

¹ *Московский клинический
научно-практический центр
имени А.С. Логинова
(Москва, Россия)*

² *Российский онкологический
научный центр
им. Н.Н. Блохина
Минздрава РФ
(Москва, Россия)*

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

К.С. Титов¹, А.В. Красноруцкий¹, А.М. Казаков², Д.А. Рябчиков²

NEW APPROACHES TO ADJUVANT THERAPY OF MALIGNANT TUMORS

К.С. Титов¹

*Доцент, доктор медицинских наук,
Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова,
Департамент здравоохранения города Москвы,
111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов.
E-mail: Ks-titov@mail.ru.*

А.В. Красноруцкий¹

*Тел: 8 (925) 009-26-00,
E-mail: dr.krasnorutsky@gmail.com.*

А.М. Казаков²

*НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ,
115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, 23.
Тел: 8 (909) 623-36-30, E-mail: Kazakovich873@gmail.com.*

Д.А. Рябчиков²

*Профессор, доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник.
Тел: 8 (905) 555-03-08, E-mail: dr.denisr@mail.ru.*

К.С. Titov¹

*Assistant Professor, Doctor of Medicine,
Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginova,
Moscow City Health Department,
111123, Russia, Moscow, shosse Entusiastov.
E-mail: Ks-titov@mail.ru.*

A.V. Krasnorutsky¹

*Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginova,
111123, Russia, Moscow, shosse Entusiastov.
Phone: 8 (925) 009-26-00,
E-mail: dr.krasnorutsky@gmail.com.*

A.M. Kazakov²

*N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology,
115478, Russia, Moscow, Kashirskoe shosse, 23.
Phone: 8 (909) 623-36-30, E-mail: Kazakovich873@gmail.com.*

D.A. Ryabchikov²

*Professor, Doctor of Medicine,
Senior Researcher,
115478, Russia, Moscow, Kashirskoe shosse, 23.
Phone: 8 (905) 555-03-08, E-mail: dr.denisr@mail.ru.*

Адьювантная химиотерапия – это дополняющее хирургические и лучевые методы, лекарственное лечение. Целью адьювантной терапии является длительное подавление микрометастазов рака после проведения хирургического вмешательства. Микрометастазы приводят к диссеминации болезни и являются причиной гибели этой категории больных. С этих позиций цель адьювантной терапии – увеличить выживаемость больных и продлить безрецидивный период после удаления основной массы опухоли.

Адьювантная химиотерапия на данный момент является одним из важнейших «инструментов» в лечении многих злокачественных опухолей. Однако, если при терапии определенных заболеваний её роль и эффективность ясна и понятна (рак молочной железы, колоректальный рак, меланома, саркомы), то для других патологий, как например саркомы мягких тканей, её эффективность и целесообразность является недоказанной. В настоящее время идет активное изучение и улучшение схем применения адьювантной химиотерапии при одних опухолях, а также решение вопроса о целесообразности её применения при других.

Ключевые слова: адьювантная химиотерапия, рак молочной железы, колоректальный рак, меланома, саркома.

Adjuvant chemotherapy is currently one of the most important «tools» in the treatment of many malignant tumors. However, if in the treatment of certain diseases its role and effectiveness is clear and understandable (breast cancer, colorectal cancer, melanoma, sarcomas), then for other pathologies, such as soft tissue sarcomas, its effectiveness and appropriateness is unproven.

Currently, there is an active study and improvement of the regimens for the use of adjuvant chemotherapy for certain tumors, as well as the decision of the question of whether it should be used in others.

Keywords: adjuvant chemotherapy, breast cancer, colorectal cancer, melanoma, sarcoma.

Адьювантная терапия рака молочной железы

Адьювантная терапия при HER-2 позитивных молекулярных подтипах РМЖ еще недавно предусматривала от 6 до 8 курсов комбинации химиотерапии, с антрациклинами или без них (карбоплатин) и таксановых режимов с трастузумабом по данным крупных рандомизированных исследований по изучению эффективности трастузумаба в адьювантной терапии (HERA, BCIRG 006, NCCTG 9831, NSABP-31 и др.), но как правило, участие в этих исследованиях больных с T1-2N0M0 не предусматривалось. В следующем неконтролируемом многоцентровом исследовании по адьювантной терапии АРТ (с одной исследуемой группой) было включено 406 больных с первичными опухолями РМЖ размером до 3,0 см. В отличие от классического 3-недельного подхода режим данной терапии состоял из 12 еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м² в сочетании с трастузумабом 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) еженедельно и последующей монотерапией трастузумабом в течение дальнейших 9 месяцев (2 мг/кг еженедельно или 6 мг/кг 1 раз в 3 недели) [1, 2]. Семилетняя выживаемость без признаков болезни во всей группе составила 93,3% (90,4–96,2), в подгруппе больных с гормонозависимыми опухолями – 94,6% (91,8–97,5), с гормононезависимыми опухолями – 90,7% (84,6–97,2); семилетняя опухолеспецифическая выживаемость – 98,6% (97,0–100), общая выживаемость – 95,0% (92,4–97,7) [8]. Таким образом, на основании полученных данных, в современных рекомендациях по адьювантной терапии РМЖ еженедельный режим «паклитаксел + трастузумаб», рекомендован как возможный вариант профилактической терапии для больных с I стадией (pT1bN0M0) РМЖ.

В многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование APHINITY по изучению двойной HER-2 блокады пертузумабом вошли 4805 больных HER2 (+) РМЖ после радикального хирургического вмешательства с опухолью \geq pT1c или N+, а также pT1bN0 с G3 или отрицательными РЭ и РП или молодом возрасте <35 лет (при наличии одного из критериев). Пациенты были рандомизированы на 2 группы в соотношении 1:1 и получали стандартную адьювантную химиотерапию в сочетании с трастузумабом/ плацебо (n=2405) или комбинацию трастузумаба и пертузумаба (n=2400) в течение 12 месяцев. Трехлетняя БРВ в группе с пертузумабом составила 94,1% против 93,2% в группе трастузумаба/ плацебо (0,81,0,66–1,00); p=0,045). При подгрупповом анализе наибольший, статистически значимый выигрыш в показателе БРВ при добавлении пертузумаба был отмечен при N+ (92,0% против 90,2%; 0,77,0,62–0,96; p=0,02), в то время как при N0, гормонозависимых и гормононезависимых опухолях принципиального выигрыша от пертузумаба получено не было без усиления кардиотоксичности [3]. Таким образом, выигрыш в исследовании APHINITY был небольшим и статистически значимым (в абсолютных значениях 0,9%), за счет подгруппы больных с N+. С учетом результатов исследования АРТ можно предполагать, что подгруппа больных с небольшими опухолями и N0 и без факторов высокого риска рецидива имеет благоприятный прогноз и не нуждается в интенсивном продолжительном лечении. Эксперты NCCN считают возможным включение пертузумаба в режим адьювантной терапии в том случае, если он не использовался с неoadьювантной целью.

Роль и присоединение овариальной супрессии (ОС) к адьювантной гормонотерапии у женщин с

сохранной функцией яичников до конца не ясна. Во всех рекомендациях по адъювантной гормонотерапии женщин в менопаузе значилось «±оварияльная супрессия», что показывало неоднозначность этой опции с профилактической целью. Были опубликованы результаты исследований TEXT и SOFT (2014 г.) по адъювантной гормонотерапии [4]. Роль ОС оценивалось только в SOFT с участием 3066 больных с сохранной менструальной функцией (допускалось ранее получение адъювантной химиотерапии). В качестве адъювантной гормонотерапии назначался один из следующих вариантов лечения: тамоксифен (n=1021); тамоксифен + ОС (n=1024) и экземестан + ОС (n=1021).

Для подавления функции яичников использовались все варианты лечения (лекарственный, хирургический или лучевой методы). Медиана времени наблюдения составила 67 мес. Во всей группе больных добавление ОС к тамоксифену не привело к улучшению пятилетней БРВ выживаемости. По сравнению с монотерапией тамоксифеном: пятилетняя БРВ составила 86,6% и 84,7% соответственно (0,83,0,66–1,04; p=0,10). Наиболее результативной с точки зрения показателей БРВ оказалась комбинация экземестана/ ОС (89% против 84,7% в группе тамоксифена; 0,68,0,53–0,86), однако преимущество ингибиторов ароматазы перед тамоксифеном у больных в менопаузе хорошо известно из предыдущих исследований. Пятилетняя ОВ составила 96,7% (95,2–97,7) в группе тамоксифена/ ОС и 95,1% (93,4–96,3) – в группе тамоксифена (0,74,0,51–1,09; p=0,13). Таким образом, добавление ОС к тамоксифену существенно не повлияло на отдаленные результаты лечения. Наибольшее количество рецидивов заболевания и летальных исходов было отмечено в подгруппе больных, получавших адъювантную химиотерапию. Однако наиболее выразительными различия в БРВ оказались в подгруппе молодых пациентов (<35 лет), 94% из которых получали адъювантную химиотерапию: пятилетняя БРВ составила 67,7% (57,3–76,0) в группе тамоксифена, 78,9% (69,8–85,5) – в группе тамоксифена +ОС и 83,4% (74,9–89,3) – в группе экземестана/ ОС. Интересным оказался тот факт, что по данным подгруппового анализа, добавление ОС повышало эффективность тамоксифена при HER2 (+) РМЖ (0,78,0,62–0,98; p=0,03).

Таким образом, при адъювантной гормонотерапии добавление овариальной супрессии показано не всем больным при менопаузе, а только при неблагоприятных факторах прогноза: молодой возраст (>35 лет), поражение ≥4 регионарных лимфоузлов и при других признаках высокого риска рецидива для назначения адъювантной химиотерапии. По мнению большинства экспертов конференции в Санкт-Галлене, для надежной ОС могут быть использованы тамоксифен или ингибиторы ароматазы.

Таким образом, при выборе объема адъювантной терапии РМЖ можно подходить избирательно, то есть

при наличии благоприятных клинико-морфологических данных возможно уменьшить объем лечения и снизить токсичность, а при повышенном риске рецидива следует применять более интенсивные лекарственные подходы.

