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol.* 2003 Nov 15; 21(22): 4112-9.

8. Navari R.M., Gray S.E., Kerr A.C. Olanzapine Versus Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Randomized Phase III Trial. *J Support Oncol.* 2011 Sep; 9(5): 188-95. doi: 10.1016/j.suponc.2011.05.002.

9. Yoodee J., Permsuwan U., Nimworapan M. Efficacy and safety of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017 Apr; 112: 113-25. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.02.017.

10. MASCC Antiemesis Tool© (MAT). Available at: https://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mat_russian_questionnaire_2016.docx.

11. Molassiotis A., Coventry P.A., Stricker C.T., Clements C., Eaby B., Velders L. *et al.* Validation and Psychometric Assessment of a Short Clinical Scale to Measure Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: The MASCC Antiemesis Tool. *J Pain Symptom Manage.* 2007 Aug; 34(2): 148-59.

12. Navari R.M., Qin R., Ruddy K.J., Liu H., Powell S.F., Bajaj M. *et al.* Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med.* 2016 Jul 14; 375(2): 134-42.

13. Tsuji D., Suzuki K., Kawasaki Y., Goto K., Matsui R., Seki N. *et al.* Risk factors associated with chemotherapy-induced nausea and vomiting in the triplet antiemetic regimen including palonosetron or granisetron for cisplatin-based chemotherapy: analysis of a randomized, double-blind controlled trial. *Support Care Cancer.* 2018 Aug 10. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-018-4403-y>. Accessed at: 20 Sep 2018.

14. Vidall C., Fernández-Ortega P., Cortinovis D., Jabn P., Amlani B., Scotté F. Impact and management of chemotherapy/ radiotherapy-induced nausea and vomiting and the perceptual gap between oncologists/ oncology nurses and patients: a cross-sectional multinational survey. *Support Care Cancer.* 2015 Nov; 23(11): 3297-305. doi: 10.1007/s00520-015-2750-5.

15. Grunberg S.M., Deuson R.R., Mavros P., Geling O., Hansen M., Cruciani G. *et al.* Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics: Perception versus reality. *Cancer.* 2004 May 15; 100(10): 2261-668.

16. Majem M., Moreno M.E., Calvo N., Feliu A., Pérez J., Mangués M.A. *et al.* Perception of healthcare providers versus patient reported incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting after the addition of NK-1 receptor antagonists. *Support Care Cancer.* 2011 Dec; 19(12): 1983-90.

*Российский научный центр
рентгенодиагностики
Минздрава России
(Москва, Россия)*

ПОВТОРНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РЕЦИДИВАХ ОПУХОЛЕЙ МОЗГА

О.И. Щербенко, О.С. Регентова

RE-IRRADIATION THERAPY FOR RECURRENT BRAIN TUMORS

О.И. Щербенко

*Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий научно-организационным отделом,
ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ;
117997, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.
SPIN-код: 9818-9276.*

О.С. Регентова

*Врач-радиотерапевт,
детское онкологическое отделение.
E-mail: sberbenko@mail.ru.*

O.I. Shcherbenko

*Doctor of Medicine, Professor,
Head of Scientific-organizational Department,
Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology,
117997, Russia, Moscow, Profsoyuznaya ul., 86.
SPIN-code: 9818-9276.*

O.S. Regentova

*Doctor, Radiation Therapist,
Children's Oncology Department.
E-mail: sberbenko@mail.ru.*

Цель. По данным информации, представленной в системе Medline, оценить возможность и эффективность проведения повторных курсов лучевой терапии при рецидивах наиболее часто встречающихся опухолей мозга у детей и взрослых.

Материал и методы. Проведен анализ информации, имеющейся в системе Medline, посвященной анализу эффективности и методикам повторной лучевой терапии при рецидивах медуллобластомы, эпендимомы, глиом и опухолей ствола мозга у детей и взрослых.

Результаты. Показано, что повторная лучевая терапия в самостоятельном варианте или в комплексе с операцией и химиотерапией при рецидивах опухолей мозга в большинстве случаев позволяет улучшить качество жизни и увеличить ее продолжительность. Стойкость эффекта в основном зависит от степени злокачественности опухоли. Достижимый положительный эффект позволяет игнорировать гипотетическую опасность радиационных повреждений перед опасностью дальнейшего прогрессирования опухоли. Тактика лечения рецидивов должна выбираться индивидуально для каждого больного с учетом особенностей опухоли, ее распространенности, состояния больного и прогнозируемой продолжительности жизни.

Заключение. Лучевая терапия в настоящее время остается одним из наиболее реальных средств помощи больным с рецидивами опухолей мозга после ранее проведенного лечения.

Ключевые слова: *опухоль мозга, рецидивы, лучевая терапия, химиотерапия, медуллобластома, эпендимома, глиома, опухоль ствола мозга, лучевые повреждения.*