

Системная лекарственная терапия метастатического рака поджелудочной железы

И.А.Покатаев✉, С.А.Тюляндин

ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина Минздрава России.

115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

До 2011 г. стандартом лечения больных местнораспространенным и метастатическим раком поджелудочной железы была монокимиотерапия гемцитабином. Попытки создания комбинаций гемцитабина с новыми лекарственными препаратами длительное время не приводили к клинически значимому увеличению продолжительности жизни этих больных. Внедрение в клиническую практику новых режимов химиотерапии – комбинации nab-паклитаксела и FOLFIRINOX – привело к клинически значимому увеличению продолжительности жизни. Особенности проведения и спектр токсичности новых режимов химиотерапии позволяют сформировать алгоритм выбора режима химиотерапии для каждого пациента на основании его состояния, сопутствующей патологии и осложнений опухолевого процесса.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, химиотерапия, абраксан, NAB-паклитаксел, FOLFIRINOX.

✉Pokia@mail.ru

Для цитирования: И.А.Покатаев, С.А.Тюляндин. Системная лекарственная терапия метастатического рака поджелудочной железы. Современная онкология. 2016; 18 (1): 20–24.

Systemic drug therapy of metastatic pancreatic cancer

I.A.Pokataev✉, S.A.Tyulyandin

N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation,

Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

The standard treatment for patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer was monotherapy using gemcitabine until 2011. For a long time the attempts to create the combinations of gemcitabine and new drugs did not lead to clinically significant increase of these patients life expectancy. Introduction of new chemotherapy regimens into clinical practice such as combination of nab-paclitaxel and FOLFIRINOX was resulted in a clinically significant increase of life expectancy. Characteristics and toxicity range of new chemotherapy regimens allow form selected mode algorithm of chemotherapy regimen for every patient based on his status, comorbidity and complications of tumor process.

Key words: pancreatic cancer, chemotherapy, abraxsan, NAB-paclitaxel, FOLFIRINOX.

✉Pokia@mail.ru

For citation: Pokataev I.A., Tyulyandin S.A. Systemic drug therapy of metastatic pancreatic cancer. Journal of Modern Oncology. 2016; 18 (1): 20–24.

Введение

Заболеваемость злокачественными новообразованиями поджелудочной железы в 2014 г. составила 11,5 на 100 тыс. населения [1]. Ввиду скрытого течения и, как следствие, поздней диагностики, заболевание в большинстве случаев диагностируется на III–IV стадиях, когда основным методом лечения является системная лекарственная терапия.

Эра монокимиотерапии при лечении рака поджелудочной железы

До 2011 г. стандартом лечения больных местнораспространенным и метастатическим раком поджелудочной железы (РПЖ) была монокимиотерапия гемцитабином. Гемцитабин стал стандартом лечения больных РПЖ в конце 1990-х годов, придя на смену 5-фторурацилу. В рандомизированном исследовании, опубликованном в 1997 г., проводилось сравнение монотерапии гемцитабином с монотерапией 5-фторурацилом [2]. В исследовании приняли участие 126 больных местнораспространенным или метастатическим РПЖ. Оказалось, что терапия гемцитабином статистически значимо увеличивала и время до прогрессирования (с 0,9 до 2,3 мес; $p=0,0002$), и продолжительность жизни больных (с 4,4 до 5,7 мес; $p=0,003$). В данном исследовании оценка отдаленных результатов лечения была лишь вторичной целью. Первичной была оценка контроля болевого синдрома как одного из основных критериев оценки качества жизни при данном заболева-

нии. Это отражало основную цель терапии этих больных в конце XX в. Гемцитабин значительно эффективнее боролся с болевым синдромом, чем 5-фторурацил: 24 и 5% больных отмечали уменьшение боли и употребления обезболивающих препаратов при применении гемцитабина и 5-фторурацила соответственно. Длительность клинического улучшения при применении гемцитабина была на 5 нед больше, чем при применении 5-фторурацила (табл. 1). На основании этого исследования гемцитабин на долгие годы стал стандартом лечения больных местнораспространенным или метастатическим РПЖ.