Адъювантная терапия колоректального рака

В настоящее время адъювантная химиотерапия является стандартом комбинированного лечения колоректального рака III стадии после, а также ряда пациентов со II стадией, имеющих определенные предпосылки к успешной лекарственной терапии [5]. После радикального хирургического лечения III стадии добавление химиотерапии обеспечивает преимущество для общей выживаемости (ОС) на 22–32% и снижение относительного риска рецидива заболевания на 30%. Однако эти преимущества не были продемонстрированы у всех пациентов с раком II стадии, и усилия были переориентированы на выявление подгрупп высокого риска, которым может быть полезной адъювантная терапия [6].

Согласно данным современных исследований SCOT и IDEA, пациенты III стадии с низким риском рецидивирования (T3 или N1) после хирургического лечения должны получать 3-х месячную адъювантную терапию по схемеXELOX (поскольку не было обнаружено различий между эффективностью 3-х и 6-ти месячными курсами). По данным этих же исследований адъювантная 3-х месячная терапия FOLFOX в определенных ситуациях уступает этой же терапии, но только в течение 6 месяцев [7, 8].

Пациенты, получавшие более короткую терапию, имели значительное меньше побочных эффектов. Эти результаты были достоверными у пациентов с низкой степенью риска (T3 или N1), которые получали 3 месяца схему химиотерапии XELOX. Тем не менее, 3-х месячная химиотерапия в сравнении с 6 месяцами не показана при более высоком риске заболевания (T4 или N2) [9].

Пациентам с высоким риском рекомендован 6-ти месячный курс химиотерапии FOLFOX или XELOX [6], данные нашли отражение в новых протоколах от 31.07.2018 для лечения колоректального рака. По новым стандартам продолжительность адъювантной терапии III стадии низкого риска составляет для XELOX 3 месяца, а для FOLFOX – 6 месяцев. Для III стадии высокого риска: XELOX – от 3 до 6 месяцев, для FOLFOX – 6 месяцев [10].

Проведенное в Великобритании исследование QUASAR задокументировало преимущество в выживании адъювантной химиотерапии на основе фторурацила у пациентов со стадией II. Подгруппа пациентов со II стадией высокого риска имеет значительное преимущество в выживании от оксалиплатин-содержащей адъювантной химиотерапии [11].

На данный момент решающее значение в самом назначении и выборе адъювантной терапии для

лечения пациентов со II стадией колоректального рака являются критерии повышенного риска рецидива рака после хирургического лечения. Несколько групп экспертов из ASCO и ESMO, определили набор клинических признаков высокого риска, которые поддерживают роль адъювантной химиотерапии с помощью схемы, содержащей оксалиплатин: первичные опухоли T4, низкодифференцированные опухоли, перфорация и/или обструкция, лимфоваскулярная и перинеуральная инвазия и менее 12 лимфатических узлов, удалённых во время операции [12].

Эффективность иринотекана в адъювантной терапии в различных исследованиях была показано по-разному. Так, в исследовании «A Hellenic Cooperative Oncology Group study» добавление иринотекана к схеме лейковорин + фторурацил не увеличил ни пятилетнюю выживаемость, ни безрецидивную выживаемость в течение 3-х лет, но увеличил частоту и выраженность нежелательных явлений. В исследовании были включены пациенты со II и III стадией колоректального рака [13]. Другое же исследование при тех же стадиях показало, что добавление иринотекана к тем же схемам химиотерапии увеличило пятилетнюю выживаемость с 66% до 81% [14].

Комбинации иринотекана с таргетными препаратами на данный момент являются перспективными в плане увеличения выживаемости пациентов.

Адъювантная терапия меланомы кожи

Необходимость в эффективной системной терапии у больных с высоким риском прогрессирования меланомы кожи после хирургического лечения была всегда. Но к большому сожалению, до недавнего времени эффективной адъювантной терапии меланомы кожи не было, лечение интерфероном- α и различными вакцинами не влияла на общую выживаемость [15]. В лучшую сторону ситуация изменилась с момента разработки биопрепаратов, ингибирующих контрольные точки иммунного ответа (ингибиторов PD-1 и CTLA-4), и снимая блокировку с T-клеток, активируя и репрограммируя противоопухолевый клеточный иммунитет. Данные препараты в первую очередь были исследованы у больных с метастатической меланомой кожи. Выраженный клинический эффект и высокие показатели пятилетней выживаемости (до 45%) позволили еще до недавнего времени резистентной к лекарствам опухоли стать лидером в разработке и клиническом внедрении эффективных методик современной иммунотерапии при многих злокачественных опухолях [16].

Таргетная терапия у пациентов с мутацией гена B-RAF в опухоли также продемонстрировала значительные успехи у больных метастатической меланомой. Наличие мутации гена BRAF в опухолевых клетках делает эти опухоли чувствительными к комбинации BRAF и MEK ингибиторов, которая ста-

ла рекомендуемым методом лечения этой сложной категории больных. С помощью иммунотерапии моноклональными антителами к PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб) в монорежиме или в комбинации с моноклональным антителом к рецептору CTLA4 (ипилимумаб) онкологи способны 45% пациентов с метастатической меланомой продлить жизнь до 5 и более лет.

Ипилимумаб стал первым иммуноонкологическим препаратом, который в качестве адъювантной терапии продемонстрировал способность уменьшить риск прогрессирования и увеличить продолжительность жизни больных меланомой кожи с высоким риском рецидива. Из-за высокой токсичности ипилимумаба, в исследованиях оценивали эффективность ингибиторов PD-1, которые обладают меньшей токсичностью по сравнению с ипилимумабом, в качестве адъювантной иммунотерапии у больных меланомой кожи III стадией. Результаты первого такого исследования были оглашены на прошедшем конгрессе ESMO и одновременно опубликованы в журнале *New England Journal of Medicine* [17]. В рандомизированном исследовании III фазы Check Mate 238 проводилось сравнение ниволумаба в дозе 3 мг/кг в/в каждые 2 недели и ипилимумаба в дозе 10 мг/кг в/в каждые 3 недели 4 инъекции, затем каждые 12 недель, в качестве адъювантной терапии у 906 больных меланомой кожи с IIIВ (34%), IIIС (47%) и IV (19%) стадиями после радикального хирургического лечения, согласно классификации AJCC 2009 года. Больные с удаленными метастазами в головной мозг также могли принимать участие в данном исследовании. Медиана возраста больных составила 55 лет. Лечение проводили до 1 года или прекращали раньше в случае прогрессирования, непереносимой токсичности или отказа больного. Основным критерием эффективности была безрецидивная выживаемость, вторичными точками – общая выживаемость, токсичность, безрецидивная выживаемость согласно экспрессии PD-L1 и качество жизни.

Экспрессия PD-L1 у 5% и более опухолевых клеток была выявлена иммуногистохимически у 34% больных, мутации гена BRAF – у 42%. Медиана числа введения ниволумаба составила 24, ипилимумаба – 4, запланированный год лечения завершили 61% больных в группе ниволумаба и 27% в группе ипилимумаба. На момент анализа медиана времени до прогрессирования не была достигнута в обеих группах. Безрецидивная выживаемость на 12 и 18 месяцев в группе ниволумаба составила 70,5% и 66,4% соответственно, в группе ипилимумаба – 60,8% и 52,7%. Число больных с прогрессированием болезни или умерших составило в группе ниволумаба и ипилимумаба 154 (34%) и 206 (45,5%) соответственно, что означает снижение относительного риска прогрессирования или смерти на 35% (HR=0,65; p<0,001). Эффективность ниволумаба и ипилимумаба была выше у больных с

экспрессией PD-L1, ниволумаб снижал относительный риск прогрессирования и смерти у больных III и IV стадий в сравнении с ипилимумабом на 35% и 30% соответственно. Также ниволумаб снижал относительный риск прогрессирования и смерти у больных с наличием и отсутствием мутации гена BRAF по сравнению с ипилимумабом на 28% и 42% соответственно.

Побочные эффекты наблюдали у 96,9% больных в группе ниволумаба и 98,5% в группе ипилимумаба, частота осложнений 3–4 степени составила 14,4% и 45,9%. Наиболее частыми осложнениями 3–4 степени в группе ниволумаба были повышение активности ALT (1,1%), кожная сыпь (1,1%) и слабость, гипофизит и повышение активности AST (по 0,4%); в группе ипилимумаба – диарея (9,5%), повышение активности ALT (5,7%) и AST (4,2%). Досрочно лечение по причине токсичности прекратили 9,7% больных в группе ниволумаба и 42,6% больных в группе ипилимумаба.

Таким образом, несмотря на короткий период наблюдения, в качестве адъювантной терапии ниволумаб по сравнению с ипилимумабом оказался более эффективным у больных меланомой кожи III–IV стадий после радикального хирургического лечения. Этот эффект был отмечен во всех анализируемых подгруппах, включая с экспрессией PD-L1 и мутацией гена BRAF. Использование ниволумаба существенно снижает токсичность терапии. Небольшой срок наблюдения не дает полностью оценить абсолютную прибавку в безрецидивной выживаемости, которая может увеличиваться с увеличением срока наблюдения. Адъювантный эффект ниволумаба выражен в большей степени в группе больных с экспрессией PD-L1 более 5% опухолевых клеток.

Как известно, у 50% больных меланомой кожи имеется мутация гена BRAF, наличие которой определяет более агрессивный характер течения меланомы. В ранее проведенных исследованиях у больных с диссеминированной меланомой и с наличием мутации гена BRAF было показано достоверное увеличение безрецидивной и общей выживаемости при назначении комбинации BRAF ингибитора дабрафениба и