В течение многих лет предпринимались многочисленные попытки улучшить результаты лечения этих больных за счет внедрения новых лекарственных препаратов. Практически все попытки оказались неудачными: и цитотоксические препараты (фторпиримидины, цисплатин, иринотекан, оксалиплатин, пеметрексед и др.), и препараты таргетного действия (антиангиогенные препараты, ингибиторы EGFR, MEK, mTOR, CTLA4, IGF1R и др.) самостоятельно или в сочетании с гемцитабином не превосходили последний с точки зрения продолжительности жизни больных или качества жизни [3–17]. Комбинация гемцитабина и капецитабина увеличила частоту объективных эффектов и время до прогрессирования, что, однако, не сказалось на продолжительности жизни больных [4]. Применение комбинации гемцитабина и ингибитора тирозинкиназного домена рецептора эпидермального фактора роста, эрлотиниба, привело к статистически значимому

Таблица 1. Сравнение гемцитабина и 5-фторурацила [2]

Параметр	Группа гемцитабина (n=63)	Группа 5-фторурацила (n=63)	p
Частота клинического улучшения	23,8%	4,8%	0,0022
Медиана времени без прогрессирования	0,9 мес	2,3 мес	0,0002
Медиана продолжительности жизни	4,4 мес	5,7 мес	0,003

Таблица 2. Сравнение режима FOLFIRINOX с монотерапией гемцитабином [19]

Параметр	Группа гемцитабина (n=171)	Группа FOLFIRINOX (n=171)	p
Эффективность лечения			
Частота объективных эффектов	9,4%	31,6%	<0,001
Медиана времени без прогрессирования	3,3 мес	6,4 мес	<0,001
Медиана продолжительности жизни	6,8 мес	11,1 мес	<0,001
Токсичность лечения 3–4-й степени			
Гематологическая			
Нейтропения	21,0%	45,7%	<0,001
Тромбоцитопения	3,6%	9,1%	0,03
Анемия	6,0%	7,8%	0,04
Негематологическая			
Слабость	17,8%	23,6%	> 0,05
Рвота	8,3%	14,5%	>0,05
Диарея	1,8%	12,7%	<0,001
Сенсорная полинейропатия	20,8%	9,0%	<0,001
Повышение аланинаминотрансферазы	20,8%	7,3%	<0,001
Тромбоземблические осложнения	4,1%	6,6%	>0,05

увеличению продолжительности жизни больных РПЖ по сравнению с гемцитабином. Однако прибавка составила в среднем всего лишь 11 дней [11]. Формально американский (Food and Drug Administration – FDA) и европейский (European Medicines Agency – EMA) регуляторные органы одобрили комбинацию гемцитабина и эрлотиниба в качестве 1-й линии терапии метастатического РПЖ. В реальной практике скромное преимущество при высокой стоимости анти-EGFR тирозинкиназного ингибитора, а также значительном увеличении токсичности лечения данная комбинация не нашла широкого применения [18]. Более значительная прибавка в продолжительности жизни достигнута у больных с кожной сыпью, возникшей в течение 8 нед от начала лечения. Однако эта информация получена из ретроспективного анализа. Эти данные должны быть рассмотрены с осторожностью и только в качестве гипотезы, которая должна быть подтверждена или опровергнута в соответствующем исследовании.

Новые схемы лекарственного лечения РПЖ FOLFIRINOX

В 2011 г. впервые за всю историю изучения РПЖ опубликованы результаты исследования PRODIGE 4/ACCORD 11, которое продемонстрировало существенное и клинически значимое увеличение продолжительности жизни больных метастатическим РПЖ. В рамках данного исследования 342 больных метастатическим РПЖ были рандомизированы в одну из двух групп: группу химиотерапии по схеме FOLFIRINOX (оксалиплатин 85 мг/м², иринотекан 180 мг/м², лейковорин 400 мг/м², 5-фторурацил 400 мг/м² болюс, 5-фторурацил 2400 мг/м² 46-часовая инфузия, интервал между курсами 14 дней) или группу монотерапии гемцитабином [19]. Частота объективных эффектов составила 31,6 и 9,4% в группах FOLFIRINOX и гемцитабина соответственно. Медианы времени без прогрессирования составили 6,4 и 3,3 мес, а медианы продолжительности жизни – 11,1 и 6,8 мес соответственно (табл. 2). Эти результаты оказались уникальными, поскольку впервые продолжительность жизни больных метастатическим РПЖ вплотную приблизилась к 1 году. Значительное увеличение продолжительности жизни произошло еще и потому, что применение режима FOLFIRINOX в 1-й линии автоматически переместило применение гемцитабина во

2-ю линию. Последовательное применение двух эффективных режимов химиотерапии в этой группе больных привело к достаточно высокой продолжительности жизни по сравнению с другими исследованиями.