МЕК ингибитора траметиниба. В связи с этим логичным выглядит решение оценить эффективность этой комбинации для проведения адъювантной терапии больных с высоким риском рецидива. В исследование COMBI-AD включались 870 радикально оперированных больных меланомой III стадией с мутацией в гене BRAF (V600E и V600K) (медиана возраста составила 51 год) [18]. Все больные ранее не получали системное лечение по поводу меланомы. Все больные были рандомизированы в исследовательскую группу, которой назначали дабрафениб 150 мг внутрь 2 раза в день и траметиниб в дозе 2 мг внутрь ежедневно или в группу плацебо. Лечение проводили в течение 12 месяцев или до признаков прогрессирования, непереносимой токсичности или отказа больного. Обследование больных с включением МРТ всех зон проводили каждые 3 мес. в течение первых 2-х лет, затем каждые 6 месяцев. Основным критерием эффективности была безрецидивная выживаемость, вторичными критериями были общая выживаемость и токсичность. На момент проведения анализа минимальный срок наблюдения за больными составил 2,5 года. Наиболее частой причиной досрочного прекращения лечения была токсичность терапии в группе дабрафениб + траметиниб и прогрессирование заболевания в группе плацебо. Системную терапию после прогрессирования заболевания, включая иммунотерапию моноклональными антителами – ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, получали 28% больных в группе дабрафениб + траметиниб и 42% больных в группе плацебо. Рецидивы были диагностированы у 163 (37%) больных в группе дабрафениб + траметиниб и у 247 (57%) больных в группе плацебо, что соответствует достоверному снижению относительного риска прогрессирования на 53% (HR=0,47; p<001). Безрецидивная выживаемость для группы дабрафениб + траметиниб составила: на 12 месяцев – 88%, на 24 месяца – 67% и на 36 месяцев – 58%, а безрецидивная выживаемость для группы плацебо составила 56%, 44% и 39% соответственно. Медиана безрецидивной выживаемости не достигнута в группе комбиниро-

Таблица 1.

Сравнение ипилимумаба и ниволумаба в качестве адъювантной терапии у больных с меланомой кожи III–IV стадии

	12-мес. безрецидивная выживаемость	12-мес. безрецидивная выживаемость	HR p
	Ипилимумаб	Ниволумаб	
Все больные	60,8%	70,5%	HR=0,65; p<0,001
PD-L1 <5%	53,7%	64,3%	HR=0,71
PD-L1 >5%	73,8%	81,9%	HR=0,50
Стадия III	61,6%	72,3%	HR=0,65
Стадия IV	57,5%	63,9%	HR=0,70

ванной терапии и в группе плацебо составляет 16,6 месяцев. Общая выживаемость в группе дабрафениб + траметиниб составила: на 12 месяцев – 97%, на 24 мес. – 91% и на 36 мес. – 86%. Соответствующая общая выживаемость для группы плацебо была 94%, 83% и 77%. Это соответствует достоверному снижению относительного риска смерти в группе комбинации по сравнению с группой плацебо на 43% (HR=0,574; p=0,0006). В процессе лечения в группе комбинации хотя бы одно проявление токсичности отмечено у 97% больных, в группе плацебо – у 88%. Частота осложнений 3–4 степени составила 36% и 10% в обеих группах. В группе дабрафениба и траметиниба основными осложнениями 3–4 степени были лихорадка (4,5%), слабость (4%) и тошнота (1%). В группе комбинации 114 (26%) больных прекратили лечение в связи с токсичностью, у 167 (38%) потребовалась редукция доз препаратов и у 268 (66%) – временное прекращение их приема, в то время как в группе плацебо эти цифры составили 3%, 3% и 15% соответственно. Медиана суточной дозы дабрафениба составила 283 мг (при плановой 300 мг), и траметиниба – 2 мг [19].

Таким образом, назначение комбинации дабрафениб + траметиниб в качестве адьювантной терапии у больных III стадией с наличием мутации гена BRAF достоверно снижает риск прогрессирования и смерти по сравнению с плацебо, при этом без серьезных проявлений токсичности, что открывает для больных с мутацией BRAF еще один эффективный метод адьювантной терапии наряду с иммунотерапией ниволумабом. До конца не ясно в какой последовательности их использовать. Очевидно, что в краткосрочной перспективе дабрафениб + траметиниб снижает риск прогрессирования в большей степени по сравнению с ниволумабом (53% и 28%). Известно, что эффект ниволумаба у больных с метастатической меланомой не зависит от наличия мутации гена BRAF и можно предположить, что у больных меланомой III стадией с наличием мутации гена BRAF наибольший эффект будет получен при назначении именно комбинации дабрафениб + траметиниб с последующим назначением ингибиторов PD-1 в случае дальнейшей диссеминации меланомы кожи.

Вышеуказанные исследования по изучению эффективности и переносимости адьювантной терапии заметно изменили ее стандарт у больных меланомой III стадии, в случае отсутствия мутации гена BRAF больным показано назначение ниволумаба, при наличии мутации имеется две опции: назначение ниволумаба или комбинации дабрафениба и траметиниба.

Адьювантная химиотерапия сарком мягких тканей

В России ежегодно регистрируется около 10 000 новых случаев сарком мягких тканей (СМТ), что составляет всего лишь 1% всех злокачественных новообразований. Заболеваемость составляет 30 случаев на

1 000 000 населения. В детском возрасте частота выше и составляет 6,5%, занимая 5-е место по заболеваемости и смертности. СМТ составляют 60% от общего числа и возникают на нижних и верхних конечностях в соотношении 3:1, при этом около 75% сарком возникают в области коленного сустава. Стандартом химиотерапии диссеминированных СМТ первой линии является комбинированный режим доксорубин + ифосфамид. Для пациентов старше 65 лет методом выбора является монотерапия антрациклинами.

Интерес онкологов к адьювантной химиотерапии (АХТ) сарком мягких тканей объясним и понятен, но в настоящее время исследования по изучению данного лечения не доказывают ее эффективности. В объединенном анализе двух клинических исследований III фазы STBSG-EORTC АХТ доксорубином при саркомах мягких тканей принимало участие 819 пациентов с СМТ. В данном исследовании сравнивались группы пациентов с хирургическим лечением и после хирургии с дальнейшей АХТ. Критериями отбора в исследование были размер опухоли, высокая степень злокачественности, удаление опухоли в объеме R0, R1 (положительные края), возраст пациентов. В результате выявлено, что проведение АХТ не влияет на общую (ОВ) и безрецидивную выживаемость (БРВ). Большее влияние на данные показатели оказывает лишь качественное выполнение радикального хирургического этапа (R0) [20].

Проведено исследование АХТ при СМТ в онкологическом институте Милана. По результатам изучения исследований, анализирующих 40 летний период, нельзя с уверенностью говорить о значительной пользе адьювантной химиотерапии в лечении СМТ. Имеются единичные метаанализы, в которых выявлено повышение от 5 до 10% ОВ и БРВ, что не дает судить об эффективности АХТ и делает ее предметом индивидуального выбора пациента и его лечащего врача. Куда большее значение, по мнению итальянских онкологов, имеет хирургическое лечение и возможное предоперационное применение химиотерапии для уменьшения размеров опухоли и повышения радикальности хирургического этапа [21].

Сотрудники университета Шеффилда (Великобритания) изучили влияние адьювантной высокодозной ПХТ. В исследование принимали участие пациенты в возрасте от 16 до 70 лет. Пациенты были разделены на две группы – получавшие АХТ, и контрольная группа, которой было проведено только хирургическое лечение. Химиотерапия состояла из 5 курсов доксорубина 75 мг/м², ифосфамида 5 г/м² и ленограстима каждые 3 недели. Всем пациентам с положительными краями резекции проводилась лучевая терапия. Конечной точкой исследования была общая выживаемость пациентов. Пятилетняя общая выживаемость в группе получивших АХТ составила 66,5%, в контрольной группе – 67,8%. АХТ с доксорубином и ифосфамидом при резецированных СМТ не показала никакой значимой разницы в ОВ и БРВ [22].

Департамент медицины штата Колумбии в США провел исследование АХТ пожилых пациентов с СМТ. В результате исследования польза АХТ остается спорной. Отмечено незначительное повышение общей выживаемости у пациентов с диссеминированной СМТ [23].

В 2012 г. проведено исследование результатов АХТ в итальянской и испанской группе по лечению сарком. В исследовании принимали участие две группы пациентов общей численностью 328 человек с СМТ высокого риска. Выборка была разделена на 2 равные группы. Обе группы получали три курса предоперационной химиотерапии с эпирубицином 120 мг/м², ифосфамидом 9 г/м² и гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. Впоследствии, во второй группе проводилась адъювантная химиотерапия по аналогичной схеме. При наблюдении за 63 месяца было зарегистрировано 100 смертей, 49 – в группе А, и 51 – в группе В. В обеих группах вероятность пятилетней ОВ составила 0,7. В представленной выборке пациентов ОВ в группе А не отличается от ОВ в группе В [24].

В настоящее время эффективность АХТ при СМТ не доказана. Без сомнения необходимо проведение дальнейшей научно-исследовательской работы на эту тему.

Вывод

Таким образом, изучение применения различных режимов и комбинаций адъювантной терапии при различных злокачественных новообразованиях является важным и перспективным направлением.

Изучение с последующей разработкой и применением адъювантной терапии там, где она ещё широко не применяется, например при саркомах мягкой ткани, позволит значительно улучшить прогноз больных с данным заболеванием, кроме того расширит показания к оперативному лечению этой категории больных. Что касается опухолей, при лечении которых на данный момент активно применяется адъювантная терапия, то дальнейшее модифицирование и оптимизирование её схем позволит значительно улучшить прогноз и оптимизировать тактику ведения пациентов с данной патологией.