Эффективное лечение оказалось существенно более токсичным. Несмотря на то, что в исследование включались только больные со статусом ECOG 0-1 и без существенных осложнений опухолевого процесса, нейтропения 3–4-й степени выявлена в 46% случаев, тромбоцитопения 3–4-й степени встречалась в 9% случаев. Частыми осложнениями были слабость, рвота и диарея 3–4-й степени.

Внедрение режима FOLFIRINOX в клиническую практику лечения больных РПЖ привело к многочисленным комментариям касательно его чрезмерно высокой токсичности. В итоге появились публикации, посвященные модификациям этого режима, – редукциям доз отдельных препаратов и рутинному применению гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) для первичной профилактики нейтропении [20]. Тем не менее все модификации режима FOLFIRINOX, направленные на снижение токсичности, не были оценены в отношении эффективности на адекватном числе больных, что ставит под сомнение схожую эффективность оригинального и модифицированных режимов.

Nab-паклитаксел

Успехи системной лекарственной терапии не ограничились внедрением режима FOLFIRINOX. В 2013 г. в клиническую практику лечения метастатического РПЖ вошел препарат nab-паклитаксел (Абраксан). Абраксан (ABI-007) – это нанодисперсный паклитаксел, стабилизированный альбумином, с размером наночастиц приблизительно 130 нм. Перспективность клинического использования данной формы известного и широко используемого препарата паклитаксела обоснована в первую очередь меньшей токсичностью nab-паклитаксела. Результаты доклинических исследований, в ходе которых nab-паклитаксел сравнивался с паклитакселом, показали, что nab-паклитаксел вызывает меньше токсических реакций, чем паклитаксел. Максимальная переносимая доза nab-паклитаксела примерно на 50% превышает максимальную переносимую дозу паклитаксела. В ходе дальнейших исследований двух форм паклитаксела в дозах, вызывающих

Параметр	Группа гемцитабина (n=430)	Группа гемцитабина и паб-паклитаксела (n=431)	p
Эффективность лечения			
Частота объективных эффектов	7%	23%	<0,001
Медиана времени без прогрессирования	3,7 мес	5,5 мес	<0,001
Медиана продолжительности жизни	6,6 мес	8,7 мес	<0,001
Токсичность лечения 3–4-й степени			
Гематологическая			
Нейтропения	27%	38%	НД
Тромбоцитопения	9%	13%	НД
Анемия	12%	13%	НД
Негематологическая			
Слабость	7%	17%	НД
Диарея	1%	6%	НД
Сенсорная полинейропатия	1%	17%	НД
Примечание. НД – нет данных.			

Условия проведения химиотерапии	FOLFIRINOX	Гемцитабин + паб-паклитаксел
Необходимость установки центрального венозного доступа	Необходима	Не требуется
Амбулаторный режим дозирования	Маловероятен	Возможен
Необходимость применения Г-КСФ	43% случаев	26% случаев
Возраст старше 76 лет	Недопустим	Возможен
Повышенный уровень креатинина	Недопустим	Возможен при клиренсе креатинина более 30 мл/мин
Повышенный уровень общего билирубина	Недопустим	Недопустим

схожие проявления токсичности, было продемонстрировано, что паб-паклитаксел по своей эффективности существенно превосходит паклитаксел [21].

Продемонстрирован синергизм комбинации гемцитабина и паб-паклитаксела. D.Von Hoff и соавт. (2011 г.) продемонстрировали, что терапия гемцитабином вызывала регрессию опухоли у ксенографтов с карциномами поджелудочной железы в 18% случаев. Терапия паб-паклитакселом вызывала регрессию опухоли у ксенографтов в 36% случаев. При этом комбинация двух препаратов вызывала регрессию опухоли в 64% случаев. Авторы проанализировали состав стромы карцином, резистентных к гемцитабину. После лечения гемцитабином выявлена обильная десмопластическая строма. В отличие от этого, лечение паб-паклитакселом вызывало истощение стромы, что в свою очередь вызывало обогащение опухоли кровеносными сосудами. Улучшение васкуляризации способствовало доставке гемцитабина к опухолевым клеткам. Внутриопухолевая концентрация гемцитабина была в 2,8 раза выше при его комбинации с паб-паклитакселом по сравнению с монотерапией гемцитабином [22].

Исследование I/II фазы, первое клиническое исследование комбинации паб-паклитаксела с гемцитабином, во-первых, выявило максимальные переносимые дозы обоих препаратов, которые составили 125 мг/м² для паб-паклитаксела и 1000 мг/м² для гемцитабина в 1, 8 и 15-й дни 28-дневного курса. Во-вторых, изученная клиническая эффективность лечения оказалась обнадеживающей: медиана времени без прогрессирования у больных метастатическим РПЖ составила 7,9 мес, а медиана продолжительности жизни – 12,2 мес [22, 23].

На основании этих данных инициировано исследование III фазы MPACT. Целью исследования было доказать превосходство режима гемцитабина с паб-паклитакселом по сравнению с монотерапией гемцитабином. В данном исследовании принял участие 861 больной с метастатическим РПЖ [24]. Для участия в исследовании отбирались только больные в удовлетворительном состоянии – статус Карновского 70% и более, без асциты, с нормальными уровнями билирубина и альбумина. Получены статистически значимые различия в пользу группы с паб-паклитакселом по всем критериям эффективности: в отношении частоты

объективных эффектов, времени без прогрессирования и продолжительности жизни. Частота объективных эффектов увеличивалась с 7% на гемцитабине до 23% на комбинации гемцитабина с паб-паклитакселом. Медиана времени без прогрессирования увеличивалась с 3,7 до 5,5 мес, медиана продолжительности жизни – с 6,6 до 8,7 мес (табл. 3).

Токсичность комбинации двух препаратов была выше. Нейтропения 3–4-й степени отмечена в 38% случаев, тромбоцитопения 3–4-й степени – в 13% случаев. В 26% случаев больные получали Г-КСФ вместе с комбинированной химиотерапией. Среди негематологической токсичности следует отметить высокую частоту периферической сенсорной полинейропатии 3-й степени, составившую 17%.

Выбор оптимального режима химиотерапии

Имея результаты исследований PRODIGE 4/ACCORD 11 и MPACT, включая критерии отбора больных и токсичность лечения, можно сделать вывод, что режимы FOLFIRINOX или комбинация гемцитабина с паб-паклитакселом могут быть назначены только больным в удовлетворительном состоянии без серьезной сопутствующей патологии (например, ишемии миокарда, декомпенсированного сахарного диабета) и существенных осложнений опухолевого процесса (например, выраженного дефицита массы тела, повышенного уровня билирубина или асциты с гипоальбуминемией). Больные, не удовлетворяющие этим критериям отбора, вряд ли смогут перенести химиотерапию подобной интенсивности. Оптимальной опцией для ослабленных больных становится монохимиотерапия гемцитабином или только симптоматическое лечение.

Остается открытым вопрос, какой из двух режимов комбинированной химиотерапии предпочесть. Сравнительный анализ ограничений и технических сложностей применения двух режимов представлен в табл. 4. Из таблицы следует, что применение режима FOLFIRINOX сопровождается значительными трудностями: необходимость установки центрального венозного доступа на весь период лечения для проведения инфузии 5-фторурацила, проведение двухсуточной инфузии 5-фторурацила в амбулаторных

условиях часто вызывает затруднения, почти в 1/2 случаев возникает потребность в применении Г-КСФ для профилактики нейтропении. Кроме того, FOLFIRINOX не изучался у больных старше 76 лет и противопоказан при повышенном креатинине или билирубине сыворотки. Оксалиплатин и иринотекан не зарегистрированы в РФ для терапии метастатического РПЖ, что также осложняет применение режима FOLFIRINOX в рутинной практике в России. Применение комбинации гемцитабина и паб-паклитаксела не требует установки центрального венозного доступа, длительной инфузии и может быть реализовано амбулаторно. Эта терапия требует применения Г-КСФ только в 25% случаев. Данная комбинация также противопоказана при повышении уровня билирубина, но может применяться без редукции доз при почечной недостаточности с клиренсом креатинина выше 30 мл/мин.

Ответ на вопрос, какой режим более эффективен, может быть дан путем проведения исследования по прямому сравнению FOLFIRINOX и комбинации гемцитабина и паб-паклитаксела. Однако так ли необходимо данное исследование? Описанные технические сложности применения

FOLFIRINOX значительно ограничивают возможность его практического внедрения. В этом случае комбинация гемцитабина и паб-паклитаксела становится режимом выбора.