Список литературы

1. Coleman R., Body J.J., Aapro M. et al. Bone Health in Cancer Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. // *Annals of Oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. – 2014 – Vol. 25, Suppl. 3 – P. 124–137.
2. Talaney S.M., Barry W.T., Guo H. et al. Seven-year follow-up adjuvant paclitaxel and trastuzumab (ART trial) for node-negative, HER2-positive breast cancer. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2017 – Vol. 35 – Suppl. – abstr. 511.
3. Minckwitz G., Procter M., Azambuja E. et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. // *The New England Journal of Medicine*. – 2017 – Vol. 377. – № 2 – P. 122–131.
4. Francis P.A., Regan M.M., Fleming G.F. et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. // *The New England Journal of Medicine*. – 2015 – Vol. 372. – № 5 – P. 436–446.
5. Joseph K., Joe J., Peter C.K., Anas A.-J. et al. Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer: A Clinical Dilemma. *Journal of oncology practice* 13, no. 4 (April 1 2017). – P. 233–241.
6. Benson A.B. Adjuvant chemotherapy of stage III colon cancer. *Semin Oncol*. – 2005 Dec. – № 32. – Vol. 6, Suppl 9. – P. S74–7.
7. Shi Q., Sobrero A.F., Shields A.F. et al. Prospective pooled analysis of six phase III trials investigating duration of adjuvant (adjuv) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy) collaborate. *Proc Am Soc Clin Oncol*. – 2017. – P. 35.
8. Sobrero A.F., Lonardi S., Rosati G. et al. FOLFOX4/ XELOX in stage II–III colon cancer: efficacy results of the Italian three or six colon adjuvant (TOSCA) trial. – *Proc Am Soc Clin Oncol*. – 2017. – P. 35.
9. Timothy J.L., Rachel S.K., Mark P.S., Jim C., Niels H.H. et al. 3 versus 6 months of adjuvant oxaliplatin-fluoropyrimidine combination therapy for colorectal cancer (SCOT): an international, randomised, phase 3, non-inferiority trial. – *Lancet Oncol*. – 2018. – № 19. – P. 562–78.
10. David H.I. Adjuvant therapy in colon cancer: less is more. – *The Lancet*. – April 2018. – Vol. 19. – № 4. – P. 442–443.
11. Quasar Collaborative Group, Gray R., Barnwell J. et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: A randomised study. *Crossref, Medline, Google Scholar*. – *Lancet*. – 2007. – № 370. – P. 2020–2029.
12. James J.L., Edward C. Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer: The Debate Goes On. – *Journal of Oncology Practice* 13. – April 1 2017. – № 4. – P. 245–246.
13. Christos A.P., Pavlos P., Maria K. et al. A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with irinotecan, leucovorin and fluorouracil versus leucovorin and fluorouracil for stage II and III colon cancer: A Hellenic Cooperative Oncology Group study. – Published online. – 2011. – Jan 31.
14. Kulig J., Popiela T., Richter P., Klek S. Evaluation of adjuvant chemotherapy irinotecan + 5-fluorouracil + leucovorine in advanced colorectal cancer. – *Acta Chir Belg*. – 2007 Jun. – № 107. – Vol. 3. – P. 297–301.

15. Eggermont A.M., Suci S., Santinami M. et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomized phase III trial. – *Lancet*. – 2008. – № 372. – P. 117–26.
16. Jacob S., Antoni R., Georgina V.L., Ana A., Jean J.G., Laurent M. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: Final overall survival analysis of KEYNOTE-006. – *Journal of Clinical Oncology* 34. – May 20 2016. – № 15, suppl. – P. 9504–9504.
17. Weber J., Mandala M., Del Vecchio M. et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. – *NEJM*, published online. – September 10, 2017.
18. Weber J.S., Hodi F.S., Wolchok J.D., Topalian S.L., Schadendorf D., Larkin J., Szol M. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. – *J Clin Oncol*. – 2017 Mar. – Vol. 35. – № 7. – P. 785–792.
19. Long G.V., Hauschild A.S. et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. – *NEJM*, published online. – September 10, 2017.
20. Le Cesne A., Ouali M., Leaby M.G., Santoro A., Hoekstra H.J. et al. Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials. – *Ann Oncol*. – 2014 Dec. – Vol. 25. – № 12. – P. 2425–32.
21. Casali P.G. Adjuvant chemotherapy for soft tissue sarcoma; From the Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milan, Italy.
22. Woll P.J., Reichardt P., Le Cesne A., Bonvalot S., Azzarelli A., Hoekstra H.J., Leaby M., Van Coevorden F. et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicenter randomised controlled trial. – *Lancet Oncol*. – 2012 Oct. – Vol. 13. – № 10. – P. 1045–54.
23. Matuskansky L.L., Dela C.F., Insel B.J., Herschman D.L., Neugut A.I. Chemotherapy use in elderly patients with soft tissue sarcoma: a population-based study. – *Cancer Invest*. – 2013 Feb. – Vol. 31. – № 2. – P. 83–91.
24. Gronchi A.I., Frustaci S., Mercuri M., Martin J., Lopez-Pousa A., Verderio P., Mariani L., Valagussa P., Miceli R., Stacchiotti S., Dei Tos A.P., De Paoli A., Longhi A., Poveda A., Quagliuolo V., Comandone A., Casali P.G., Picci P. Short, full-dose adjuvant chemotherapy in high-risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. – *J Clin Oncol*. – 2012 Mar 10. – Vol. 30. – № 8. – P. 850–6.

References

1. Coleman R., Body J.J., Aapro M. et al. Bone Health in Cancer Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014; 25(3): 124-137. doi: 10.1093/annonc/mdu103. PMID: 24782453.
2. Talaney S.M., Barry W.T., Guo H. et al. Seven-year follow-up adjuvant paclitaxel and trastuzumab (ART trial) for node-negative, HER2-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2017; 35: abstr. 511. doi: 10.1056/NEJMoa1406281. PMID: 25564897.
3. Minckwitz G., Procter M., Azambuja E. et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2017; 377(2): 122-131. doi: 10.1056/NEJMoa1703643. PMID: 28581356.
4. Francis P.A., Regan M.M., Fleming G.F. et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 372(5, 17): 436-446. doi: 10.1056/NEJMoa1412379. PMID: 25495490.
5. Joseph K., Joe J., Peter C.K., Anas A.-J. et al. Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer: A Clinical Dilemma. *Journal of oncology practice* 13, no. 4 (April 1 2017): 233-241. doi: 10.1200/JOP.2016.017210. PMID: 28399381.
6. Benson A.B. Adjuvant chemotherapy of stage III colon cancer. *Semin Oncol*. 2005 Dec; 32(6, Suppl 9): S74-7. doi: 10.1053/j.seminoncol.2005.04.016. PMID: 16399437.
7. Shi Q., Sobrero A.F., Shields A.F. et al. Prospective pooled analysis of six phase III trials investigating duration of adjuvant (adjuv) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy) collaborate. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2017; 35: doi: 10.1200/JCO.2017.35.18_suppl.LBA1.
8. Sobrero A.F., Lonardi S., Rosati G. et al. FOLFOX4/XELOX in stage II–III colon cancer: efficacy results of the Italian three or six colon adjuvant (TOSCA) trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2017; 35: doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3501.
9. Timothy J.L., Rachel S.K., Mark P.S., Jim C., Niels H.H. et al. 3 versus 6 months of adjuvant oxaliplatin-fluoropyrimidine combination therapy for colorectal cancer (SCOT): an international, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 562-78. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30127-X.
10. David H.I. Adjuvant therapy in colon cancer: less is more. *The Lancet*. April 2018; 19(4): 442-443. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30127-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30127-X).
11. Quasar Collaborative Group, Gray R., Barnwell J. et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: A randomised study. *Lancet*. 2007; 370: 2020-2029. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61866-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61866-2).
12. James J.L., Edward C. Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer: The Debate Goes On. *Journal of Oncology Practice* 13, no. 4 (April 1 2017); 245-246. doi: 10.1200/JOP.2017.022178. PMID: 28399385.
13. Christos A.P., Pavlos P., Maria K. et al. A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with irinotecan, leucovorin and fluorouracil versus leucovorin and fluorouracil for stage II and III colon cancer: A Hellenic Cooperative Oncology Group study. Published online 2011 Jan 31. doi: 10.1186/1741-7015-9-10. PMID: 21281463.

14. Kulig J., Popiela T., Richter P., Klek S. Evaluation of adjuvant chemotherapy irinotecan + 5-fluorouracil + leucovorine in advanced colorectal cancer. *Acta Chir Belg.* 2007 Jun; 107(3): 297-301. PMID: 17685257.
15. Eggermont A.M., Suciu S., Santinami M. et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomized phase III trial. *Lancet.* 2008; 372: 117-26. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61033-8. PMID: 18620949.
16. Jacob S., Antoni R., Georgina V.L., Ana A., Jean J.G., Laurent M. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: Final overall survival analysis of KEYNOTE-006. *Journal of Clinical Oncology* 34, no. 15_suppl (May 20 2016); 9504-9504. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9504.
17. Weber J., Mandala M., Del Vecchio M. et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *NEJM*, published online September 10, 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1709030.
18. Weber J.S., Hodi F.S., Wolchok J.D., Topalian S.L., Schadendorf D., Larkin J., Sznol M. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2017 Mar; 35(7): 785-792. doi:10.1200/JCO.2015.66.1389. PMID: 28068177.
19. Long G.V., Hauschild A.S. et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *NEJM*, published online September 10, 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1708539.
20. Le Cesne A., Ouali M., Leaby M.G., Santoro A., Hoekstra H.J. et al. Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials. *Ann Oncol.* 2014 Dec; 25(12): 2425-32. doi: 10.1093/annonc/mdu460. PMID: 25294887.
21. Casali P.G. Adjuvant chemotherapy for soft tissue sarcoma; From the Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milan, Italy. doi: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.e629. PMID: 25993233.
22. Woll P.J., Reichardt P., Le Cesne A., Bonvalot S., Azzarelli A., Hoekstra H.J., Leaby M., Van Coevorden F. et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012 Oct; 13(10): 1045-54. doi: 10.1016/S1473-2045(12)70346-7. PMID: 22954508.
23. Matushansky I.I., Dela Cruz F., Insel B.J., Hershman D.L., Neugut A.I. Chemotherapy use in elderly patients with soft tissue sarcoma: a population-based study. *Cancer Invest.* 2013 Feb; 31(2): 83-91. doi: 10.3109/07357907.2012.756112. PMID: 23320812.
24. Gronchi A.I., Frustaci S., Mercuri M., Martin J., Lopez-Pousa A., Verderio P., Mariani L., Valagussa P., Miceli R., Stacchiotti S., Dei Tos A.P., De Paoli A., Longhi A., Poveda A., Quagliuolo V., Comandone A., Casali P.G., Picci P. Short, full-dose adjuvant chemotherapy in high-risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. *J Clin Oncol.* 2012 Mar 10; 30(8): 850-6. doi: 10.1200/JCO.2011.37.7218. PMID: 22312103.