Заключение

Таким образом, результаты лечения больных метастатическим РПЖ определенно улучшились. Новые режимы химиотерапии активно применяются одна из мировых клинической практике как при метастатическом, так и при местнораспространенном РПЖ. Очевидно, что теперь в клинических исследованиях по терапии местнораспространенного и метастатического РПЖ в качестве группы контроля должна рассматриваться одна из этих двух современных комбинаций, а не монотерапия гемцитабинном, как было ранее. По данным международной базы клинических исследований Clinicaltrials.gov, значительное число исследований при РПЖ содержат комбинацию гемцитабина и паб-паклитаксела в качестве группы контроля. Оправдана попытка внедрить эти режимы в адъювантное лечение РПЖ. Клинические исследования, посвященные этому вопросу, сейчас ведутся.

Литература/References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. АДКаприн, ВВСтаринского, ГВПетровой. М: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2015. / *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2014 godu. Pod red. ADKaprina, VVStarinskogo, GV Petrovoy. M: MNI OI im. PA Gertsena, 2015. [in Russian]*
2. Burris AH, Moore MJ, Andersen J et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403–13.
3. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP et al. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3270–5.
4. Bernhard J, Dietrich D, Scheitbauer W et al. Clinical benefit and quality of life in patients with advanced pancreatic cancer receiving gemcitabine plus capecitabine versus gemcitabine alone: a randomized multicenter phase III clinical trial—SAKK 44/00—CECOG/PAN.1.3.00.1. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3695–701.
5. Louvet C, Labianca R, Hammel P et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3509–16.
6. Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1645–5.
7. Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3776–83.
8. Oettle H, Richards D, Ramanathan RK et al. A phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 1639–45.
9. Philip PA, Benedetti J, Corless CL et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3605–10.
10. Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol* 2010; 28: 3617–22.
11. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1960–6.
12. Rougier P, Riess H, Manges R et al. Randomised, placebo-controlled, double-blind, parallelgroup phase III study evaluating aflibercept in patients receiving first-line treatment with gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2013; 49: 2633–42.
13. Kindler HL, Richards DA, Garbo LE et al. A randomized, placebo-controlled phase 2 study of ganitumab (AMG 479) or conatumumab (AMG 655) in combination with gemcitabine in patients with metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2012; 23: 2834–42.
14. Bodoky G, Timcheva C, Spigel DR et al. A phase II open-label randomized study to assess the efficacy and safety of selumetinib (AZD6244 [ARRY-142886]) versus capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer who have failed first-line gemcitabine therapy. *Invest New Drugs* 2012; 30: 1216–23.
15. Wolpin BM, Hezel AF, Abrams T et al. Oral mTOR inhibitor everolimus in patients with gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 193–8.
16. Royal RE, Levy C, Turner K et al. Phase 2 trial of single agent Ipilimumab (anti-CTLA-4) for locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma. *J Immunother* 2010; 33: 828–33.
17. Wolpin BM, O'Reilly EM, Ko YJ et al. Global, multicenter, randomized, phase II trial of gemcitabine and gemcitabine plus AGS-1C4D4 in patients with previously untreated, metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2013; 24: 1792–801.
18. Grubbs SS, Grusenmeyer PA, Petrelli NJ, Gralla RJ. Is it cost-effective to add erlotinib to gemcitabine in advanced pancreatic cancer? *J Clin Oncol* 2006; 24 (18S): 6048.
19. Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364 (19): 1817–25.
20. Marsh Rde W, Talamonti MS, Katz MH, Herman JM. Pancreatic cancer and FOLFIRINOX: a new era and new questions. *Cancer Med* 2015; 4 (6): 853–63.
21. Desai N, Trieu V et al. Increased antitumor activity, intratumor paclitaxel concentrations, and endothelial cell transport of cremophor-free, albumin-bound paclitaxel, ABI-007, compared with cremophor-based paclitaxel. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 1317–24.
22. Von Hoff D, Ramanathan R, Borad M et al. Gemcitabine Plus nab-Paclitaxel Is an Active Regimen in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase I/II Trial. *J Clin Oncol* 2011; 36: 5742.
23. Von Hoff DD, Ramanathan R, Borad M et al. SPARC correlation with response to gemcitabine (G) plus nab-paclitaxel (nab-P) in patients with advanced metastatic pancreatic cancer: A phase I/II study. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl): 4525.
24. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369 (18): 1691–703.
25. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P et al. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107 (2).

Сведения об авторах

Покатаев Илья Анатольевич — канд. мед. наук, врач-онколог ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина. E-mail: Pokia@mail.ru

Тюляндин Сергей Алексеевич — д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием клинической фармакологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина