

СИМПОЗИУМ
RUSSCO
ЛЕЧЕНИЕ
ОПУХОЛЕЙ ЖКТ

Воронеж, 14 мая

ОТЕЧЕСТВЕННАЯ
ШКОЛА ОНКОЛОГОВ
ТАРГЕТНАЯ
ТЕРАПИЯ – 2013

Ульяновск, 24 мая

ASCO-RUSSCO
КУРС
КЛИНИЧЕСКИЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

С-Петербург, 14-16 июня

КОНФЕРЕНЦИЯ
RUSSCO ЛУЧШЕЕ
ПО МАТЕРИАЛАМ
СИМПОЗИУМОВ
И КОНГРЕССОВ 2013

Сочи, 28-30 июня

РОССИЙСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС

Москва, 12-14 ноября



RUSSCO

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Официальная газета общества | Выпуск 4 • 2013

СТРАТЕГИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ

ФГБУ «НИИ онкологии им.

Н.Н. Петрова»

Минздравсоцразвития РФ,

Санкт-Петербург

Рак молочной железы (РМЖ), поражающий ежегодно 1 млн. 200 тыс. женщин в мире и свыше 52 тыс. в Российской Федерации, по-прежнему привлекает наибольшее внимание клиницистов и экспериментаторов из-за высокой смертности и нарастающей заболеваемости. В недавно опубликованном докладе Международного агентства по изучению рака (МАИР) [9] прогнозируется почти двукратное увеличение заболеваемости женщин раком молочной железы, тела матки, колоректальным раком и раком легкого в ближайшие 20 лет во всех странах и, особенно, в странах с «переходной экономикой» (Китай, Бразилия, Индия и др.). И это при том, что именно в МАИР и в сотрудничающих с ним крупнейших онкологических центрах мира многие годы ведутся исследования патогенетических механизмов возникновения этих опухолей и путей их первичной профилактики.

Исходя из общей концепции гормональной обусловленности РМЖ и решающей этиологической роли эстрогенов, было проведено ряд крупных исследований первичной

профилактики РМЖ с помощью 5-летнего применения антиэстрогенов (тамоксифен, ралоксифен) у женщин высокого риска РМЖ по Гейлу [7]. Казалось бы был достигнут явный успех этих первых программ химиопрофилактики, выражавшийся в снижении заболеваемости РМЖ у принимавших антиэстрогены почти на 50%. Однако оказалось, что такой подход пока нельзя рекомендовать для широкого применения из-за нарастания частоты другой гормонозависимой опухоли - рака эндометрия. И что еще более важно – благодаря химиопрофилактике антиэстрогенами сокращалась частота гормоночувствительных форм РМЖ (с положительным гормональными рецепторами), а частота более агрессивных рецептор-отрицательных опухолей (ЭР-, PR-) не отличалась от контрольной группы.

Сейчас проводятся несколько международных исследований химиопрофилактики РМЖ с помощью ингибиторов aromatases (Программа «IBIS» с участием НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, оценивающая анастрозол; Программа «Эксеместан в химиопрофилактике РМЖ»). Пока остается неясной величина профилактического эффекта от применения ингибиторов aromatases.

Именно неудовлетворенность практическими результатами химиопрофилактики, направленной на снижение заболеваемости РМЖ, в значительной степени усилила актуальность программ так называемых вторичной профилактики – тотального маммографического скрининга определенных возрастных групп женского населения с целью выявления доклинических (минимальных) форм заболевания, обеспечивающего в конечном итоге снижение смертности от РМЖ.

В этом направлении достигнуты ощущимые результаты в ряде стран (снижение смертности от РМЖ на 15-20%) за несколько лет. При этом надо иметь в виду, что такое снижение смертности населения от РМЖ получено в экспериментальных

рандомизированных исследованиях маммографического скрининга. В рутинной практике, когда чрезвычайно сложно привлечь женщин к постоянному участию в многолетнем скрининге, снижение смертности даже на 5% считается вполне удовлетворительным показателем программы профилактики.

Вторым не менее важным условием эффективности программ скрининга является проведение адекватного лечения всех выявленных в результате скрининга и последующего углубленного обследования больных РМЖ. Дело в том, что сам маммографический скрининг «настроен» на детекцию минимального патологического очага в молочной железе безотносительно его биологических характеристик. Оказалось, что от 5% до 12 % «минимальных» РМЖ ($\leq 0,5$ см) являются или трижды негативными (HER 2 -, РЭ -, РП -) или, наоборот, сверхэкспрессирующими HER2. Несмотря на столь малый размер, значительная часть таких опухолей их характеризуется ранним отдален-

ным метастазированием, приводящим больных к гибели в отсутствии адекватного лечения.

Так получилось в ряде стран вновь принятых в Европейский союз, в которых несмотря на полное финансирование маммографического скрининга, ощущимых результатов (т.е. снижение смертности от РМЖ) не наблюдается.

Нечто подобное пока наблюдается и в ряде регионов Российской Федерации, располагающих маммографической аппаратурой: аналоговой и цифровой. Судя по всему, эта мощная техника в основном используется для подтверждающей диагностики уже выявленных клинически (пальпаторно) опухолей, а не для превентивного скрининга и выявления клинически скрытой патологии молочной железы. Доказательством того, что эффективного маммографического скрининга у нас еще нет, служат официально приводимые статистические материалы о распределениях по стадиям РМЖ (1, 2) из которых видно, что в России I-II стадии встречают-

ся у 55-60%, стало быть III-VI ст. у 40-45%. В отечественной классификации ко II стадии относятся опухоли, как без метастазов в региональные лимфоузлы, так и с метастазами в них. Последние опухоли нельзя относить к ранним формам РМЖ. Каков их удельный вес? Нигде не сообщается. Скорее всего истинно ранних стадий РМЖ (I-II) около 20-30%. В эффективных же программах маммографического скрининга удельный вес больных ранними стадиями РМЖ (без региональных метастазов) достигает 60-80%.

До сих пор стадия РМЖ в основном определяет характер последующего хирургического и системного лечения.

В течение 70 лет операция Холстеда считалась стандартом хирургического лечения РМЖ. С 1958г. начинаются разработки новых концепций - в частности, модифицированных радикальных операций по Пейти и Дайсону с сохранением большой грудной мышцы. В эти же годы ряд исследователей за рубежом и в СССР (С.А.Ходин и Л.Ю.Дымарский), начинают тщательную разработку сверхрадикальных операций (1, 4). Проведенное позже международное randomized исследование во главе с Veronesi (12, 13) не подтвердило достоверного улучшения общей выживаемости среди больных, под-

Продолжение на стр. 3



ЛУЧШЕЕ ПО МАТЕРИАЛАМ МЕЖДУНАРОДНЫХ СИМПОЗИУМОВ И КОНГРЕССОВ 2013



28-30 Сочи, гостиница
июня 2013 «Рэдиссон Лазурная»

Организатор: Общество онкологов-химиотерапевтов
Информация и регистрация на сайте www.rosconcoweb.ru

RUSSCO
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Начало на стр. 1
«СТРАТЕГИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ...»

вергшихся расширенным операциям, в сравнении с классической мастэктомией по Холстеду. После всестороннего анализа результатов этих клинических испытаний возобладала тенденция к разработке сохранных и сберегающих операций. Сам поиск оптимальных методов лечения (прежде всего хирургического) шел по двум главным направлениям. Первое и более раннее направление заключалось в оценке значения иссечения той или иной группы региональных лимфатических узлов для отдаленных результатов и прогноза РМЖ. Благодаря маммографическому скринингу резко возрастает число больных с непораженными метастазами лимфоузлами, у которых «классическое» удаление всех уровней лимфоузлов является избыточной калечащей процедурой. В этих условиях и сформировалась методология биопсии сигнальных (sentinel) лимфатических узлов. Сигнальным считается первый лимфатический узел, куда попадают опухолевые клетки из зоны лимфооттока.

Последние результаты клинических испытаний, в том числе и при участии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова подтвердили безопасность отказа от полной подмышечной диссекции не только у больных с негативными сигнальными лимфоузлами, но также у больных с клинически негативными, но с морфологически подтвержденными микрометастазами одном или двух сигнальных лимфатических узлах.

Сейчас во всем мире вообще наблюдается тенденция к сокращению объема хирургического вмешательства без потери эффективности, что совпадает с ранее предлагавшимися подходами к органосохраняющему лечению. Точно также, недавние исследования лучевой терапии продемонстрировали безопасность и эффективность сокращенных схем, а также проведении «парциального» облучения молочной железы после органосохраняющих операций.

Дальнейшее повышение показателей выживаемости больных РМЖ и, главное, снижение смертности населения от этого заболевания связывается с широким внедрением адьювантной и неадьювантной системной терапии. Практиковавшийся еще 5 лет назад принцип

одинакового (стандартного) подхода к планированию лечения с обязательным назначением цитотоксической химиотерапии практически всем больным с опухолями T2 и более, или наличием региональных метастазов (N+) считается более приемлемым.

Сейчас уже нельзя считать рак молочной железы единобразным заболеванием. Биологические подтипы РМЖ могут быть надежно определены при генетическом тестировании или иммуногистохимическим методом, приближающимся по точности к генетической классификации. Эти биологические подтипы РМЖ характеризуются различными эпидемиологическими факторами риска, отличаются «естественной историей» (клиническим течением) и различным ответом на системную и локальную терапию. Эти отличия означают, что клиницисты, осуществляющие лечение РМЖ, должны учитывать различные подтипы, оценивая должным образом принадлежность опухоли к конкретному подтипу.

Анализ рисунков генной экспрессии позволил идентифицировать несколько фундаментально отличающихся подтипов рака молочной железы. Поскольку технологически не всегда осуществимо получение информации о генной экспрессии, Cheang (6) предложил упрощенную гистохимическую классификацию, адаптированную как «полезная альтернатива» генной классификации. Подтипы РМЖ, определяемые по клинопатоморфологическим критериям похожи, но не тождественны молекулярно-генетическим подтипам, и скорее представляют временно «подходящее приближение» к биологическому оригиналу.

Доказано, что определение подтипов РМЖ эффективно в индивидуальном прогнозировании заболевания. В настоящее время отсутствуют данные клинических испытаний III фазы о их роли как предсказывающего инструмента пользы химиотерапии. Оценки генной экспрессии (gene expression arrays) воспроизводимы и могут быть выражены количественно, но их стоимость ограничивает широкое применение. Получение приблизительных результатов близких к оценке генной экспрессии в настоящее время возможно, используя фиксированный в парафине матери-

ал опухоли. Одобренные клинопатоморфологические критерии рассматриваются как подходящая, хотя и времененная альтернатива «формальному» субтипованию.

В настоящее время имеется в распоряжении несколько тестов мультигенной оценки для определения прогноза. Они могут свидетельствовать о таком благоприятном прогнозе, что и доктор и пациент отказываются от химиотерапии. Подавляющее большинство экспертов Сан-Галлена (где раз в два года принимаются мировые стандарты терапии РМЖ) согласно, что 21 – генная «сигнатура» (ONCOTYPE DX®) может использоваться как в прогнозировании так и для предсказания чувствительности к химиотерапии у гормоночувствительной когорты больных, когда остается неопределенность при оценке другими тестами. Эксперты согласны также с тем, что «люминальный А» подтип является наименее чувствительным к химиотерапии и нет предпочтительной схемы или режимов химиотерапии, которые бы подходили для лечения «люминального А» РМЖ (табл.1). При «люминальном В» РМЖ как антрациклины, так и таксаны должны включаться в химиотерапевтические режимы. В то же время эксперты Сан-Галлена не смогли определить какой-то предпочтительный режим химиотерапии для «HER2 позитивного» заболевания, хотя все же большинство снова одобрили включение в схемы антрациклинов и таксанов. При «трижды негативном» заболевании (обычно дуктальным типа) эксперты снова поддержали включение антрациклинов и таксанов и алкилирующих агентов (обычно циклофосфамида), но не поддерживали рутинное использование цисплатины или карбоплатины. Чуть более половины экспертов согласны, что режимы химиотерапии «большой плотности» (dose – dense) целесообразны у таких больных.

Большинство экспертов Сан-Галлена 2011 считают, что неадьювантная цитотоксическая терапия является важным методом для возможного выполнения органосохраняющих операций. Отмечает также улучшение прогностической информации, ассоциирующейся с патоморфологическим полным регрессом в ответ на такую терапию, особенно у больных с «HER2» – позитивным РМЖ и «трижды нега-

тивным (дуктальным)» РМЖ.

Исследование NOAH при участии НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова и онкологических центров Италии и Германии показало явное (в два раза) увеличение частоты полных патоморфологических ответов и улучшение показателей безрецидивной выживаемости при включении в неадьювантное лечение трастузумаба у больных с HER2-позитивных заболеваниях (8).

Популяция больных «Трижды негативным РМЖ» включает случаи чувствительные к ДНК-повреждающим агентам – таким как цисплатин. Неадьювантные исследования, включающие применение цисплатина, показали частоту (p CR) полных морфологических регрессов от 22% до 44%. В то же время в 10 из 12 случаев с мутацией BRCA1 достигнут полный морфологический ответ (pCR) при использовании одного цисплатина (5). Ясно, что выбор неадьювантной химиотерапии должен проводиться на таких же базисных критериях, что и выбор послеоперационного (адьювантного) лечения.

Эксперты поддерживают «внедрение» анти- HER препаратов в неадьювантную терапию больных с HER2-позитивным заболеванием, но не поддерживает двойную анти - HER2 таргетную терапию в настоящее время. Панель экспертов не поддерживает назначение цитотоксической неадьювантной терапии при опухолях с низкой пролиферацией клеток или при высоком эндокриночувствительных опухолях.

Большинство экспертов Сан-Галлена 2011 почти единогласно поддерживают применение эндокринотерапии у постменопаузальных женщин с высоким эндокриночувствительным заболеванием, обоснованное в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (3, 10, 11). Считается, что такое лечение должно продолжаться до максимального ответа или как минимум 4-8 месяцев.

Заключение.

Недостаточный охват населения маммографическим скринингом определяет все еще высокий удельный вес больных РМЖ III-IV стадии (до 45%). Основным методом лечения РМЖ остается хирургическое вмешательство. Объем хирургических операций сокращается до органосохраняющего лечения, включая ограниченное удаление клинически негативных подмышечных лимфоузлов (биопсия сигнальных лимфоузлов). Увеличение выживаемости и снижение смертности населения от рака молочной железы связывается не только с широкомасштабным внедрением маммографического скрининга, но и адекватным использованием системных видов терапии. Доказанное с помощью молекулярно-генетического анализа и иммуногистохимического исследования патогенетическое разнообразие РМЖ позволяет индивидуализировать назначение наиболее эффективных видов лечения.

Определение подтипов РМЖ в значительной степени облегчает определение показаний к терапии, так как подтипы сами по себе включают многие факторы риска и

предсказывающие признаки. В соответствии с ними показана одна эндокринотерапия у больных с «люминальным А» РМЖ, химио-эндокринотерапия у больных с «люминальным В» РМЖ, добавление анти HER2 – терапии при наличии экспрессии HER2 и назначение химиотерапии всем больным с «трижды негативным» инвазивным протоковым РМЖ.

Литература

- Захарова Н.А., Семиглазов В.Ф., Daffy S.W. Скрининг рака молочной железы, проблемы и решения.- М.- ГЭОТАР-Медиа,2011.-176c.
- Мерабишвили В.М. Выявление онкологических больных. СПб, Из-во «Коста», 2006, 440c.
- Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашиян Г.А. Эндокринотерапия раннего рака молочной железы. Руководство. М., «МЕДпресс-информ».-2011 - 96 с.
- Семиглазова В.Ф., Семиглазов В.В., Манихас А.Г Рак молочной железы. Химиотерапия и таргетная терапия.-М.- Медпресс-информ, 2012- 360 с.
- Byrski T, Gronwald J, Huzarski T et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. //J Clin Oncol.- 2010. - Vol. 28.-P. 375-379.
- Cheang MC, Chia SK, Voduc D et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. //J Natl Cancer Inst.-2009. - Vol.101.-P. 736-750.
- Fisher B, Constantino J, Wickerham D et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the NSABP-B1 study. J. Natl. Cancer Inst.-1998.-vol.90.-p.1371-1388.
- Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. // Lancet.- 2010. - Vol. 375.-P. 377- 384.
- Mc Cormack V, Boffetta P. Today's lifestyles, tomorrow's cancers: trends in lifestyles risk factors for cancer in low- and middle-income countries. Ann of oncology. 2011. - vol.22.-p2340-2357.
- Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Ivanov V. et al. The relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy vs chemotherapy in postmenopausal women with ER-positive breast cancer // J. Clin. Oncol. - 2004. - Vol. 22. - P. 519.
- Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G. et al. Randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor positive breast cancer // Cancer. - 2007. - Vol. 110. - P. 244 - 254.
- Veronesi U, Saccozzi R, Del VM et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast.// N Engl J Med.- 1981. - Vol. 305.-P.6-11.
- Veronesi U, Orecchia R, Luini A et al. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons. // Breast Cancer Res Treat.- 2010. - Vol.124.-P. 141-151

Таблица 1. Системное лечение, рекомендованное для различных подтипов РМЖ (St.Gallen,2011).

| Подтип | Тип терапии |
|--------------------------------------|---|
| «Люминальный А» | Одна эндокринотерапия |
| «Люминальный В (HER-2 – негативный)» | Эндокринотерапия +/- цитотоксическая терапия |
| «Люминальный В (HER-2 – позитивный)» | Цитотоксическая терапия + анти HER-2 терапия + эндокринотерапия |
| HER-2 –позитивный (не люминальный) | Цитотоксическая терапия + анти HER-2 терапия |
| Трижды негативный (дуктальный) | Цитотоксическая химиотерапия |
| Особые гистологические типы * | Эндокринотерапия |
| A. Эндокриночувствительные | Эндокринотерапия |
| B. Эндокринонечувствительные | Цитотоксическая химиотерапия |
| B. Эндокринонечувствительные | Цитотоксическая химиотерапия |

* - Особые гистологические типы: Эндокрино-чувствительные (крибриформная, тубулярная и слизистая); эндокрино-нечувствительные (апокриновая, железистокистозная и метапластическая карциномы).

АНТИАНГИОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ТРОЙНЫМ НЕГАТИВНЫМ ФЕНОТИПОМ



Л.Г. ЖУКОВА
Российский онкологический научный центр
им. Н.Н. Блохина РАМН,
Москва

Терапия рака молочной железы с тройным негативным фенотипом является трудной клинической задачей. С одной стороны, высокая пролиферативная активность опухоли, характерная для этой категории больных, обуславливает относительно высокую чувствительность к химиотерапии, с другой стороны - агрессивное течение с быстрой диссеминацией процесса и высокую смертность. До настоящего времени химиотерапия остается основным методом лечения больных раком молочной железы с тройным негативным фенотипом. Однако результаты ее применения неудовлетворительны, и существует острая потребность в поиске новых терапевтических мишений, воздействие на которые могло бы увеличить эффективность лечения этой прогностически крайне неблагоприятной подгруппы больных. Антиangiогенная терапия позволяет несколько улучшить результаты лечения, однако до сих пор мы не имеем ни одного маркера, позволяющего предсказывать эффективность антиangiогенных препаратов. В связи с этим в настоящее время усилия исследователей должны быть направлены на поиск предсказательных факторов, позволяющих выявлять больных с чувствительными к антиangiогенным препаратам опухолями.

Рак молочной железы с тройным негативным фенотипом (ТН РМЖ) составляет 10-24% всех случаев РМЖ, характеризуется отсутствием

в опухоли рецепторов к эстрогенам (РЭ), прогестерону (РП) и, одновременно, отсутствием гиперэкспрессии HER-2.

Анализ экспрессии генов показывает, что молекулярный портрет ТН РМЖ значительно пересекается с базально-подобным раком (степень конкордантности составляет 70-90%) [1, 2]. Так же как базально-подобный «генетический» вариант, ТН РМЖ весьма часто ассоциирован с мутацией генов BRCA: встречаемость этих мутаций при ТН РМЖ составляет от 16 до 42% по различным источникам [3, 4].

Однако важно понимать, что нельзя полностью отождествлять базально-подобный рак, рак с тройным негативным фенотипом и BRCA1 ассоциированный рак молочной железы [5, 6, 7, 8] – не все базально-подобные опухоли имеют ТН фенотип, и не весь ТН РМЖ – базально-подобный, а некоторые опухоли, ассоциированные с BRCA мутациями, могут относиться ко всем другим генетическим или «иммуногистохимическим» подтипам:

- среди базально-подобных опухолей до 15-45% имеют экспрессию РЭ и/или РП и до 14% – гиперэкспрессию HER-2+ (базально-подобные, но не ТН РМЖ);
- 16-44% ТН опухолей не имеют экспрессии ни одного базально-гого маркера (ТН, но не базально-подобный РМЖ);
- 71-91% ТН опухолей имеют экспрессию хотя бы одного базального маркера и только 44% – экспрессию всех базальных маркеров (цитокератины, EGFR, c-kit, виментин);
- 90% наследственного (с герминальными мутациями BRCA1) рака молочной железы имеют ТН фенотип, в то время как при спорадических мутациях BRCA1 не более 40% больных имеют ТН фенотип.

К иммуногистохимически определяемым характеристикам ТН РМЖ, помимо низкого уровня или отсутствия экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER-2, следует отнести частую встречаемость гиперэкспрессии «базальных» маркеров (цитокератины СК 5/6, СК 14, СК 17, виментин), EGFR (рецептор эпидермального фактора роста), c-kit. Кроме того, при ТН РМЖ имеется высокая частота мутаций p53, определяющих в

том числе и геномную нестабильность опухоли. Было установлено, что от экспрессии базальных маркеров напрямую зависит и частота местных рецидивов, и выживаемость больных с ТН РМЖ [9, 10] (рисунок 1), т.е. наличие иммуногистохимических признаков истинного базально-клеточного генетического подтипа свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

Принимая во внимание, что ТН РМЖ объединяет в себе всех больных, опухоли которых не имеют экспрессии РЭ РП и HER-2+, очевидно, насколько может быть гетерогенной эта подгруппа. Так, исследователями из Vanderbilt-Ingram Cancer Center, на основании профиля генной экспрессии среди опухолей с тройным негативным фенотипом стали выделять уже как минимум 6 подтипов, обладающих различным клиническим течением и чувствительностью к доступной в настоящее время терапии: 2 варианта базально-подобного рака (BL1 и BL2), иммуномодулирующий, мезенхимальный, мезенхимальный стволово-подобный и с экспрессией рецепторов андрогенов [11]. Другими авторами предлагается подразделение РМЖ с тройным негативным фенотипом на следующие подтипы: «claudin-low» подтип РЭ-, РП, HER-2-, ESR1-, claudin-3/4/7, E-cadherin, саркоматоидный (экспрессия src), люминальный (экспрессия рецепторов андрогенов) [12]. Предполагается, что в зависимости экспрессии определенных генов или отсутствия таковой удастся выделить ключевые механизмы прогрессии этих подтипов опухолей и, следовательно, может появиться возможность дополнительного (помимо химиотерапии) и уже таргетного воздействия.

ТН РМЖ чаще встречается у женщин в возрасте до 50 лет, африканской и испанской этнической группы. Так, по результатам исследования Lund, частота ТН РМЖ среди европейских женщин составила 13,6%, в то время как среди афроамериканской группы – 33,8% [13]. К факторам риска развития трижды негативного рака молочной железы относится низкий показатель грудного вскармливания, многодетность, избыточный вес и наличие метаболического синдрома (повышенный уровень глюкозы и триглицеридов, низкий уровень липопротеинов вы-

сокой плотности) [14, 15, 16].

Хорошо известно, что прогноз болезни определяется не только ИГХ характеристиками, но и морфологическим вариантом болезни. Так инфильтративные, метапластические раки и рак с нейроэндокринной дифференцировкой 2-3 степени злокачественности имеют значительно худший прогноз, по сравнению с другими вариантами рака молочной железы с ТН фенотипом (хотя, скорее всего, в основе этого и лежит различный профиль экспрессии генов в этих гистологических подгруппах).

Наиболее часто встречающимся вариантом морфологического строения опухоли при ТН РМЖ является инфильтративный протоковый рак высокой степени злокачественности. ТН РМЖ характеризуется, с одной стороны, большими средними размерами первичной опухоли по сравнению с другими подтипами РМЖ. Однако, с другой стороны, при ТН РМЖ реже встречается метастатическое поражение лимфоузлов даже при значительном размере первичной опухоли - по сравнению с другими подтипами при ТН РМЖ корреляция между размерами первичной опухоли и выживаемостью выражена наименее слабо [17].

ТН РМЖ отличается от других подтипов РМЖ гораздо более агрессивным течением (раннее и преимущественно висцеральное метастазирование) и неблагоприятным прогнозом. До внедрения в клиническую практику антиHER-2 терапии схожие характеристики имел и HER-2+ РМЖ, однако в настоящий момент появление трастузумаба и других препаратов из этой группы значительно изменило прогноз и само течение HER-2+ РМЖ.

Скорее всего, наихудшие (в настоящее время) результаты лечения ТН РМЖ связаны с двумя основными причинами – биологическими особенностями ТН опухолей и отсутствием дополнительных (кроме химиотерапии) методов ее лечения. Для ТН РМЖ характерно активное висцеральное метастазирование, грозящее быстрым ухудшением и смертью пациентки за короткий срок, в то время как характеристики для других подтипов (например, люминального РМЖ) метастазы в кости даже без лечения могут долго не приводить к смерти больной. Наиболее частой локали-

зацией метастазирования при ТН РМЖ являются легкие (у 40% больных, по сравнению с 20% для других подтипов РМЖ) и головной мозг (30% при ТН по сравнению с 10% для других подтипов). Частота метастазирования в печень сопоставима для ТН и неТН подгрупп и составляет 20% и 30%, соответственно. Еще одной характерной клинической особенностью метастазирования ТН РМЖ является более редкое метастазирование в кости (20% по сравнению с 40% при других подтипах), однако при ТН РМЖ метастазы в кости чаще сочетаются с поражением костного мозга [18, 19].

Однако в отличие от других подтипов ТН РМЖ на ранних стадиях может оказаться истинно излечимым заболеванием, при котором адьювантная терапия не просто отдалает рецидив, а действительно уничтожает все опухолевые клетки в организме некоторых пациенток. Так, при люминальном подтипе, хотя и характеризующемся более благоприятным течением даже на этапе распространенной болезни, после проведения радикального лечения и адьювантной терапии рецидивы случаются и спустя 2-10 (иногда, спустя 20 и более) лет, после завершения лечения. При раннем ТН РМЖ ситуация значительно отличается: в первые 3-5 лет после завершения лечения риск прогрессирования несопоставимо выше, чем в других подгруппах. Однако в последующем (спустя 7-8 лет после завершения терапии) риск возврата болезни при ТН РМЖ резко снижается, а после 7-8 лет кривая выживаемости выходит на плато – рецидивы болезни прекращаются [20], рисунок 2.

Как и при любом другом подтипе, метастатический ТН РМЖ неизлечим. Однако, при люминальном типе РМЖ, например, метастатическая болезнь может течь годами, успешно контролируясь доступными на настоящий момент видами терапии (эндокринотерапия, химиотерапия). Прогноз же больных метастатическим ТН РМЖ крайне неблагоприятен: медиана общей выживаемости при данном подтипе немногим превышает 20 месяцев, при чем медиана выживаемости больных с первично метастатическим ТН РМЖ составляет чуть более 2 лет, а вот у пациенток, ранее получавших терапию по поводу локализованного заболевания, медиана выживаемости составляет лишь около 18 месяцев.

К сожалению, доказательная информация об оптимальных режимах химиотерапии при ТН РМЖ практически отсутствует. В то время, когда большинство базовых режимов лечения метастатического РМЖ проходили клиническое тестирование, такая подгруппа как ТН РМЖ отдельно не выделялась. Тем не менее, основываясь на результатах ретроспективных анализов уже проведенных исследований и ряде проспективных работ, можно говорить, что наилучшие результаты были получены при использовании препаратов платины, а так-

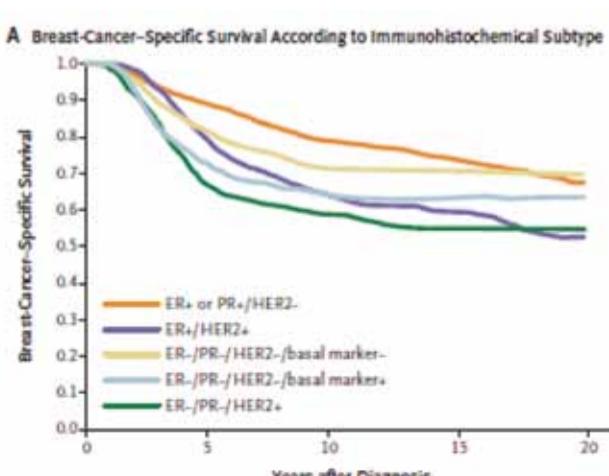


Рисунок 1 Выживаемость больных раком молочной железы в зависимости от молекулярно-генетических характеристик (из обзорной статьи William D. Foulkes. N Engl J Med 2010; 363:1938-48).

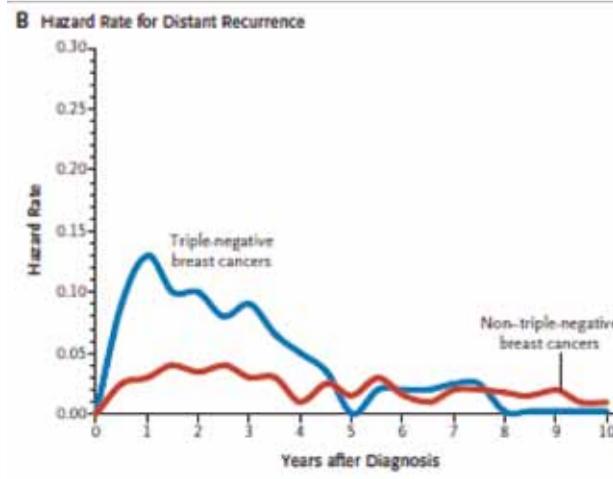


Рисунок 2 Выживаемость больных раком молочной железы в зависимости от молекулярно-генетических характеристик (William D. Foulkes. N Engl J Med 2010; 363:1938-48).

же интенсифицированных режимов [21], включающих антрациклины [22, 23] и таксаны. Обнадеживающие результаты были получены и при использовании иксабепилонов [24, 25]. В целом же набор цитостатиков и режимов, которые могут использоваться при ТН РМЖ, аналогичен такому при РМЖ в целом. Однозначных данных о преимуществах какого-либо препарата или режима при метастатическом ТН РМЖ на настоящий момент нет. Основное внимание исследователей в последние годы было привлечено к поиску новых мишеньей для таргетной терапии ТН РМЖ. Однако, к сожалению, до сих пор это направление нельзя назвать успешным.

Один из подходов в лечении РМЖ предусматривает воздействие не на опухолевые клетки, а на процесс новообразования сосудов в опухоли - ангиогенез. До настоящего времени для лечения РМЖ зарегистрирован лишь один препарат с подобным механизмом действия – бевацизумаб. Бевацизумаб является рекомбинантным моноклональным антителом, прямым ингибитором активности VEGF (сосудистого эндотелиального ростового фактора), препятствуя связыванию VEGF с рецепторами VEGFR-1 (Flt-1) и VEGFR-2 (Flk-1/KDR).

В 2008 г. бевацизумаб (Авастин) в комбинации с паклитакселом был одобрен к применению в I линии лечения HER-2 негативного метастатического рака молочной железы. Регистрация препарата в США [26], Европе [27] и России была проведена на основании результатов исследования E2100 [28], продемонстрировавшем статистически достоверное увеличение медианы времени до прогрессирования (11,3 мес против 5,8 мес, HR=0,42; p<0,001) и значимое увеличение общей эффективности (50% против 22%, p<0,0001) у больных, получавших комбинацию бевацизумаба с паклитакселом по сравнению с монотерапией паклитакселом. Одногодичная выживаемость также была статистически достоверно выше в группе комбинированного лечения (81,4% против 74%, p=0,017). Статистически достоверных различий в общей выживаемости отмечено не было (26,5 мес против 24,8 мес, HR=0,87; p=0,14). (см. таблицу 1)

Эффективность бевацизумаба в комбинации с химиотерапией в I линии лечения HER-2 негативно-

го метастатического РМЖ в отношении непосредственной эффективности и времени до прогрессирования болезни была подтверждена результатами еще 2 рандомизированных исследований (AVADO и RIBBON-1), а также результатами исследования ATHENA, подтвердившим безопасность применения бевацизумаба с таксан-содержащей химиотерапией.

В исследовании AVADO, помимо сравнительного изучения эффективности и переносимости двух различных дозовых режимов бевацизумаба в комбинации с доцетакселом по сравнению с монотерапией доцетакселом в качестве I линии лечения метастатического или рецидивирующего HER-2 негативного рака молочной железы, было изучено значение продолжение использования бевацизумаба как в качестве поддерживающей терапии (после прекращения химиотерапии), так и в комбинации с другими режимами химиотерапии после прогрессирования болезни [29].

Как и в исследовании E2100 комбинация бевацизумаба с доцетакселом позволила статистически достоверно увеличить частоту достижения объективного ответа, причем следует отметить, что эффект был выше у больных, получивших более высокую дозу бевацизумаба. Выживаемость без прогрессирования была статистически значимо выше в обеих группах, включавших бевацизумаб, по сравнению с монотерапией доцетакселом, причем выживаемость у больных, получавших бевацизумаб в дозе 15 мг/кг, была лучше, чем у больных группы бевацизумаб 7,5 мг/кг. Одногодичная выживаемость по группам

составила: 76% в группе Доцетаксел + плацебо, 81% при комбинации Доцетаксела и Бевацизумаба в дозе 7,5 мг/кг и 84% - при дозе Бевацизумаба 15 мг/кг. Общая выживаемость во всех трех группах не различалась и составила около 31 месяца (см. таблицу 1).

При интерпретации этих результатов следует принимать во внимание то, что в исследовании AVADO после прогрессирования болезни допускалось назначение бевацизумаба больным, исходно рандомизированным в группу монотерапии доцетакселом, а также продолжение применения бевацизумаба в качестве поддреживающего лечения или с другим режимом химиотерапии в случае прогрессирования. Так, при анализе времени до прогрессирования после завершения терапии Доцетакселом в рамках исследования AVADO [30], медиана времени до прогрессирования оказалась достоверно выше у больных, рандомизированных исходно в группы комбинации доцетаксела с бевацизумабом: 2,6 месяцев у больных, получавших доцетаксел + плацебо; 4,2 месяца – в группе бевацизумаб 7,5 мг/кг и 4,4 месяца – в группе бевацизумаб 15 мг/кг. Более того, при оценке времени до прогрессирования у 469 больных из включенных в исследование AVADO, которые после завершения терапии доцетакселом получили, как минимум, еще одну дозу бевацизумаб/плацебо, оказалось, что у больных, получавших бевацизумаб в дозе 15 мг/кг – оно составило 5,9 месяцев, 7,5 мг/кг – 5,3 месяцев, а у больных, получавших после завершения доцетаксела плацебо – 4,3 месяца.

Результаты исследования AVADO

подтвердили, что для терапии рака молочной железы оптимальной является доза бевацизумаба, эквивалентная 5 мг/кг в неделю, т.е. либо 10 мг/кг каждые 2 недели (зарегистрированный режим для США, Европы и России), либо 15 мг/кг каждые 3 недели (зарегистрированный режим для Европы и России).

Третьим рандомизированным исследованием по изучению эффективности и безопасности бевацизумаба в комбинации с различными режимами химиотерапии в I линии лечения HER-2 негативного метастатического рака молочной железы является исследование RIBBON-1. В этом исследовании [31] после рандомизации пациенты в соотношении 2:1 включались в две лечебные группы: 1) химиотерапия + бевацизумаб (15 мг/кг день 1, каждые 3 недели), или 2) химиотерапия + плацебо. В качестве химиотерапии использовались стандартные режимы на основе таксанов (доцетаксел или паклитаксел), антрациклинов (FEC, FAC, AC, EC) и капецитабина. Режим химиотерапии выбирался исследователями произвольно. Как и в исследовании AVADO после прогрессирования болезни пациенты могли продолжить или начать терапию бевацизумабом в открытой фазе исследования совместно с химиотерапией второй линии.

И в этом исследовании было продемонстрировано значимое увеличение частоты достижения объективного ответа и увеличение медианы времени до прогрессирования у больных, получавших комбинацию бевацизумаба с химиотерапией, причем независимо от ее режима (см. таблицу 2). Медиана времени до прогрессирования в группах

больных, получавших химиотерапию на основе таксанов/антрациклинов + бевацизумаб, составила 9,2 и 8,0 мес., соответственно (p<0,001), и у больных, получавших капецитабин + бевацизумаб – 8,6 и 5,7 мес., соответственно (p<0,001). Статистически достоверных различий в общей выживаемости отмечено не было, в тоже время 1-годичная выживаемость у больных, получавших бевацизумаб в комбинации с капецитабином, была значимо выше по сравнению с группой монотерапии капецитабином: 81% и 74%, соответственно (p=0,076). Результаты этого исследования послужили основанием для регистрации в июне 2011 года в Европейском Союзе еще одного показания для использования бевацизумаба – в комбинации с капецитабином в I линии лечения больных HER-2 негативным метастатическим раком молочной железы.

Безопасность и эффективность бевацизумаба в комбинации с таксан-содержащими режимами химиотерапии в I линии лечения HER-2 негативного метастатического рака была подтверждена еще в одном нерандомизированном исследовании – ATHENA. В исследование было включено 2027 пациентки, которые получили различные таксан-содержащие режимы в комбинации с бевацизумабом в дозе эквивалентной 5 мг/кг в неделю. По результатам этого исследования, единственного максимально приближенного к условиям реальной клинической практики, медиана времени до прогрессирования у больных, получавших комбинацию бевацизумаба с химиотерапией, причем независимо от ее режима, составила 9,5 месяцев, причем профиль безопасности бевацизумаба соответствовал таковому в ранее проведенных рандомизированных исследованиях E2100 и AVADO. Важным наблюдением в этом исследовании оказалось безопасность применения бевацизумаба при метастазах в ЦНС. Во время исследования у 3,9% включенных больных были выявлены метастазы в ЦНС, при этом ни одного случая кровоизлияния в ЦНС отмечено не было.

Таким образом, к настоящему времени эффективность и безопасность комбинаций различных режимов химиотерапии с бевацизумабом в качестве первой линии лечения метастатического HER-2 негативного рака молочной железы была оценена в трех больших рандомизированных исследованиях: E2100, AVADO и RIBBON-1. Во всех трех исследованиях бевацизумаб (в комбинации с таксан-, антрациклинов- и капецитабин-содержащими режимами) показал возможность улучшения выживаемости без прогрессирования (первая цель исследований). Несмотря на то, что дизайном этих исследований не было предусмотрено выявление выигрыша в общей выживаемости, она была заявлена в качестве вторичной цели. Для оценки влияния бевацизумаба на этот показатель был проведен метаанализ [32], включивший данные 2447 пациенток (1439 – бевацизумаб + химиотерапия и 1008 – химиотерапия), участвовавших в этих исследованиях (из исследования AVADO в метаанализ не была включена группа больных, получавших бевацизумаб в дозе 7,5 мг/кг).

Характеристики пациенток были хорошо сбалансированы между группами (см. таблицу 2).

Таблица 2
Характеристика больных, включенных в метаанализ.

| Характеристика | Группы сравнения | |
|---------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| | Химиотерапия + бевацизумаб (n=1439) | Химиотерапия (n=1008) |
| Средний возраст, годы | 56 | 55 |
| Больных с РЭ-/РП-/HER-2-, % | 25 | 26 |
| Безрецидивный интервал < 24 мес, % | 37 | 39 |
| Предшествующее адьювантное лечение, % | | |
| таксаны | 24 | 22 |
| антрациклины | 48 | 52 |
| Висцеральные метастазы, % | 69 | 71 |
| >3 зон метастазирования, % | 41 | 38 |

Таблица 1
Результаты рандомизированных исследований с включением бевацизумаба в I линии лечения HER-2 негативного метастатического рака молочной железы.

| Исследование | Общий ответ | | Время до прогрессирования | | | Общая выживаемость, мес | 1-годичная выживаемость, % |
|------------------|-------------|--------|---------------------------|------|--------|-------------------------|----------------------------|
| | % | p | медиана, мес | HR | p | | |
| E2100 | 22 | <0,001 | | | | | |
| П | 50 | | 5,8 | 0,42 | | 24,8 | 74 |
| П + Бев | | | 11,3 | | | 26,5 | 81,4 |
| AVADO | 46 | 0,0739 | 8,1 | 0,8 | 0,045 | 31,9 | 76 |
| Д | 55 | | 9,0 | | | 30,8 | 81 |
| Д + Бев 7,5мг/кг | | | 10,0 | 0,67 | 0,0002 | 30,2 | 84 |
| Д + Бев 15мг/кг | 64 | 0,0003 | | | | | |
| RIBBON-1 | 38 | 0,0054 | 8,0 | 0,64 | <0,001 | 23,8 | 83 |
| T/A | 51 | | 9,2 | | | 25,2 | 81 |
| T/A + Бев | | | | | | | |
| K | 24 | 0,0097 | 5,7 | 0,69 | <0,001 | 21,2 | 74 |
| K + Бев | 35 | | 8,6 | | | 29,0 | 81 |

П – паклитаксел, Бев – бевацизумаб, Д – доцетаксел, Т/А – таксаны/антрациклины, К – капецитабин.

Продолжение на стр. 6

Начало на стр. 4
«Антиangiогенная терапия при раке молочной железы ...»

Медиана длительности наблюдения за больными составляла 29 месяцев для исследования AVADO, 23-26 месяцев – для RIBBON-1 и 36 месяцев для исследования E2100. Как и в каждом исследовании, и при метаанализе было показано, что добавление бевацизумаба к химиотерапии первой линии приводит к увеличению медианы выживаемости без прогрессирования (по сравнению с только химиотерапией) с 6,7 до 9,2 месяца ($p<0,0001$). Однако медиана общей выживаемости больных, получавших и не получавших бевацизумаб, оказалась сопоставимой и при обобщенном анализе данных (26,7 против 26,4 месяцев соответственно, $p=0,56$). В то же время однолетняя общая выживаемость была статистически значимо выше в группе больных, получавших бевацизумаб – 81,6% против 76,5% в группе контроля, $p=0,003$ (см. таблицу 3).

Результаты были сопоставимы в

фазы E2100, AVADO, RIBBON-1 и AVF2119g, применение бевацизумаба позволяет увеличивать непосредственную эффективность химиотерапии HER-2 негативного метастатического рака молочной железы не только в I линии лечения, но и у сильно предлеченных больных. Однако увеличение времени до прогрессирования было продемонстрировано только при его использовании в I линии лечения. С целью определения эффективности бевацизумаба в комбинации с химиотерапией во II линии терапии метастатического РМЖ было иницировано исследование RIBBON-2 (двойное слепое плацебо контролируемое исследование III фазы) [33]. В исследование было включено 684 больные с HER-2 негативным метастатическим или рецидивирующими раком молочной железы, которые по поводу распространенной болезни получили только одну линию химиотерапии без включения антиangiогенных препаратов. После рандомизации пациенты в соотношении 2:1 включались в две лечебные группы: 1) химиотерапия +

тивность и переносимость – вторичными.

По результатам этого исследования, добавление бевацизумаба ко II линии химиотерапии позволило значительно увеличить медиану времени до прогрессирования, причем независимо от режима терапии. Непосредственная эффективность, как и следовало ожидать, также была статистически достоверно выше у больных, получивших бевацизумаб. Однако различия в медиане общей выживаемости и 1-годичной выживаемости при анализе всех включенных больных оказались статистически недостоверными (см. таблицу 5).

Дополнительный под анализ ре-

зультатов, что эти больные характеризовались крайне неблагоприятной клинической картиной: более 3 зон метастазирования имелось у 32-48% больных, у 62-74% больных имелись висцеральные метастазы, прогрессирование в сроки менее 6 месяцев после I линии химиотерапии было зафиксировано у более трети больных (33-38%). Тем не менее, именно у больных ТН РМЖ различия во времени до прогрессирования и непосредственной эффективности оказались наиболее существенными (см. таблицу 6). Очень обнадеживающими выглядят и данные о медиане общей выживаемости у больных ТН РМЖ, получивших

фораций желудочно-кишечного тракта, артериальных и венозных тромбоэмбологических событий. В тоже время частота развития артериальной гипертензии, протеинурии, дисфункции левого желудочка и различных геморрагических осложнений была достоверно выше при использовании бевацизумаба, однако ни одно из этих осложнений не повышало рисков фатального исхода [35].

К сожалению, следует признать, что бевацизумаб, как и большинство других противоопухолевых препаратов, в настоящее время назначается эмпирически. При таком подходе препарат получают и больные, которые, безусловно, вы-

Таблица 5

Эффективность комбинации бевацизумаба с химиотерапией во II линии (все включенные больные).

| Цели | x/t + бевацизумаб | x/t + плацебо | P |
|--|-------------------|---------------|--------|
| Непосредственная эффективность, % | (n = 459) | (n = 225) | 0,0193 |
| Медиана времени до прогрессирования, мес | 39,5 | 29,6 | 0,0072 |
| 1-годичная выживаемость, % | 7,2 | 5,1 | |
| Медиана общей выживаемости, мес | 69,5 | 66,2 | 0,372 |

Таблица 3

Эффективность комбинации бевацизумаба с химиотерапией (все включенные больные).

| Результаты | Группы сравнения | |
|--|-------------------------------------|-----------------------|
| | Химиотерапия + бевацизумаб (n=1439) | Химиотерапия (n=1008) |
| Медиана времени до прогрессирования, мес HR (95% CI) | 9,2 0,64 (0,57-0,71) | 6,7 |
| Общая эффективность, % (при измеряемых проявлениях болезни) | 49 | 32 |
| Медиана общей выживаемости, мес HR (95% CI) | 26,7 0,97 (0,86-1,08) | 26,4 |
| 1-годичная выживаемость, % | 82 | 77 |

ключевых подгруппах метаанализа, выделенных в зависимости от известных прогностических факторов (возраст, рецепторный статус опухоли, количество областей метастатического поражения и т.д.).

Под анализ четырех исследований подтвердил, что эффективность применения комбинации бевацизумаба с химиотерапией I линии и у больных с ТН РМЖ оказалась значимо выше по сравнению с только химиотерапией (см. таблицу 4).

Как было показано в рандомизированных исследованиях III

бевацизумаб (15 мг/кг каждые 3 недели или 10 мг/кг каждые 2 недели), или 2) химиотерапия + плацебо. В качестве химиотерапии использовались следующие варианты: таксаны (доцетаксел, паклитаксел или nab-паклитаксел), гемцитабин, винорельбин, капецитабин. Режим химиотерапии, как и режим использования бевацизумаба выбирался исследователями произвольно. Первичной целью данного исследования являлась выживаемость без прогрессирования, а общая выживаемость, непосредственная эффек-

тивность и переносимость – вторичными.

По результатам этого исследования, добавление бевацизумаба ко II линии химиотерапии позволило значительно увеличить медиану времени до прогрессирования, причем независимо от режима терапии. Непосредственная эффективность, как и следовало ожидать, также была статистически достоверно выше у больных, получивших бевацизумаб. Однако различия в медиане общей выживаемости и 1-годичной выживаемости при анализе всех включенных больных оказались статистически недостоверными (см. таблицу 5).

По результатам последнего метаанализа уже 5 рандомизированных исследований (AVF2119g, E2100, AVADO, RIBBON-1, RIBBON-2, n=3784) по применению бевацизумаба у больных раком молочной железы, не было отмечено статистически достоверного увеличения частоты перво-

игрывающих от его назначения (таргетная популяция больных), и пациенты, опухоли которых к бевацизумабу не чувствительны. Выделение пациентов с чувствительными к терапии бевацизумабом опухолями могло бы значительно увеличить эффективность использования препарата, однако, к сожалению, известные нам до настоящего времени клинические и молекулярные характеристики, не позволяют прогнозировать эффективность (или неэффективность) бевацизумаба у конкретного больного (так как это, например, происходит при назначении гормональной терапии или трастузумба) [36].

Таблица 6
Эффективность комбинации бевацизумаба с химиотерапией во II линии (ТН больные).

| Цели | x/t + бевацизумаб (n = 112) | x/t + плацебо (n = 47) | P |
|--|-----------------------------|------------------------|--------|
| Непосредственная эффективность, % | 41 | 18 | 0,0078 |
| 1-годичная выживаемость, % | 63 | 50 | |
| Медиана времени до прогрессирования, мес | 6,0 | 2,7 | 0,0006 |
| Медиана общей выживаемости, мес | 17,9 | 12,6 | 0,0534 |

зультатов исследования показал, что наилучшие результаты были получены у когорты больных, опухоли которых были расценены как ТН РМЖ (n=159). Следует отме-

RIBBON-2, n=3784) по применению бевацизумаба у больных раком молочной железы, не было отмечено статистически достоверного увеличения частоты перво-

игрывающих от его назначения (таргетная популяция больных), и пациенты, опухоли которых к бевацизумабу не чувствительны. Выделение пациентов с чувствительными к терапии бевацизумабом опухолями могло бы значительно увеличить эффективность использования препарата, однако, к сожалению, известные нам до настоящего времени клинические и молекулярные характеристики, не позволяют прогнозировать эффективность (или неэффективность) бевацизумаба у конкретного больного (так как это, например, происходит при назначении гормональной терапии или трастузумба) [36].

Таблица 4

Время до прогрессирования у больных с ТН РМЖ.

| Исследование/рукав | Медиана времени до прогрессирования, мес |
|--|--|
| E2100 | |
| Паклитаксел (n=110) | 5,3 |
| Паклитаксел + Бевацизумаб (n=122) | 10,6 |
| AVADO | |
| Доцетаксел (n=52) | 6,1 |
| Доцетаксел + Бевацизумаб 15мг/кг (n=59) | 8,1 |
| RIBBON-1 | |
| Таксаны/антрациклины (n=46) | 6,2 |
| Таксаны/антрациклины + Бевацизумаб (n=96) | 6,5 |
| Капецитабин (n=50) | 4,2 |
| Капецитабин + Бевацизумаб (n=87) | 6,1 |
| ATHENA | |
| Таксан-содержащие режимы + Бевацизумаб (n=577) | 7,2 |

Таблица 7

Нежелательные явления 3 и более степени, отмеченные у более 2% больных, включенных в метаанализ

| Вид токсичности, >3 степени, % | Группы сравнения | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|
| | Химиотерапия + бевацизумаб (n=1679) | Химиотерапия (n=982) |
| Нейтропения | 10,0 | 7,1 |
| Фебрильная нейтропения | 6,5 | 3,5 |
| Сенсорная нейропатия | 9,5 | 8,5 |
| Гипертензия | 9,0 | 1,2 |
| Венозные тромбоэмболические события | 2,8 | 3,8 |
| Протеинурия | 2,3 | 0 |

безрецидивной, а по данным некоторых исследований, и общей выживаемости. Для больных ТН РМЖ различия в выживаемости между пациентами, достигшими и недостигшими pCR, наиболее существенны. Так, по данным Frasci с соавторами [37], 3-летняя выживаемость больных, достигших pCR, составляет 94%, что практически не отличается от таковой у больных с другими молекулярно-генетическим подтипами рака молочной железы (98%). А вот для больных ТН РМЖ, не достигших pCR, по сравнению с больными с другими подтипами рака молочной железы, эти различия уже более чем значимы: 68% и 88%, соответственно ($p=0,0001$). Это определяют необходимость поиска новых режимов для неоадьювантного лечения больных ТН РМЖ. Так было показано, что наилучшие результаты были получены при использовании интенсифицированных режимов с включением препаратов платины: цисплатин + эпиродицин + паклитаксел, еженедельно в течение 8 недель с поддержкой G-CSF позволил добиться pCR у 46% из 74 больных ТН РМЖ. Более того, 5-летняя безрецидивная выживаемость у больных, достигших pCR, составила 90%, по сравнению только с 56% у больных, не достигших pCR [38].

Обнадеживающими выглядят и результаты применения в неоадьювантном режиме бевацизумаба. На сегодняшний день мы располагаем результатами небольшого пилотного исследования ($n=51$), в котором в качестве неоадьювантного лечения больные ТН РМЖ получили 4 курса химиотерапии цисплатином 75 мг/м², каждые 3 недели + 3 введения бевацизумаба 15 мг/кг, каждые 3 недели [39]. Эффективность была оценена у 46 больных: pCR была достигнута у 17 из них (37%). Отдаленные результаты лечения в этом исследовании не приведены.

Аналогичными в отношении значимости введения бевацизумаба в неоадьювантный режим лечения больных ТН РМЖ выглядят и результаты поданализа рандомизированного исследования GBG44 (GEPARquinto): добавление бевацизумаба к 4 курсам эпиродицина 90 мг/м² + циклофосфан 600 мг/м², с последующим назначением еще 4 курсов доцетаксела 100 мг/м² ($n=339$), позволило добиться достижения pCR в 36,4% случаев, по сравнению с 27,8% у 345 больных, получивших только химиотерапию ($p=0,021$). Важно отметить, что статистически достоверные различия в отношении частоты достижения pCR были получены только у ТН РМЖ – 28% и 39%, соответственно. [40].

В то же время в исследовании NSABP B-40, различия в частоте достижения полной морфологической ремиссии у больных получивших бевацизумаб в неоадьювантном режиме и не получивших его были минимальными: 47% и 51%, соответственно [41, 42]. Изучение значения бевацизумаба в неоадъ-

вантном режиме продолжается в исследовании CALGB 40603 (NCT00861705).

Попытки улучшить результаты лечения больных раком молочной железы с тройным негативным фенотипом включают в себя не только отработку новых, преимущественно интенсифицированных режимов химиотерапии, но и изучение различных таргетных препаратов, прежде всего с антиангиогенной активностью.

Среди исследуемых мультикиназных ингибиторов, обладающих антиангиогенной активностью, только сорафениб продемонстрировал свою эффективность при РМЖ. Применение сорафениба в монотерапии для лечения метастатического РМЖ оказалось неудачным [43], однако в комбинации с капецитабином удалось добиться весьма приемлемых результатов: медиана времени до прогрессирования у 115 больных, получавших комбинацию сорафениба с капецитабином, составила 6,4 месяца по сравнению с 4,1 месяца у 114 больных группы монотерапии капецитабином. В связи с малым сроком наблюдения судить о влиянии комбинации на общую выживаемость в настоящее время не представляется возможным.

Большие надежды, особенно для больных с тройным негативным фенотипом, возлагались на другой мультикиназный ингибитор – сунитиниб. К сожалению, ни в монотерапии, ни в комбинации с капецитабином или доцетакселом не было показано преимуществ сунитиниба по сравнению с контрольной группой.

В фазе клинических исследований находится еще ряд препаратов из группы мультикиназных ингибиторов с антиангиогенной активностью: вандетаниб, дасатиниб, пазопаниб и акситиниб.

Таким образом, на настоящий момент, химиотерапии остается основным методом лечения больных раком молочной железы с тройным негативным фенотипом. Однако результаты ее применения неудовлетворительны в данной когорте больных, и существует острая потребность в поиске новых терапевтических мишней, воздействие на которые могло бы увеличить эффективность лечения и поднять ее хотя бы до уровня сопоставимого с современными результатами терапии РЭ+ и/или HER-2+ опухолей. Применение бевацизумаба у больных с ТН РМЖ показало способность увеличивать эффективность лечения, наиболее выраженный эффект был продемонстрирован при применении препарата во второй линии и в неоадьювантном лечении, что с нашей точки зрения, оправдывает его использование у данной prognostically неблагоприятной когорты больных. Однако очевидным является и то, что ТН РМЖ неоднороден по прогнозу и чувствительности к терапии, в том числе и антиангиогенной. Это обуславливает необходимость поиска маркеров

предсказания эффективности (неэффективности) ее применения у этих больных, что позволило бы использовать препараты более рационально и с большим выигрышем в целевой популяции больных.

Литература

1. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5367-5374.
2. Bertucci F, Finetti P, Cervera N et al. How basal are triple-negative breast cancers? *Int J Cancer* 2008; 123: 236-240.
3. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4282-4288.
4. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1082-1089.
5. Oakman C, Viale G, Di Leo A. Management of triple negative breast cancer. *Breast* 2010 Oct;19(5):312-21.
6. Carey L, Dees E, Sawyer et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clinical Cancer Research* 2007; vol. 13, no. 8, pp. 2329-2334.
7. Стенина М., Фролова М., Скрыпникова М. Базально-подобный (тройной негативный) рак молочной железы: молекулярные особенности, течение и возможные терапевтические подходы. *Врач* 2010; 3: 24-28.
8. Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol* 2011; 5: 5-23.
9. Prat A, Parker JS, Karginova O et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Research* 2010, 12:R68.
10. William D, Foulkes, Ian E. Smith, Jorge S. Reis-Filho Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1938-48.
11. Lehmann J, Bauer X, Chen et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.* 2011;121(7):2750-2767.
12. Maggie C.U. Cheang, David Voduc, Chris Bajdik et al. Basal-Like Breast Cancer Defined by Five Biomarkers Has Superior Prognostic Value than Triple-Negative Phenotype. *Clin Cancer Res* 2008;14:1368-1376.
13. Lund MJ, Butler EN, Hair BY, et al. Age/race differences in HER2 testing and in incidence rates for breast cancer triple subtypes: a population-based study and first report. *Cancer*. 116(11):2549-59, 2010.
14. Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *J Natl Cancer Inst.* 103(3):250-63, 2011.
15. Stark A, Kleer CG, Martin I, et al. African ancestry and higher prevalence of triple-negative breast cancer: findings from an international study. *Cancer*. 116(21):4926-32, 2010.
16. Gaudet MM, Press MF, Haile RW, et al. Risk factors by molecular subtypes of breast cancer across a population-based study of women 56 years or younger. *Breast Cancer Res Treat*. 130(2):587-97, 2011.
17. Foulkes WD, Grainge MJ, Rakha EA, Green AR, Ellis IO. Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. *Breast Cancer Res Treat* 2009;117:199-204.
18. Dent R, Hanna WM, Trudeau M, et al. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115(2):423-428.
19. Rodriguez-Pinilla SM, Sarrio D, Honrado E, et al. Prognostic significance of basal-like phenotype and fascin expression in node-negative invasive breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 2006;12:1533-9.
20. Dent R, Trudeau M, Pritchard K, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clinical Cancer Research* 2007; vol. 13, no. 15, pp. 4429-4434.
21. Gluz O, Nitz UA, Harbeck N et al. Triple-negative high-risk breast cancer derives particular benefit from dose intensification of adjuvant chemotherapy: Results of WSG AM-01 trial. *Ann Oncol* 2008;19:861-870.
22. Di Leo A, Isola J, Piette F et al. A meta-analysis of phase III trials evaluating the predictive value of HER-2 and topoisomerase II alpha in early breast cancer patients treated with CMF or anthracycline-based adjuvant therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:24.
23. Bidard FC, Matthieu MC, Chollet P et al. p53 status and efficacy of primary anthracyclines/alkylating agent-based regimen according to breast cancer molecular classes. *Ann Oncol* 2008;19:1261-1265.
24. Pivot XB, Li RK, Thomas ES et al. Activity of ixabepilone in oestrogen receptor-negative and oestrogen receptor-progesterone receptor-human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2009; 45(17):2940 -2946.
25. Baselga J, Zambetti M, Llombart-Cussac A et al. Phase II genomics study of ixabepilone as neoadjuvant treatment for breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(4):526 -534.
26. Genentech, Inc. US Prescribing Information for Avastin. Feb, 2011.
27. F Hoffmann-La Roche Ltd. Avastin Summary of Product Characteristics. 2009; <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/emea-combinedh582en.pdf> (11 March 2010, date last accessed).
28. Miller K, Wang M, Gralow J et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2666-2676.
29. Miles DW, Chan A, Dirix LY, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:3239-3247.
30. Fumoleau P, Greil R, Rayson D et al. Bevacizumab maintenance therapy significantly delays disease progression or death compared with placebo in the AVADO trial. *SABCS 2008*. post.903.
31. Robert NJ, Die'ras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 29:1252-1260, 2011.
32. J. O'Shaughnessy, D. Miles, R. J. Gray A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab (BV) and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 1005).
33. Brufsky A., Bondarenko I., Smirnov V. et al. RIBBON-2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Bevacizumab In Combination with Chemotherapy for Second-Line Treatment of HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. *SABCS 2009*.
34. Brufsky A., Valero V., Tiangco B. et al. Second-line bevacizumab-containing therapy in patients with triple-negative breast cancer: subgroup analysis of the RIBBON-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2012 Jun;133(3):1067-75.
35. Cortes J., Calvo V., Ramirez-Merino N. et al. Adverse events risk associated with Bevacizumab addition to breast cancer chemotherapy: A Meta-Analysis. *Ann Oncol* 2011; Oct 4.
36. Жуков Н. В. Современное состояние Антиангиогенной терапии. Целевая терапия без мишеней? *Практическая онкология* 2007; Т. 8, № 3: 164-172.
37. Frasci G, D'Aiuto G, Comella P et al. Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG). Weekly cisplatin, epirubicin, and paclitaxel with granulocyte colony-stimulating factor support vs triweekly epirubicin and paclitaxel in locally advanced breast cancer: final analysis of a SICOG phase III study. *Br J Cancer* 2006; 95: 1005-1012.
38. Frasci G, D'Aiuto G, Comella P et al. Preoperative weekly cisplatin, epirubicin, and paclitaxel (PET) improves prognosis in locally advanced breast cancer patients: an update of the Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG) randomised trial 9908. *Ann Oncol* 2010; 21: 707-716.
39. Ryan PD, Tung NM, Isakoff SJ, et al. Neoadjuvant cisplatin and bevacizumab in triple negative breast cancer (TNBC): Safety and efficacy. *J Clin Oncol* 2009;27(suppl):15s, abstr 551.
40. B Gerber, H. Eidtmann, M. Rezai et al. Neoadjuvant bevacizumab and anthracycline-taxane-based chemotherapy in 686 triple-negative primary breast cancers: Secondary endpoint analysis of the Gepar-Quinto study (GBG 44). *ASCO 2011*, abstr 1006.
41. Bear HD, Tang G, Rastogi P, et al. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(4):310-320
42. von Minckwitz G, Rezai M, Loibl S, et al. Capecitabine in addition to anthracycline- and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: phase III GeparQuattro study. *J Clin Oncol*. 2010;28(12):2015-2023
43. Moreno-Aspitia A et al. (2006) BAY43-9006 as single oral agent in patients with metastatic breast cancer previously exposed to anthracycline and/or taxane. *Journal of Clinical Oncology* 24 (Supplement 18S) abstract 577.

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИ-HER2 ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК С ЛЮМИНАЛЬНЫМ HER2-НЕГАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Р.Т. Абдуллаев, кафедра онкологии и лучевой терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Появление анти-HER2 препарата (трастузумаб, лапатиниб, пертузумаб, Т-ДМ1) произвело революцию в лечении HER2-позитивного рака молочной железы (РМЖ). Благодаря их внедрению в клиническую практику пациентки с HER2-позитивными опухолями, ранее считавшиеся наиболее неблагоприятной группой, имеют выживаемость, превышающую таковую у больных с HER2-негативным заболеванием. Так, одно только добавление трастузумаба к химиотерапии таксантами позволило увеличить медиану выживаемости больных HER2-позитивным РМЖ на 7-9 месяцев, что оказалось сопоставимо с выигрышем, достигнутым от предшествующих 10 лет модификации режимов химиотерапии [4].

Однако гиперэкспрессия HER2 (и/или амплификация кодирующего его гена), позволяющая назначить анти-HER2 терапию, обнаруживается лишь в ~20% опухолей молочной железы. Для лечения остальных больных анти-HER2 терапия не используется, что обосновывалось результатами ранних клинических исследований, показавших отсутствие выигрыша от назначения трастузумаба при лечении больных распространенным РМЖ, не имеющим гиперэкспрессии HER2. Однако одновременно было известно и то, что определенный уровень экспрессии HER2 определяется практически у всех больных РМЖ.

Suthinee Ithimakin и соавт. в исследовании, опубликованном 26 февраля 2013 г. в журнале *Cancer Research*, показали, что целевая те-

рапия, направленная против HER2-рецептора, возможно, будет эффективной и для части больных, опухоли которых в настоящее время расцениваются как HER2-негативные. Такая возможность появилась после обнаружения экспрессии HER2-рецептора на стволовых клетках РМЖ [1].

И это наблюдение имеет определенные «исторические корни», исходящие из результатов клинических исследований, вступивших в противоречие с установкой о том, что выигрывают от лечения трастузумабом лишь больные, опухоли которых имеют гиперэкспрессию/амплификацию HER2. Еще в 2008 году Paik S. и соавторы представили результаты пересмотра HER2-статуса пациенток, вошедших в адъювантное исследование NSABP B-31.

Выяснилось, что опухоли 174 из 1787 (9,7%) больных, изначально (на уровне локальной лаборатории) расцененные как HER2-позитивные, были признаны HER2-негативными и при иммуногистохимическом, и при FISH-анализе в центральной лаборатории. Неожиданным оказалось то, что эти пациентки, опухоли которых были признаны HER2-негативными по заключению центральной лаборатории, имели такой же по величине выигрыш от назначения трастузумаба, что и больные, в опухолях которых HER2-статус был оценен в ней как положительный [2].

Похожие данные представили и Perez с соавт. [3]. Вопрос о том, какие молекулярные механизмы лежат в основе противоопухолевого эффекта трастузумаба при HER2-

негативном РМЖ, до настоящего времени оставался открытым.

Suthinee Ithimakin и соавт., используя различные модели РМЖ (клеточные линии, ксенотранспланты у мышей, опухолевые ткани из первичных и метастатических очагов), показали, что HER2 может выборочно экспрессироваться на стволовых клетках эстроген-позитивного РМЖ, при этом сама опухоль (по существующим критериям) будет расцениваться как HER2-негативный люминальный подтипа.

И несмотря на отсутствие экспрессии на большинстве клеток опухоли, в ее стволовых клетках экспрессия HER2 несет крайне важную функцию – участвует в процессе их самообновления. Кроме того, исследователи выяснили, что эффект трастузумаба в такой ситуации будет зависеть от времени начала лечения. Если лечение трастузумабом начинает на поздних этапах, когда у мышей пальпируется опухолевое образование (ситуация аналогичная ранним клиническим исследованиям, показавшим неэффективность препарата при HER2-негативном распространенному РМЖ), то эффективность терапии ограничивается только опухолями с наличием амплификации HER2.

Если же трастузумаб вводится на ранних стадиях, сразу после прививки опухоли, то он значительно замедляет рост опухолевых клеток как с наличием амплификации HER2, так и опухолевых клеток люминального РМЖ без амплификации HER2. При этом на опухоли с эстроген- и HER2-негативным статусом трасти-

зумаба становится микрометастазы РМЖ, причем как с амплификацией HER2, так и без нее, что является дополнительным оправданием включения трастузумаба в адъювантные схемы лечения РМЖ. Для клинического подтверждения эффективности трастузумаба в терапии люминального HER2-негативного РМЖ необходимо проведение дополнительных рандомизированных клинических исследований.

Литература

1. Ithimakin S, Day KC, Malik F, Zen Q, Dawsey SJ, et al. HER2 Drives Luminal Breast Cancer Stem Cells in the Absence of HER2 Amplification: Implications for Efficacy of Adjuvant Trastuzumab. *Cancer Res.* 2013 Mar 1; 73(5): 1635-46.
2. Paik S, Kim C, Wolmark N. HER2 status and benefit from adjuvant trastuzumab in breast cancer. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1409-11.
3. Perez EA, Reinholtz MM, Hillman DW, Tennen KS, Schroeder MJ, Davidson NE, et al. HER2 and chromosome 17 effect on patient outcome in the N9831 adjuvant trastuzumab trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 4307-15.
4. Н.В. Жуков, С.А. Тюляндина. Целевая терапия в лечении солидных опухолей: практика противоречит теории. *Биохимия*, 2008. 73, 5, с.751-768.
5. Reuben JM, Lee BN, Gao H, Cohen EN, Mego M, Giordano A, et al. Primary breast cancer patients with high risk clinicopathologic features have high percentages of bone marrow epithelial cells with ALDH activity and CD44CD24lo cancer stem cell phenotype. *Eur J Cancer*, 2011. 47: 1527-36.

ИНТРАОПЕРАЦИОННОЕ УЗИ ПОВЫШАЕТ «РАДИКАЛЬНОСТЬ» ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ ПАЛЬПИРУЕМОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ?

Органосохраняющие хирургические вмешательства при пальпируемом раке молочной железы ассоциируется с выявлением опухоли в краях резекции (до 41% случаев) и большом объеме удаленных тканей. Хирургическое вмешательство под ультразвуковым контролем может решить обе эти проблемы, повышая точность операции при пальпируемом раке молочной железы. Целью исследования COBALT было сравнение хирургических вмешательств под ультразвуковым контролем со стандартной операцией при пальпируемом раке молочной железы по наличию опухоли в крае резекции и объему удаленной здоровой ткани молочной железы.

В данном многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании приняли участие больные инвазивным раком молочной железы T1-T2 стадий из шести медицинских центров Нидерландов в период с октября 2010 по март 2012 г. Пациентки, которые соответствовали критериям включения, были рандомизированы для хирургического вмешательства под контролем ультразвукового исследования или пальпации в отношении 1:1 при помощи последовательного ряда чисел, генерированного компьютером со стратификацией по исследовательским центрам. Пациентки и исследователи были информированы о варианте лечения. Первичной

конечной целью была оценка наличия опухоли в крае резекции, необходимости дополнительного лечения и объема удаленной здоровой ткани молочной железы (определенная при помощи вычисления отношения объема удаленных тканей к диаметру опухоли). Анализировались данные по всем рандомизированным пациентам.

134 пациентки соответствовали критериям включения для рандомизации. У 2-х пациенток (3%) из 65, которым выполнили хирургическое вмешательство под контролем УЗИ, в крае резекции была обнаружена опухоль по сравнению с 12 (17%) из 69, которым выполнили операцию под контролем пальпации.

Хирургическое вмешательство под контролем УЗИ по сравнению с контролем пальпацией может значительно снизить частоту появления опухоли в крае резекции, устраняя, таким образом, необходимость повторной операции, мастэктомии и лучевой терапии. Операция под контролем УЗИ помогает достичь оптимального объема удаленных тканей, уменьшая объем удаленных тканей здоровой молочной железы, что может способствовать улучшению косметических результатов и качества жизни.

Источник:
N. Krekel et al. *The Lancet Oncology*, Volume 14, Issue 1, Pages 48 - 54

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ОСНОВАННОЕ НА РЕЗУЛЬТАТЕ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ОТДАЛЕННЫХ МЕТАСТАЗОВ: СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

А.И. Хасанова, Р.Ш. Хасанов. Республиканский клинический онкологический диспансер, Казань

Введение

На сегодняшний день метастатический рак молочной железы является неизлечимым заболеванием. Данные больные представляют в значительной степени неоднородную клиническую группу. У одних болезнь быстро прогрессирует, поражая жизненно важные органы, приводя через несколько месяцев после выявления метастазов к смерти. У других отмечается медленное прогрессирование, сопровождающееся длительными периодами стабилизации метастатического процесса. Средняя продолжительность жизни с момента выявления метастазов составляет 2–3,5 года, 25–35% пациенток живут более 5 лет и только 10% — свыше 10 лет. Известно, что при локальных формах рака молочной железы T1-2N0M0 у 10%-20% больных развиваются метастазы в отдаленные органы и ткани в течение 2-3-х лет после радикальной операции. У больных с T2-3N1-2M0 у 30%-40% метастазы диагностируются в сроки 5-10 и более лет [1].

Исследования последних лет показали, что не все клетки первичной опухоли могут давать метастазы. По данным Аничкова Н.М. (2003) лишь 0,05% опухолевых клеток обладают метастатическим потенциалом, т.е. 1 из 2000 клеток. Большинство раковых клеток, циркулирующих в сосудистом русле, через определённый срок погибают. Другая часть раковых клеток погибает под действием антигенов, лимфоцитов, макрофагов. И только самая незначительная их часть находит благоприятные условия для своего существования и размножения.

В онкологии проблема метастатического рака молочной железы чрезвычайно актуальна. При манифестиации процесса метастазирования, назначается лечение «по умолчанию», основываясь на характеристики первичной опухоли: гормонального статуса, степени злокачественности, степени дифференцировки, экспрессии гена Her-2/neu, на степень чувствительности и резистентности при использовании предыдущих режимов лечения. Одной из важных проблем, возникающих при изучении генетического профиля опухолей, является неоднородность клеточного состава опухолей и их значительная генетическая гетерогенность [2].

Опухолевые клетки не существуют изолированно, и рост опухоли происходит во взаимодействии с окружающей стромой, лимфоцитами и эндотелием, причем эти компоненты опухоли в ходе прогрес-

сии также претерпевают генетические изменения [3]. Эти изменения проводят к тому, что фенотип метастаза не всегда совпадает с фенотипом первичной опухоли по иммуногистохимическим характеристикам, степени дифференцировки и чувствительности к определенному виду лечения.

Основной задачей лечения диссеминированных форм рака молочной железы является продление жизни и максимально длительное сохранение ее качества. Современные подходы к лечению больных метастатическим раком молочной железы позволили значительно продвинуться в сторону реализации этих целей. Достигнут значительный прогресс в молекулярной биологии и развитии биотехнологий, наличие современных химиотерапевтических препаратов, разнообразие методов лечения, разработка таргетных препаратов.

По данным исследования J.Bergh (2010), у каждой третьей пациентки изменился статус экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, и у одной из десяти наблюдалась изменения HER-2-статуса в метастатической опухоли. Кроме того, отмечалось в два раза увеличение риска смерти тех пациентов, у которых утратилась экспрессия рецепторов эстрогена в отдаленных метастазах. Таким образом, изучение гормонального и HER-2/neu статусов метастатической опухоли является необходимым и актуальным.

Целью нашего исследования является изучение иммуногистохимических фенотипов отдаленных метастазов, медианы общей и бессобытийной выживаемости больных метастатическим раком молочной железы, получивших лекарственное лечение, исходя из характеристик метастазов.

Задачи исследования

1. Изучить характеристики первичной и метастатической опухолей: экспрессию рецепторов эстрогена и прогестерона, онкогена HER-2/neu, на степень чувствительности и резистентности при использовании предыдущих режимов лечения.

2. На основе сравнительно-изучения иммуногистохимических характеристик первичной и метастатической опухолей индивидуализировать подход к лекарственному лечению метастатического рака молочной железы.

3. Провести сравнительную оценку медианы общей и бессобытийной выживаемости двух групп больных при использовании стандартного лечения метастатического рака молочной железы и группы с измененным алгоритмом ле-

карственного лечения, исходя из характеристик метастатической опухоли.

Работа была основана на анализе результатов клинического обследования, иммуногистохимических методов диагностики больных метастатическим раком молочной железы, находившихся на обследовании и лечении в Республиканском клиническом онкологическом диспансере МЗ РТ с 1999 по 2010 гг. в возрасте от 25 до 80 лет.

Результаты исследований

В нашем исследовании были изучены данные историй болезни и амбулаторных карт 100 больных раком молочной железы. Пациенты отобраны методом «matched pair» в 2 группы - контрольную и экспериментальную по 50 больных.

Критерии отбора больных:

- 1) Прогрессирование рака молочной железы выявлено в период от 12 до 60 месяцев после оперативного удаления первичной опухоли (метаэрхонные метастазы).
- 2) ECOG 0-1.
- 3) Возраст больных старше 18 лет.
- 4) Наличие результата иммуногистохимического анализа первичной опухоли, а в экспериментальной группе сравнительный анализ первичной опухоли и отдаленных метастазов.

Среди больных были лица с метастазами в печень -32 больных,

в легкие -22, в отдаленные лимфатические узлы-16, поражением кожи -20, головной мозг-6, яичники-4. Всем пациентам проведена лечебная полихимиотерапия I линии по схеме DA доцетаксел 75 мг/м², доксорубицин 50 мг/м² 1 раз в 3 недели 6 курсов. При определении гиперэкспрессии гена HER-2/neu проводилась таргетная терапия трастузумабом по лечебной схеме - 8 мг на 1 кг - нагрузочная доза, далее 6 мг на 1 кг веса больного 1 раз в 3 недели до прогрессирования заболевания.

50 пациентам из контрольной группы проводилось гистологическое исследование удаленного препарата первичной опухоли, исследование гормонального статуса и тканевых маркеров иммуногистохимическим методом. Данная группа больных получила стандартное лекарственное лечение метастатического процесса с учетом показателей экспрессии гормональных рецепторов и онкогена HER-2/neu первичной опухоли.

Гормонально-позитивный статус первичной опухоли в контрольной группе отмечался в 49%, гормонально-негативный в 51%, гиперэкспрессия гена HER2/neu 38% наблюдений.

Медиана бессобытийной выживаемости в контрольной группе больных составила 9,5 мес. (ДИ 95% 8,0-11,0 мес.). Медиана общей выживаемости в контрольной группе - 17,0 мес. (95% ДИ 13,8-20,2 мес.).

Во второй группе больных (экспериментальной) с наличием

отдаленных метастазов проведено комплексное лечение исходя из характеристик метастатической опухоли.

Выявлено, что гормонально-позитивный статус первичной опухоли в экспериментальной группе наблюдался в 54% случаев, 46% — гормонально-негативный; гипреэкспрессия гена HER2/neu выявлена в 34% случаев. При изучении показателей метастатической опухоли выявлены изменения в сторону уменьшения гормонально-позитивных результатов - 48%, гиперэкспрессия гена HER-2/neu наблюдалась до 42%.

На основе сравнительного анализа иммунофенотипов первичных опухолей и отдаленных метастазов выявлены значительные различия. Данные представлены в таблице 1.

Изменение статуса рецепторов эстрогена было отмечено у 27% пациентов, рецепторов прогестерона - у 22%, HER2 - у 38%.

Также из таблицы 1 следует, что наибольший процент расхождения результатов по показателям рецепторов прогестерона наблюдается в группе с наличием отдаленных метастазов в легкие, рецепторов эстрогена при метастазах в отдаленные лимфатические узлы и яичники. Изменение экспрессии гена HER-2/neu в наибольшем проценте наблюдалось при прогрессировании в головной мозг - в 67%.

Результаты лекарственного лечения в экспериментальной группе

Продолжение на стр. 10

Таблица 1
Сравнительный анализ показателей экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона, онкогена HER-2/neu в первичной и метастатической опухолях.

| Иммуногистохимический анализ | Отдаленные метастазы | | | | | | Расхождение (%) |
|------------------------------|----------------------|--------|-----------|------|---------|---------------|-----------------|
| | печень | легкие | лимф.узлы | кожа | яичники | головной мозг | |
| Рецепторы эстрогена | 24% | 18% | 50% | 20% | 50% | 0 | 27% |
| Рецепторы прогестерона | 26% | 56% | 0 | 0 | 50% | 0 | 22% |
| HER-2/neu | 12% | 36% | 24% | 40% | 50% | 67% | 38% |

Таблица 2.
Медиана бессобытийной выживаемости больных:

| Отдаленные метастазы | Экспериментальная группа (50 больных) | Контрольная группа (50 больных) |
|----------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| Печень | 17,1 мес. | 10,2 мес. |
| Легкие | 16,5 мес | 10,1 мес. |
| Кожная диссеминация | 20,1 мес. | 12,7 мес. |
| Отдаленные л/у | 20,8 мес. | 11,7 мес. |
| Головной мозг | 13,3 мес. | 7,3 мес. |
| Яичники | 23,5 мес. | 11,5 мес |

Начало на стр. 9 «Лекарственное лечение больных метастатическим раком МЖ ...»)

пе:

1. В 16% случаев отсутствовала экспрессия гормональных рецепторов у первичной опухоли, а в метастазах была выявлена. Этим пациентам проведена I линия ПХТ с последующей гормональной терапией.

2. В 20% отдаленные метастазы характеризовались отсутствием экспрессии рецепторов стероидных гормонов, при гормонально-позитивном фенотипе первичной опухоли. Данным больным проведена полихимиотерапия без дальнейшей гормональной терапии.

3. В 26% случаев метастатическая опухоль характеризовалась экспрессией онкогена HER-2/neu. Проведена таргетная терапия трастузумабом.

4. В 12% наблюдений – при отсутствии амплификации гена HER-2/neu у отдаленных метастазов таргетная терапия трастузумабом не проводилась.

Нами проведен сравнительный анализ медианы бессобытийной выживаемости двух групп: экспериментальной и контрольной. Результаты представлены в таблице 2.

На рис.1 представлено сравнение медианы бессобытийной выживаемости в экспериментальной и контрольной группах. Из полученных результатов следует, что в данный показатель в экспериментальной группе составил 17,5 месяцев (ДИ 95% 16,0-19,0 мес), в контрольной группе лечения 9,5 мес (ДИ 95% 8,0-11,0 мес).

На рис.2. представлено статистиче-

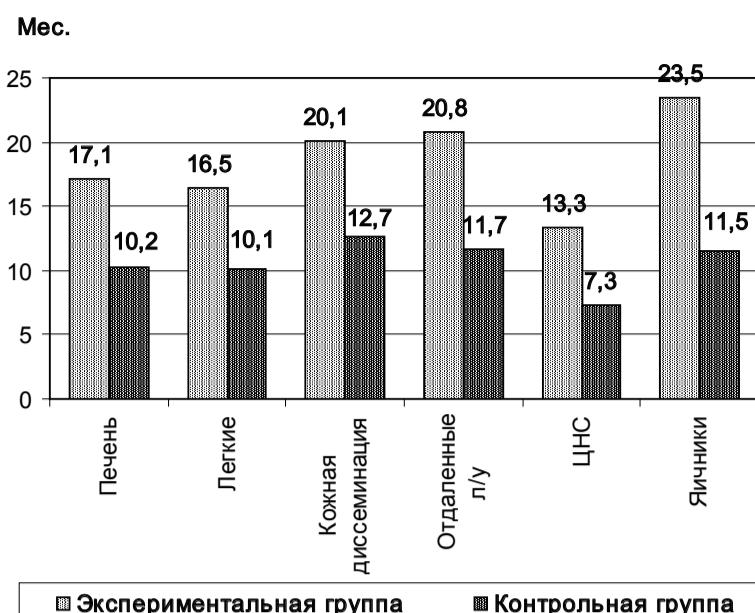


Рис.1. Медиана бессобытийной выживаемости больных.

ски достоверное увеличение медианы бессобытийной выживаемости в экспериментальной группе ($p<0,001$).

Из рис.3 следует, что в экспериментальной группе пациенты живут дольше, по сравнению с контрольной. Медиана общей выживаемости в контрольной группе - 17,0 мес (95% ДИ 13,8-20,2 мес), в экспериментальной группе - 25,0 мес (95% ДИ 21,2-28,8 мес).

Выводы

В исследовании выявлено расхождение показателей первичной и метастатической опухолей в экспериментальной группе в 27% по экспрессии рецепторов эстрогена; в 22% рецепторов прогестерона, в 38% случаев по экспрессии гена HER-2/neu. Индивидуальный подход к лечению больных привел к коррекции гормональной терапии в контрольной группе в 36% случаев. В 38% слу-

чаев изменена таргетная терапия. При сравнительном анализе двух групп больных выявлено статистически достоверное увеличение медианы общей и бессобытийной выживаемости в экспериментальной группе.

Литература

1. Аничков Н.М. Биологические и клинико-морфологические аспекты учения о метастазировании злокачественных опухолей. Мед. акад. журнал. - 2003. - №1. - С.3-13.
2. Имянитов Е.Н., К.П.Хансон. Молекулярная онкология: клинические аспекты. С-Пб, 2007. - 211c. St. Croix et al., 2000
3. Karlsson E., S. Lindström, J. Bergh .Discordance in hormone receptor status in breast cancer during tumor progression. J Clin Oncol 28:15s, 2010, suppl; abstr 1009.
4. Carey L.A., C.M. Perou, C.A. Livasy. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. JAMA. - 2006. - V. 295. - P. 492-502.

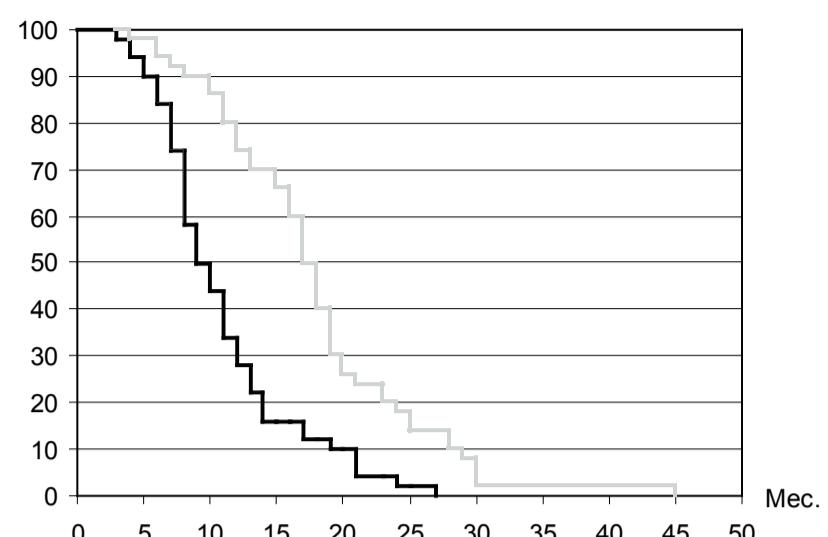


Рис.2. Медиана бессобытийной выживаемости.

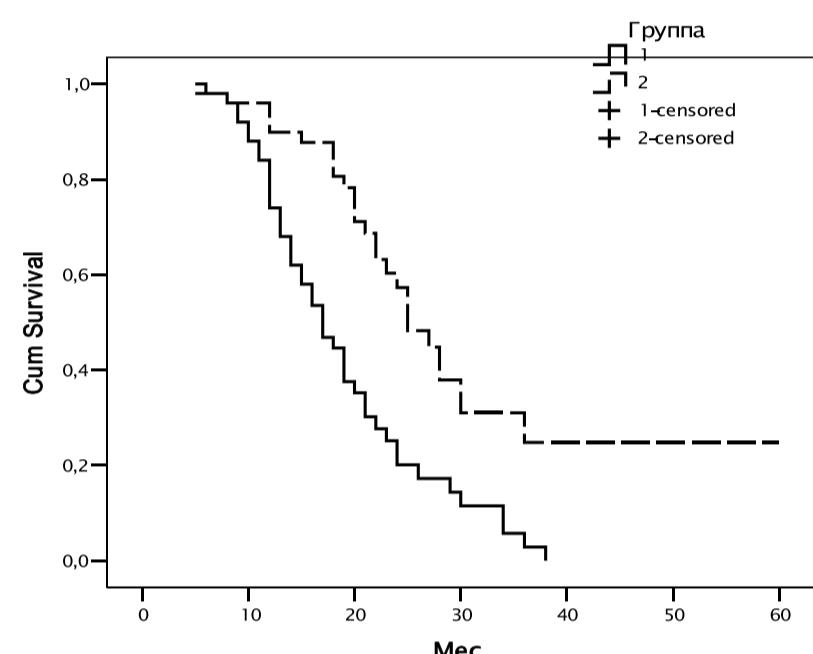
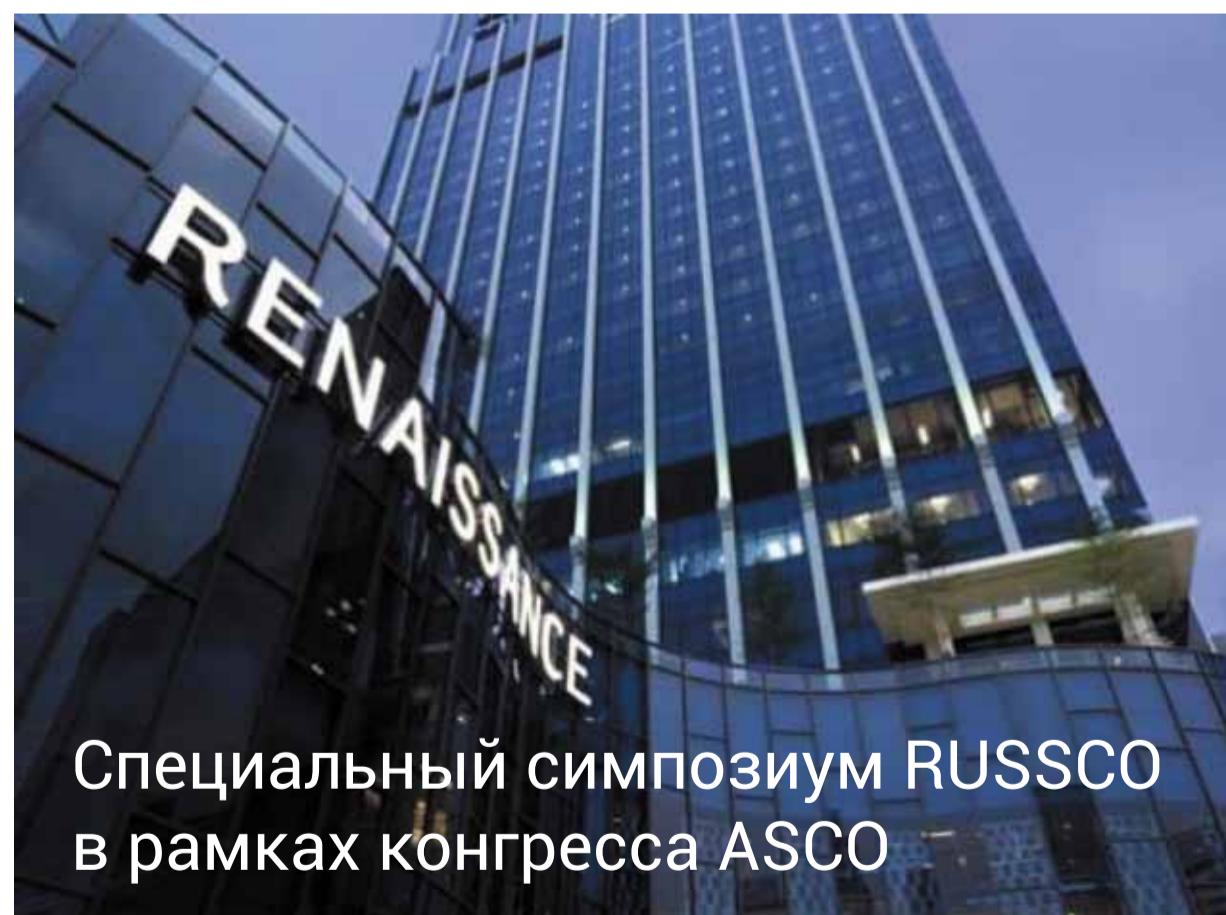


Рис.3. Медиана общей выживаемости



Специальный симпозиум RUSSCO в рамках конгресса ASCO

Чикаго, 1 мая 2013, 17:00-19:00
гостиница Renaissance Blackstone,
636 S.Michigan Ave.

ЭКСЕМЕСТАН ИЛИ АНАСТРОЗОЛ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ С РАННИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ?

У женщин в постменопаузе с гормонозависимым раком молочной железы (PMЖ) стандартной адъювантной терапией в течение 5 лет являются нестероидные ингибиторы ароматазы - анастрозол или летrozол. Стероидный ингибитор - экземестан - может также быть эффективным и безопасным, учитывая отсутствие перекрестной резистентности с нестероидными ингибиторами, иметь меньший профиль побочных эффектов, например, снижение плотности кости.

Основной задачей рандомизированного исследования 3 фазы NCIC CTG MA.27 было улучшение 5-летней бессобытийной выживаемости (EFS; event free survival) на 2,4% для экземестана по сравнению с анастрозолом. Также в исследовании оценивались безопасность, общая выживаемость, отдаленная безрецидивная выживаемость, а также вероятность развития второй опухоли в молочной железе.

7.576 женщин (медиана возраста 64,1 года) были включены. При медиане наблюдения 4,1 года, 4-летняя EFS составила 91% для экземестана и 91,2% для анастрозола (стратифицированный HR, 1,02; 95% ДИ, 0,87-1,18; P=0,85). В многофакторном анализе не было установлено влияние факторов, связанных с лечением, на результаты EFS. Бессобытийная выживаемость была хуже у женщин 70 лет и старше, с опухолями T2-4, левосторонним PMЖ или предшествующими переломами.

Общая выживаемость не отличалась между группами: 208 смертей (5,5%) в группе экземестана и 224 смерти (5,9%) в группе анастрозола (HR, 0,93; 95% ДИ, 0,77-1,13; P=0,46). Также не было отличий в отдаленной безрецидивной выживаемости (n=157 (4,1%) и n=164 (4,3%), HR, 0,95; 95% ДИ, 0,76-1,18; P=0,64) и опухоль-специфической выживаемости (n=89 (2,4%) и n=98 (2,6%), HR, 0,93; 95% ДИ, 0,70-1,24; P=0,62) - для экземестана и анастрозола соответственно.

Остеопороз/остеопения, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, вагинальные кровотечения реже встречались в группе экземестана, при этом в группе анастрозола реже встречались эпизоды фибрилляции желудочков и нарушения функции печени.

Таким образом, в исследовании не было показано, что экземестан лучше анастрозола. Однако, учитывая сравнимую эффективность, он может рассматриваться как альтернатива нестероидным ингибиторам ароматазы у некоторых пациентов.

Источник: Paul E. Goss et al. JCO April 10, 2013 vol. 31 no. 11 1398-1404

ПЕРЕСТРОЙКИ ГЕНА ALK ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКИХ



И.А. Демидова
Московская городская
онкологическая больница
№62, лаборатория молеку-
лярной биологии, Москва

Роль транслокаций – перемещений генетического материала между генами, ведущих к формированию химерных структур – в онкогенезе известна достаточно давно. Из 384 генов, являющихся доказанными участниками опухолевой трансформации, по данным Сангроверского Института, как минимум 282 участвуют в rearrangements при самых разнообразных опухолях. [1]. Надо отметить, что в течение длительного времени транслокации считались более характерными для опухолей кроветворной системы и сарком, чем для новообразований эпителиоидной природы. В первую очередь, это было связано с ограниченными возможностями существовавших цитогенетических методик. В последние годы применение современных генетических методов доказало, что хромосомные перестройки не только являются нередким событием при солидных опухолях, но и зачастую играют ведущую роль в их развитии и прогрессии. [2;3].

Обнаружение внутрихромосомной перестройки короткого плеча 2 хромосомы, ведущее к образованию химерного онкогена EML4/ALK при немелкоклеточном раке легких (НМРЛ) стало одним из важнейших шагов в дальнейшей расшифровке генома этого заболевания и расширении возможностей персонализации его лечения. Исследования Soda и соавт., опубликованные в 2007 году в журнале Nature, показали ведущую роль этого генетического нарушения в онкогенезе для небольшой подгруппы аденокарцином легких и предположили возможность блокирования химерного протеина с помощью ингибиторов тирозинкиназ. [4].

Функции ALK в норме и при развитии злокачественных опухолей.

ALK является рецепторной тирозинкиназой из семейства инсулинзависимых рецепторов с весьма специфическими локализациями и типом экспрессии. В норме протеин ALK активно экспрессируется в нервной ткани только во врем-

я эмбриогенеза, регулируя пролиферацию нейронов. [5]. Небольшие количества мРНК ALK выявляются в тканях мозга, кишечника и простаты и во взрослом возрасте, однако, экспрессия протеина крайне низка. Как и у любой тирозинкиназы, основной функцией этого рецептора является передача сигнала, полученного от своего химического вещества-стимулятора, или лиганда (плейотропина и мидкина), в клетку. [6]. Интересно, что основными сигнальными путями, задействованными в передаче, являются пути PI3K/ERK и RAS/MAPK, то есть те же, что участвуют в передаче сигнала EGFR (рис 1). [7;8]. Лианы

ирующих последовательностей EML4 (рис 2) и переходит в активное состояние. Как правило, в формировании транскрипта химерного гена участвует 20 (редко – 19) экзон ALK. Точка разрыва EML4 гораздо разнобразнее – описано как минимум 11 видов химерного транскрипта в зависимости от экзона этого гена, принимающего участие в его формировании. [12]. Доказано, что все виды EML4/ALK обладают одинаково выраженным онкогенным потенциалом, однако, чувствительность различных видов химерного протеина к блокаторам тирозинкиназ может быть различной. Такие данные были получены при исследовани-

ях является использование малых молекул-ингибиторов, структура которых подбирается таким образом, чтобы как можно эффективнее заблокировать ту часть протеина, которая участвует в связывании энергетической молекулы и прекратить передачу сигнала. [14]. Таким образом работают ингибиторы химерного протеина BCR-ABL при хроническом миелолейкозе и мутантного EGFR при НМРЛ. При перестройках гена ALK высокую эффективность показал кризотиниб, который разрабатывался как сочетанный блокатор MET и ALK. Уже в экспериментах *in vitro* было обнаружено, что минимальные ингибирующие концентрации препарата, вызывающие апоптоз клеток, экспрессирующих EML4/ALK, очень

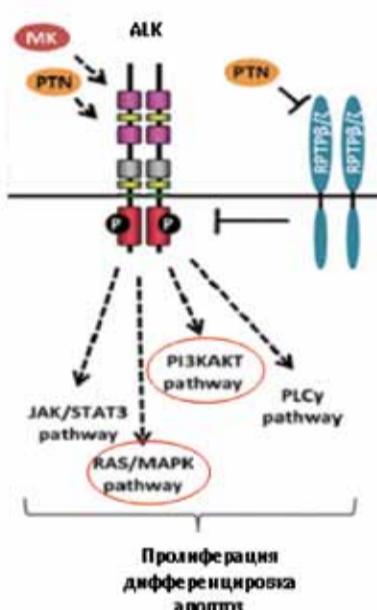


Рисунок 1. Сигнальные пути ALK в норме (по Palmer RH, Verner-son E. Et al. B. Biochem J. 2009)

ALK также высоко экспрессируются только во время эмбрионального развития, поэтому во взрослом организме этот рецептор практически не функционирует. [9].

Активация ALK при его перестройках возникает в результате образования химерных генов, в которых участвует тирозинкиназный домен ALK и регулирующие последовательности других генов-партнеров, сохраняющих активность во все периоды жизнедеятельности организма. В такой ситуации ALK попадает под воздействие второго участника транслокации, становится независимым от своих лигандов и передает сигнал постоянно, нарушая нормальную дифференцировку и апоптоз клетки. [10]. Так происходит при всех опухолях, в генезе которых принимает участие перестроенный ген: при аплазической Т-клеточной лимфоме, воспалительной миофибробластической опухоли, некоторых опухолях нервной системы, редких случаях плоскоклеточного рака пищевода и т.д. [11]. При НМРЛ наиболее часто выявляется химерный ген EML4/ALK. Его образование происходит в результате делеции, возникающей в коротком плече 2 хромосомы и поворота 5' части ближайшего соседа ALK, гена EML4, вокруг своей оси. [4] Таким образом, ALK попадает под влияние регули-

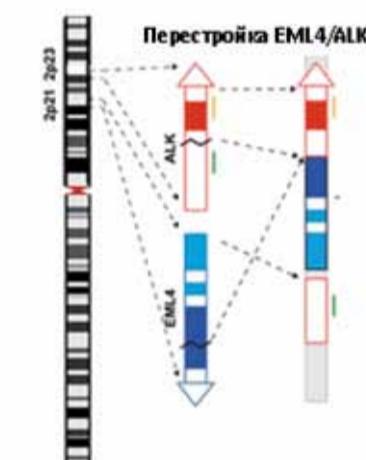


Рисунок 2. Образование химерного онкогена EML4/ALK (по Thunissen E et al. Virchows Arch 2012)

ях *in vitro*, подтверждения этому *in vivo* пока нет [13]. Известны также другие гены-партнеры ALK: KIF5B, TGF, KLC1. Частота таких транслокаций невелика и составляет не более 10% (рис 3).

Одним из путей блокирования активированных тирозики-

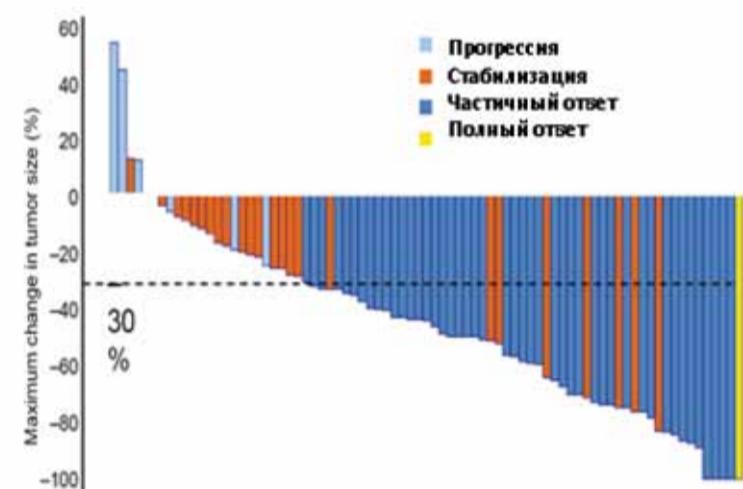


Рисунок 4. Клинический эффект применения кризотиниба у больных с перестройкой гена ALK по данным I фазы исследований (по Bang Y et al, ASCO 2010)

низки, что позволило быстро перейти от доклинических испытаний к клиническим и подтвердить его выраженное противоопухолевое действие (рис 4). [4]. Исследование I фазы в группе из 119 больных показало, что количество объективных ответов (полные и ча-

тивный ответ на лечение достигается у 10% больных, а выживаемость без прогрессии не превышает 3 месяца. [17;18]. Полученные результаты позволили провести процедуру быстрой регистрации препарата для клинического использования в Федеральном управлении по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) не дожидаясь результатов III фазы исследований. [19].

Демографические и клинико-лабораторные характеристики пациентов с перестройкой гена ALK

Таким образом, выявление пациентов с НМРЛ, ассоциированным с транслокациями гена ALK, приобретает особую важность. Однозначных критериев, которые позволили бы совершенно точно определить группу больных, для которых характерно присутствие этой генетической аберрации пока не существует. Количество выявленных случаев относительно невелико, недостаток клинической информации и разнотечения в критериях диагностики не всегда позволяют провести адекватный статистический анализ. Однако уже известен ряд признаков, ассоциирующихся, по данным ранее проведенных исследований, с высокой частотой встречаемости перестроек гена ALK. В первую оче-

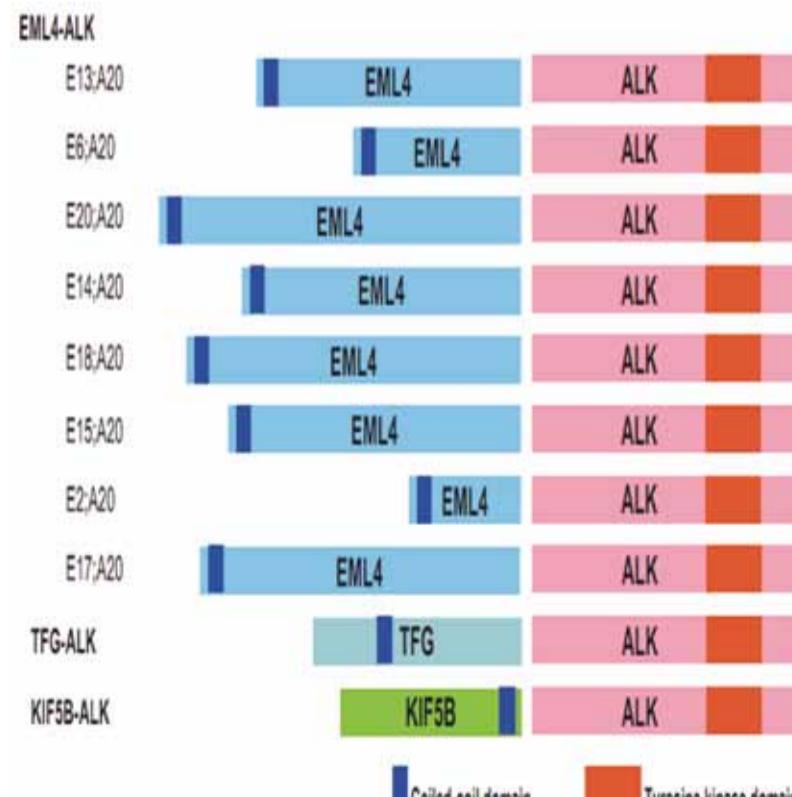


Рисунок 3. Различные виды химерных транскриптов с участием гена ALK. (по Sasaki T et al, Eur J Oncol 2010).

Продолжение на стр. 12

Начало на стр. 11 «Перестройки гена ALK при немелкоклеточном раке легких ...»

редь, имеет значение гистологическая форма опухоли. Практически все случаи реарранжировок гена ALK обнаружены у больных с adenокарциномой, хотя встречаются единичные сообщения о выявлении

ренем. Около 56% реарранжировок встречается у некурящих пациентов с НМРЛ. [23]. Согласно опубликованным данным, частота выявления перестроек ALK у некурящих больных НМРЛ составляет от 13,7 до 20%.... [24; 25]. Другими факторами, влияющими на частоту встречаемости этого генетического нарушения, являются молодой возраст больных и отсутствие кон-

Методы, используемые для обнаружения реарранжировок ALK Общепризнанным методом выявления перестроек гена ALK является флюоресцентная гибридизация *in situ* (FISH). Наиболее широко используется рекомендованная FDA методика с использованием пробы LSI ALK Break Apart Rearrangement Probe (Abbott Molecular, США) [19]. Проба представляет собой два флю-

химерных протеинов при НМРЛ в ряде случаев достаточно слаба, а сам белок нестоеек. [27;13]. Тем не менее, в последнее время достигнуты существенные успехи в усовершенствовании методики – разработан новый клон антител (D5F3, Cell Signalling), появились новые системы детекции с возможностью значительного усиления сигнала. [28; 29]. Применение новых реаген-

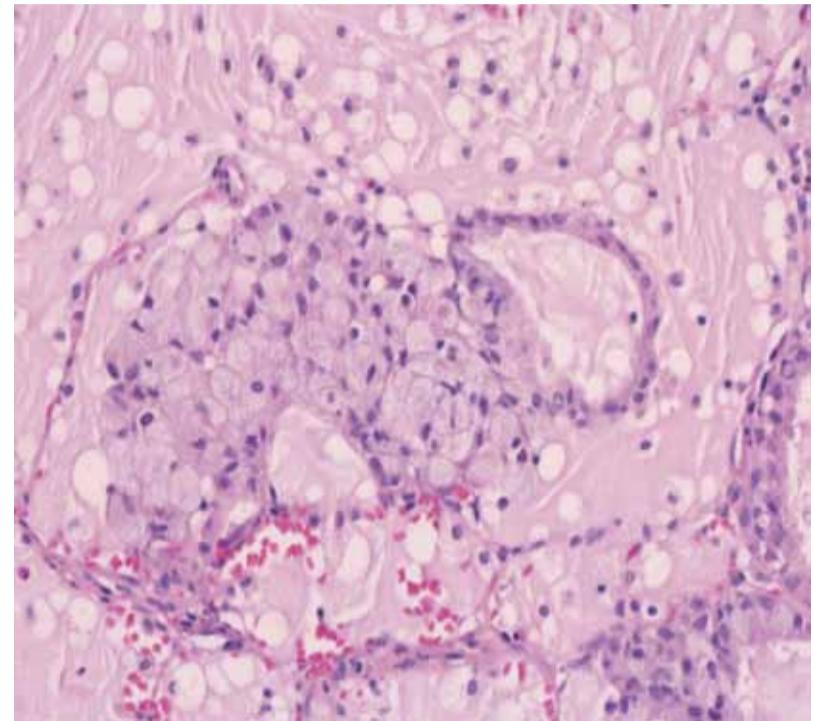


Рисунок 5. Аденокарцинома легких с перстневидными клетками (собственное наблюдение лаборатории молекулярной диагностики МГОБ 62)

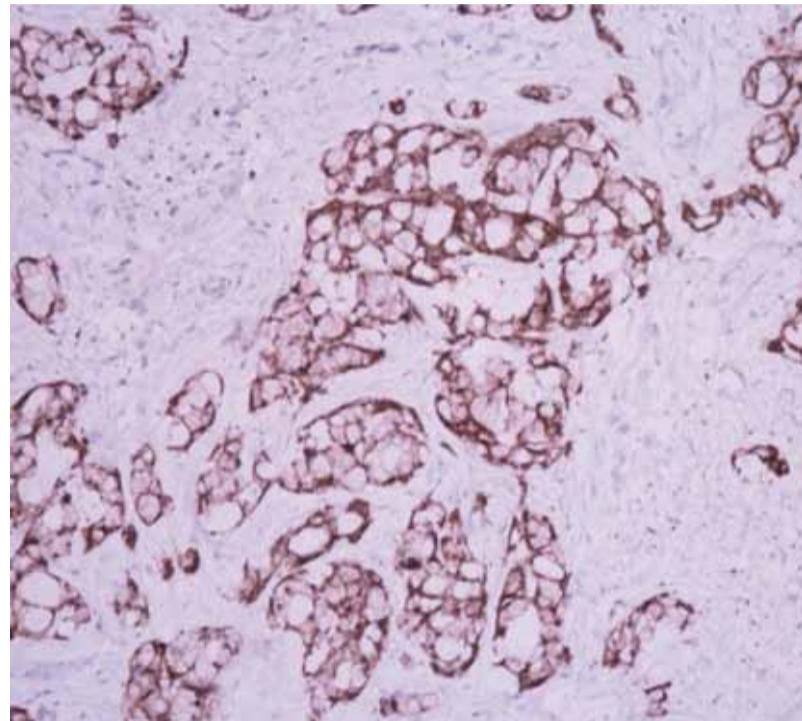


Рисунок 7. Экспрессия химерного протеина ALK по результатам ИГХ (собственное наблюдение лаборатории молекулярной диагностики МГОБ 62).

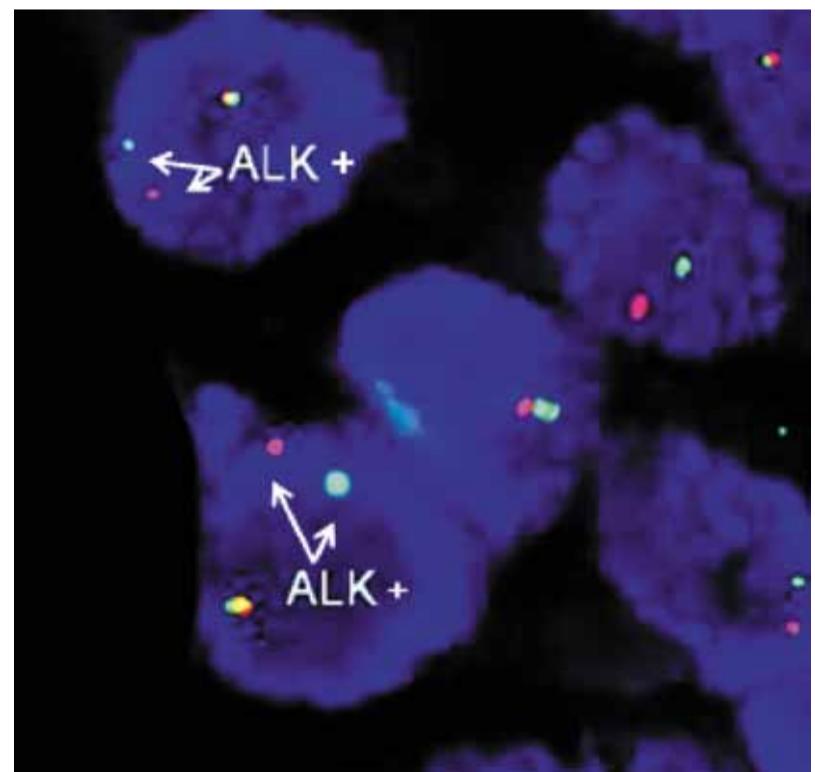


Рисунок 6. Перестройка гена ALK, исследование методом FISH (собственное наблюдение лаборатории молекулярной диагностики МГОБ 62)

перестроек в опухолях с гистологическими признаками плоскоклеточного рака. [20]. Более чем в 50% реарранжированных случаев обнаруживается преимущественно солидная или ацинарная структура опухоли, гораздо реже – чешуйчатая и крайне редко – муцинозная форма adenокарциномы. В 70-75% случаев выявляется присутствие перстневидных клеток (рис 5). [21]. В целом, частота встречаемости перестроек ALK при всех формах adenокарцином составляет от 3 до 14% в зависимости от особенностей выборки. [22] Такие существенные различия связаны, в первую очередь, со следующим важным фактором, влияющим на частоту встречаемости транслокаций ALK при НМРЛ – ку-

рентных генетических нарушений, таких как мутации генов EGFR и KRAS. Селекция выборки по всем упомянутым критериям позволяет увеличить возможность выявления транслокаций ALK до 45%, однако, ценой такой селекции будет потеря почти 50% позитивных случаев, которые попадут в исключенные из исследования группы. [26]. В связи с этим общепринятым подходом к выбору пациентов, направляемых на определение перестроек гена ALK, является отбор больных с гистологически доказанной adenокарциномой. Правомерность такого подхода подтверждается не только результатами клинических исследований, но и фармакоэкономическими расчетами. [24].

оресцентных зонда, конъюгированных с красителями разных цветов (оранжевым и зеленым) и комплементарных расположенным рядом последовательностям гена ALK. В норме обе пробы гибридизуются рядом и при просмотре в флуоресцентный микроскоп формируют сигнал желтого цвета или видны как расположенные вплотную два сигнала красного и зеленого цвета. При перестройке гена и перемещении одной из его последовательностей, сигналы расходятся и видны как лежащие раздельно (рис 6). Такая методика позволяет распознать все виды перестроек гена ALK вне зависимости от второго партнера транслокации, что и является ее основным преимуществом. Недостатками метода являются его существенная дороговизна и достаточно высокие требования к качеству образца и количеству опухолевых клеток в нем, поскольку для получения достоверного результата необходимо просмотреть не менее 100 ядер. Тем не менее, в США назначение кризотиниба невозможно без подтверждения транслокации методом FISH с использованием пробы Abbott.

Другим, также теоретически универсальным методом является иммуногистохимическое исследование (ИГХ), позволяющее выявить высокую экспрессию химерного протеина в цитоплазме опухолевых клеток (рис 7). Метод знаком подавляющему большинству патологов, может быть быстро внедрен в практику и достаточно недорог. Однако коммерчески доступные антитела, разработанные для диагностики аниапластической лимфомы, распознают не все конформационные формы протеина, возникающие в результате перестроек гена ALK при НМРЛ. Кроме того, экспрессия

позволяет добиться практически 100% чувствительности в выявлении случаев с перестройкой гена ALK.

Третьим методом, используемым в диагностике реарранжировок ALK, является обратно-транскриптазная полимеразная цепная реакция (ОТ-ПЦР). Метод обладает высочайшей чувствительностью, позволяет работать с образцами, содержащими крайне низкое количество опухолевых клеток, способен сразу идентифицировать тип перестройки (рис 8). Тем не менее, ОТ-ПЦР обладает некоторыми весьма существенными недостатками. Во-первых, метод очень требователен к качеству РНК, выделенной из образца, в особенности – из фиксированного в формалине и заливного в парафин. Во-вторых, с помощью ОТ-ПЦР возможно выявить только те типы перестройки гена ALK, к которым подобраны специфические праймеры, что требует мультилипликации исследования и существенных временных затрат.

Существует два принципиально отличающихся алгоритма обследования, направленные на выявление пациентов с перестройками гена ALK. Первый предполагает после установления диагноза adenокарциномы легких определение мутаций генов EGFR и KRAS в образцах опухоли. Образцы без мутаций в указанных генах направляются на тестирование транслокаций ALK методом FISH. [30]. Такой подход позволяет уменьшить группу обследуемых больных с помощью исключения пациентов с альтернативными мутациями, повысить шанс выявления перестроек ALK и уменьшить общую стоимость тестирования. Однако этот алгоритм связан с существенным неудобством в тех случаях, когда исследования с исполь-

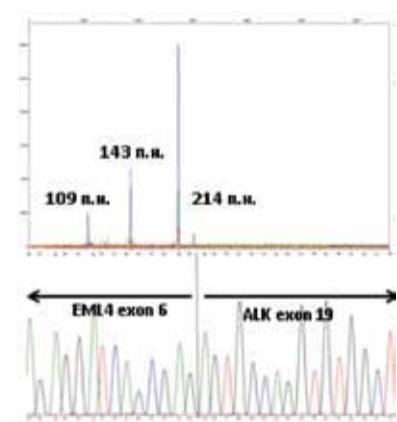


Рисунок 8. Выявление химерного транскрипта EML4/ALK методом ОТ-ПЦР (фрагментный анализ) и прямым секвенированием (собственное наблюдение лаборатории молекулярной диагностики МГОБ 62).

зованием ПЦР и FISH проводятся в разных лабораториях. В ряде случаев проблемы возникают и при исследовании микробиоптатов, когда образец, приходящий для проведения FISH содержит крайне мало опухолевых клеток и непригоден для проведения анализа.

Другой алгоритм предполагает одновременное тестирование образцов adenокарциномы на мутации генов EGFR и перестройки гена ALK. С целью удешевления обследования первым этапом проводится ИГХ-исследование для выявления экспрессии химерного протеина и ПЦР для выявления мутаций EGFR. Далее все ИГХ-позитивные образцы направляются для проведения анализа методом FISH. [27]. Подобный подход позволяет существенно снизить расходы и упростить логистику, и, в случае использования усовершенствованных методик ИГХ, представляется наиболее удобным для ежедневной практики.

Использование метода ОТ-ПЦР для проведения широкого скрининга не совсем целесообразно в связи с ограничениями метода, о которых упоминалось выше. Тем не менее, метод имеет свои точки приложения в диагностике перестроек ALK. Во-первых, это исследование биологических жидкостей (плеврального выпота, бронхальвеолярного лаважа), содержащего крайне мало опухолевых клеток и непригодного для исследования методом FISH. [31]. И, во-вторых, это идентификация вариантов химерного транскрипта, что, возможно, будет востребовано в будущем, если будет доказана дифференциальная чувствительность разных типов реарранжировок к терапии таргетными препаратами.

Исследования генетической структуры злокачественных опухолей с целью поиска аберраций, потенциально чувствительных к терапии таргетными препаратами, продолжают интенсивно развиваться. Конечной целью этих исследований в будущем является определение индивидуального генетического портрета каждой опухоли и подбор индивидуального сочетания лечебных воздействий для каждого пациента. Выявление группы больных НМРЛ с перестройками гена ALK позволяет уже сейчас прилизиться к персонализации лечения,

существенно увеличив эффективность терапии для этой, ранее практически некурабельной категории пациентов.

Список литературы

1. Mittelman F, Johanson B, Mertens F. *The impact of translocations and gene fusions on cancer causation*. Nat Rev Cancer 2007; 7:233-45
2. Meyerson M, Gabriel S, Getz G. *Advances in understanding cancer genomes through second-generation sequencing*. Nat Rev Genet. 2010 Oct;11(10):685-96
3. Garnett MJ, Edelman EJ, Heidorn SJ et al. *Systematic identification of genomic markers of drug sensitivity in cancer cells*. Nature. 2012 Mar 28;483(7391):570-5
4. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. *Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer*. Nature. 2007;448(7153):561-566
5. Iwahara, T., Fujimoto, J., Wen, D et al. (1997) *Molecular characterization of ALK, a receptor tyrosine kinase expressed specifically in the nervous system*. Oncogene 14, 439-449
6. Stoica, G. E., Kuo, A., Aigner, A., et al. *Identification of anaplastic lymphoma kinase as a receptor for the growth factor pleiotrophin*. J. Biol. Chem. 2001; 276:16772-16779
7. Bai, R. Y., Ouyang, T., Miethling, C et al. *Nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase associated with anaplastic large-cell lymphoma activates the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt antiapoptotic signaling pathway*. Blood 2000; 96:4319-4327; Marzec, M., Kasprzycka, M., Liu, X. et al. *Oncogenic tyrosine kinase NPM/ALK induces activation of the rapamycin-sensitive mTOR signaling pathway*. Oncogene 2007; 26:5606-5614
8. Kadomatsu, K. and Muramatsu, T. (2004) *Midkine and pleiotrophin in neural development and cancer*. Cancer Lett. 204, 127-143
9. Medves S, Demoulin JB. *Tyrosine kinase gene fusions in cancer: translating mechanisms into targeted therapies*. Cell. Mol. Med. 2012 ;16 (2): 237-248
10. Palmer RH, Vernersson E, Grabbe C, Hallberg B. *Anaplastic lymphoma kinase: signalling in development and disease*. Biochem J. 2009; 420(3):345-61
11. Camidge DR, Bang Y, Kwak EL, et al. *Initial phase 2 results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005 [abstract 7514]*. J Clin Oncol. 2011;29(suppl):165s
12. Crystal AS, Show AT. *Variants on a Theme: A Biomarker of Crizotinib Response in ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer?* Clin Cancer Res 2012; 18(17):4479-81
13. Heuckmann JM, Balke-Want H, Malchers, et al. *Differential protein stability and ALK inhibitor sensitivity of EML4-ALK fusion variants*. Clin Cancer Res 2012;18:4682-90
14. Traxler P, Furet P. *Strategies toward the design of novel and selective protein tyrosine kinase inhibitors*. Pharmacol Ther. 1999; 82(2-3):195-206
15. Camidge DR, Bang Y, Kwak EL, et al. *Progression-free survival (PFS) from a phase I study of crizotinib (PF-02341066) in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract 2501]*. J Clin Oncol. 2011;29(suppl):165s
16. Crino L, Kim D-W, Riely G, et al. *Initial phase 2 results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005 [abstract 7514]*. J Clin Oncol. 2011;29(suppl):479s
17. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. *Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy*. J Clin Oncol. 2004;22(9):1589-1597
18. Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, et al. *Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med. 2005;353(2):123-132
19. Food and Drug Administration (2011) *Summary review (application number: 202570Orig1s000)*. Food and Drug Administration, Silver Spring
20. An SJ, Chen ZH, Su J, Zhang XC, Zhong WZ, Yang JJ, et al. *Identification of enriched driver gene alterations in subgroups of non-small cell lung cancer patients based on histology and smoking status*. PLoS ONE 2012;7:e40109
21. Nishino M, Klepeis V, Yeap B, et al. *Histologic and cytomorphic features of ALK-rearranged lung adenocarcinomas*. Mod Pathol. 2012; 25(11):1462-72
22. Horn L, Pao W. *EML4-ALK: Honing In on a New Target in Non-Small-Cell Lung Cancer* J Clin Oncol 2010;16:1561-1571
23. Weickhardt AJ, Camidge DR. *The therapeutic potential of anaplastic lymphoma kinase inhibitors in lung cancer: rationale and clinical evidence*. Clin Invest 2011; 1(8): 1119-1126
24. Atherly A, Camidge R. *The cost-effectiveness of screening lung cancer patients for targeted drug sensitivity markers*. British Journal of Cancer (2012) 106, 1100 - 1106;
25. Rodig S, Mino-Kenudson M, Dacic S et al. *Unique Clinicopathologic Features Characterize ALK-Rearranged Lung Adenocarcinoma in the Western Population*. Clin Cancer Res 2009;15(16): 5216-5223
26. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. *Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med 2010;363:1693-1703.
27. Thunnissen E, Bubendorf L, Dietel M et al. *EML4-ALK testing in non-small cell lung carcinomas of the lung: a review with recommendations*. Virchows Arch. 2012 Sep;461(3):245-57
28. Mino-Kenudson M, Chirieac L, Law K, et al. *A Novel, Highly Sensitive Antibody Allows for the Routine Detection of ALK-Rearranged Lung Adenocarcinomas by Standard Immunohistochemistry* Clin Cancer Res 2010;16:1561-1571
29. Yi ES, Boland JM, Maleszewski JJ, et al. *Correlation of IHC and FISH for ALK gene rearrangement in non-small cell lung carcinoma: IHC score algorithm for FISH*. J Thorac Oncol 2011;6:459-65
30. Garrido P, de Castro J, Coucha A, et al. *Guidelines for biomarker testing in advanced non-small-cell lung cancer: A national consensus of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) and the Spanish Society of Pathology (SEAP)*. Clin Transl Oncol 2012; 14:338-349
31. Soda M, Isobe K, Inoue A et al. *A Prospective PCR-Based Screening for the EML4-ALK Oncogene in Non-Small Cell Lung Cancer*. Clin Cancer Res. 2012; 18(20):5682-5689

РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЛЕД ТРОНУЛСЯ?



С.А. Тюляндин

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Рак поджелудочной железы остается неприступной крепостью для современной онкологии. Бессимптомное течение на ранних стадиях приводит к поздней диагностике у подавляющего большинства больных. При этом даже проведение лечения на ранних стадиях приводит к излечению лишь каждого пятого пациента, у остальных в последующем развивается прогрессирование заболевания. На этапе же местнораспространенного и метастатического процесса возможности хирургического, лучевого и лекарственного методов лечения ограничены. Даже в США показатель 5-летней выживаемости больных раком поджелудочной железы составляет всего 6%, а при метастатическом процессе медиана продолжительности жизни составляет 4-6 месяцев.

Гемцитабин стал препаратом выбора при проведении лекарственной терапии у больных раком поджелудочной железы в 90-х годах. Основанием этому послужили результаты рандомизированно-

злся способен достоверно увеличить медиану продолжительности жизни больных [3]. Однако добавка в медиане выживаемости от добавления эрлотиниба составила всего 11 дней.

Некий оптимизм появился после публикации французскими коллегами результатов рандомизированного исследования, в котором сравнивали стандартный режим использования гемцитабина (1000 мг/м² в/в еженедельно 7 недель, после 2-недельного перерыва 1, 8, 15 дни каждые 4 недели) и комбинацию FOLFIRINOX у больных метастатическим раком поджелудочной железы [4].

и инициации второй линии состояла 4 месяца в обеих группах.

Авторы сделали вывод, что комбинация FOLFIRINOX является единственной способной достоверно и значительно улучшить результаты лечения больных раком поджелудочной железы по сравнению с гемцитабином. Однако столь замечательные клинические результаты FOLFIRINOX сопровождались серьезной токсичностью, которая достоверно ухудшила качество жизни больных по сравнению с терапией гемцитабином. Частота нейтропении 3-4 степени возросла с 21% до 45,7%, фебрильной нейтропе-

редукции доз, увеличения интервалов лечения и профилактического назначения Г-КСФ [5]. Было предложено несколько модификаций данной комбинации за счет снижения дозы иринотекана до 150 мг/м² и отказа от струйного введения 5-фторурацила. Подобные модифицированные режимы уменьшили проявления токсичности, однако непонятно, как это сказалось на эффективности терапии. Но даже модифицированный FOLFIRINOX требует тщательного отбора больных. Как правило, это пациенты в общем удовлетворительном состоянии (ECOG 0-1), без выраженной потери веса, с нормальными биохимическими показателями, отсутствием билиарного стента. Больные раком поджелудочной железы с такими характеристиками составляют меньшинство, для остальных мы все равно вынуждены использовать малоэффективный гемцитабин.

Поэтому представляются важными результаты рандомизированного исследования МРАСТ, доказанные на конференции ASCO (февраль 2013 года, Сан-Франциско, США), в котором проводилось сравнение эффективности и токсичности гемцитабина и комбинации гемцитабина и наб-паклитаксел (Абитаксел компании Cellgene) [6]. Наб-паклитаксел представляет собой паклитаксел связанный с альбумином, что обеспечивает большую (по сравнению с обычным паклитакселом) площадь под фармакокинетической кривой, то есть более длительную экспозицию препарата в крови, а также лучшую способность проникать через базальные и клеточные мембранны и связываться с альбумин-транспортными белками (например SPARC), которых

| Препарат | Дозы и режим введения |
|--------------|--|
| Оксалиплатин | 85 мг/м ² в/в в течение 2 часов |
| Иринотекан | 180 мг/м ² в/в в течение 2 часов |
| Лейковорин | 400 мг/м ² в/в в течение 2 часов одновременно с иринотеканом |
| 5-Фторурацил | 400 мг/м ² в/в струйно немедленно по окончанию инфузии лейковорина; затем 2400 мг/м ² в/в инфузия в течение 46 часов |

Таблица 1. Комбинация FOLFIRINOX [4].

Курс лечения повторяется каждые 2 недели в течение 6 месяцев.

В исследование были включены 342 пациента, которым удалось провести в среднем 10 курсов FOLFIRINOX и 6 курсов лечения гемцитабином. Назначение FOLFIRINOX достоверно увеличило частоту объективных эффектов с 9,4% до 31,6% (p<0,0001), медиану времени до прогрессирования с 3,3 до 5,4 мес. (p<0,0001), общую продолжительность жизни с 6,8 до 11,1 мес. (p<0,0001), 1-годичную выживаемость увеличилась с 20,6% до 48,4%. Медиана продолжительности жизни после прогрессирования

с 1,2% до 5,4%, тромбоцитопения с 3,6% до 9,1%, диареи с 1,2% до 11,4%, периферической нейропатии с 0% до 9%.

Столь серьезный выигрыш в результативности стимулировал многих онкологов заменить гемцитабин на комбинацию FOLFIRINOX при лечении больных раком поджелудочной железы. Однако оказалось, что комбинацию FOLFIRINOX в тех дозах, которые были использованы в рандомизированном исследовании, большинство больных не переносят в связи с серьезной токсичностью (главным образом гематологической и диарей), что требует

Продолжение на стр. 14

Начало на стр. 11 «Рак поджелудочной железы: лед тронулся? ...»

особенно много на мембранных клеток стromы рака поджелудочной железы. Благодаря этим свойствам использование наб-паклитаксела на 33% увеличивает (по сравнению с использованием паклитаксела растворенного в кремафоре) концентрацию действующего вещества в опухолях поджелудочной железы. На предклиническом этапе отмечен синергизм гемцитабина и наб-паклитаксела. Проведенная II фаза клинических исследований подтвердила высокую терапевтическую активность комбинации у больных раком поджелудочной железы.

В исследование МРАСТ было включено 842 больных метастатическим раком поджелудочной железы, которым проводили первую линию химиотерапии гемцитабином в дозе 1000 мг/м² в/в еженедельно в течение 7 недель, затем через 2 недели 1, 8 и 15 дни каждые 4 недели в комбинации с плацебо или наб-паклитакселом в дозе 125 мг/м² в/в 1, 8 и 15 дни каждые 4 недели. Для включения в исследование больные должны были быть в общем удовлетворительном состоянии (статус Карновского 70 и более), с измеряемыми проявлениями болезни и нормальным уровнем билирубина. Основным критерием эффективности была медиана продолжительности жизни, также проводили оценку частоты объективного эффекта, времени до прогрессирования и токсичности. Число больных было рассчитано исходя из гипотезы, что комбинация уменьшит относительный риск смерти на 23% (HR=0.769).

Средний возраст больных составил 62 года, в основном мужчины (58%) в общем удовлетворительном состоянии (статус Карновского

90-100 и 70-80 в 60% и 40% соответственно), у 84% больных имелись метастазы в печени и у 39% метастазы в легкие, 3 и более метастатических очагов имелись у 92% больных, билиарный стент был установлен у 17% пациентов. Медиана продолжительности жизни в группе больных, получавших комбинацию препаратов составила 8,5 мес., а у получавших монотерапию гемцитабином – 6,7 мес. (HR=0,72, p=0,000015), достоверное увеличение на 1,8 месяца. Одногодичная выживаемость увеличилась с 22% в группе гемцитабина до 35% в группе комбинации. Увеличение продолжительности жизни наблюдалось независимо от различных прогностических факторов. Медиана времени до прогрессирования составила 5,5 мес. и 3,7 мес. при назначении комбинации и гемцитабина соответственно (HR=0,69, p<0,000024). Назначение комбинации увеличило частоту объективного эффекта с 7% до 23%.

Медиана продолжительности лечения составила 3,9 мес. в группе комбинации и 2,8 мес. в группе гемцитабина. Токсичность проводимой терапии заставила произвести редукцию доз препаратов у 47% и 33% больных, получавших комбинацию и гемцитабин соответственно. Назначение комбинации увеличило частоту нейтропении 3-4 степени с 27% до 38% без серьезного увеличения частоты фебрильной нейтропении (1% и 3%). Среди других осложнений 3-4 степени в группе, получившей комбинацию, чаще наблюдали слабость (7% и 17%), периферическую нейропатию (<1% и 17%), диарею (2% и 7%). Смерть от токсичности на фоне лечения зарегистрирована у 4 больных в каждой группе.

Таким образом, несмотря на увеличение токсичности и ухудшение переносимости, назначение

комбинации наб-паклитаксела и гемцитабина привело к достоверному улучшению результатов лечения. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о большей эффективности комбинаций противоопухолевых препаратов по сравнению с монотерапией гемцитабином. Но это не значит, что в ближайшее время лечение гемцитабином потеряет свою актуальность. И в том и другом исследовании критерии включения отсеивали большую группу больных раком поджелудочной железы с неблагоприятным прогнозом.

Как часто мы видим больных раком поджелудочной железы без выраженных симптомов заболевания, в общем удовлетворительном состоянии (статус ECOG 0-1) или с нормальным уровнем билирубина? Большинство наших больных имеют выраженный болевой синдром, потерю веса, слабость, затрудняющую самообслуживание, билирубинемию и повышение активности печеночных ферментов. Таким больным проведение комбинированной химиотерапии чревато развитием серьезных побочных эффектов, и для них сегодня монотерапия гемцитабином является наилучшим выбором. Для больных без симптомов заболевания или с их минимальными проявлениями следует думать о назначении комбинированной химиотерапии. Какую из них следует предпочесть? Для России этот вопрос не является актуальным, так как наб-паклитаксел не зарегистрирован в нашей стране. Поэтому модифицированный FOLFIRINOX (без струйного введения 5-фторурацила) является достойным кандидатом для проведения лечения. Представляется интересным оценить эффективность модифицированного режима не только у больных метастати-

ческим процессом, но и при местном распространении.

Что касается стран, в которых наб-паклитаксел зарегистрирован, вопрос о том, какой комбинированный режим предпочтительнее, является открытым. Следует ожидать, что ответ на этот вопрос может быть дан путем проведения исследования по сравнению FOLXIRINOX и комбинации гемцитабина и наб-паклитаксела. Однако более перспективным представляется направление на поиск биомаркеров чувствительности или нечувствительности опухолевых клеток к названным препаратам. Одним из потенциальных биомаркеров чувствительности к наб-паклитакселу является белок SPARC, участвующий в транспорте препарата в цитоплазму [Desai N, 2009]. Белок hENT1, участвующий в транспорте гемцитабина в опухолевую клетку, а также RRM1, участвующий в синтезе дезоксирибонуклеотидов, являются потенциальными биомаркерами соответственно чувствительности и резистентности клеток рака поджелудочной железы к гемцитабину. Высокая экспрессия hENT1 и RRM1 выявлена в 85% и 40% случаев аденокарцином поджелудочной железы соответственно [Fisher S., 2012]. Исследования по оценке этих белков в качестве предикторов эффективности гемцитабина продолжаются.

Таким образом, в ближайшем будущем мы можем ожидать персонализации лечения местно-распространенного и метастатического рака поджелудочной железы, учитывающей как клинические, так и молекулярные факторы, предсказывающие эффективность и переносимость каждого режима химиотерапии.

Литература:

- Burris 3rd AH, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 1997; 15: 2403-13.
- Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 5513-8.
- 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.
- Conroy T, Paillet B, François E, et al. Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer – a Groupe Tumeurs Digestives of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer study. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 1228-36.
- Conroy T, Gavoille C, Samalin E, Ychou M, Ducreux M. The role of the FOLFIRINOX regimen for advanced pancreatic cancer. *Curr. Oncol. Rep.* Published online 23 January 2013.
- Von Hoff D, Ervin T, Arena F, et al. Randomized phase III study of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine vs gemcitabine alone in patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas (MPACT). *J Clin Oncol.* 30, 2012 (suppl 34; abstr LBA148).
- Desai N, Trieu V, Damascelli B, Soon-Shiong P. SPARC expression correlates with tumor response to albumin-bound paclitaxel in head and neck cancer patients. *Transl Oncol.* 2009 May; 2(2): 59-64.
- Fisher S, Patel S, Bagci P, et al. An analysis of ERCC1, hENT1, RRM1, and RRM2 expression in resected pancreas adenocarcinoma: Implications for adjuvant treatment. *J Clin Oncol.* 30, 2012 (suppl 4; abstr 206).

ПЕРОРАЛЬНЫЙ ПРИЕМ S-1 В КАЧЕСТВЕ АДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПОВЫШАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Адьювантная пероральная химиотерапия препаратом, известным как S-1 (Taiho Pharmaceutical), значительно повышает выживаемость пациентов с резектабельным раком поджелудочной железы по сравнению со стандартной терапией гемцитабином.

На Симпозиуме по изучению злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, прошедшем с 24 по 26 января 2013 года в г. Сан-Франциско, США, были представлены результаты рандомизированного исследования 3-й фазы, оценивающего эффективность адьювантных режимов химиотерапии – гемцитабин против препарата S-1 у пациентов с резектабельным раком поджелудочной железы (РПЖ). Ранее было показано, что эффективность перорального приема S-1 больными с нерезектабельным РПЖ не уступает гемцитабину.

В исследование, проведенное в 33 клиниках Японии с 2007 по

2010 гг, было включено 385 больных с I-III стадиями РПЖ, которые были разделены в соотношении 1:1 на 2 группы:

- Контрольную, получавших гемцитабин в дозе 1000 мг/м² в/в на 1, 8 и 15 день каждые 4 недели, в течение 6 циклов;
- Исследуемую, получавших препарат S-1 в дозе 40-60 мг перорально (в зависимости от площади тела) дважды в сутки с 1 по 28 дни каждые 6 недель, в течение 4 циклов.

Основной целью исследования была общая выживаемость, вторичной – безрецидивная выживаемость.

На настоящий момент доступны промежуточные данные о 2-летней общей выживаемости, которая составила 53% (95% ДИ, 46-60) для гемцитабина и 70% (95% ДИ, 63-76) для S-1. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 29% и 49% соответственно.

Относительный риск смерти для пациентов, получавших пре-

парат S-1, был на 44% ниже (log rank test, p<0,0001) по сравнению с гемцитабином. Токсичность химиотерапии для S-1, в сравнении с гемцитабином, по некоторым показателям была существенно меньше (см. таблицу).

Ведущий автор исследования, заместитель директора Центра Рака в Сидзуоке (Япония), доктор медицины Кацухико Уесака так комментирует свои результаты: «Наши данные по выживаемости оказались намного оптимистичней, чем мы ожидали. Основываясь на них, мы надеемся, что рекомендации для постхирургического лечения при раке поджелудочной железы в Японии будут изменены с гемцитабина на монотерапию S-1».

Следует отметить, что эффективность S-1 была подтверждена только для популяции больных, проживающих в Японии. Известно, что метаболизм S-1 отличается между азиатской и европейской этническими группами. В по-

| Токсичность 3-4 степени | Гемцитабин (%) | S-1 (%) |
|-------------------------|----------------|---------|
| Слабость | 4.7 | 5.4 |
| Анорексия | 5.8 | 8.0 |
| Лейкопения | 38.7 | 8.6 |
| Тромбоцитопения | 9.4 | 4.3 |
| Анемия | 17.3 | 13.4 |
| Повышение AST | 5.2 | 1.1 |

следней зафиксирована более выраженная токсичность со стороны желудочно-кишечного тракта, что приводит к снижению дозы S-1 у европейских пациентов. Поэтому для подтверждения его эффективности у больных РПЖ в странах Европы и Северной Америки необходимо проведение отдельных клинических исследований.

Источник: 2013 Gastrointestinal Cancers Symposium (GICS), January 24-26, 2013, San Francisco, California: Abstract 145.

AACR 2013: ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ОПУХОЛИ И ТЕОРИЯ КЛОНОВ – МЫ БЛИЗКИ К РАЗГАДКЕ КАК ЛЕЧИТЬ РАК?

Вашингтон, 6-10 апреля 2013

Основными темами, обсуждаемыми на конгрессе Американской Ассоциации по Изучению Рака (AACR), стали гетерогенность опухоли и теория клонов.

Суть:

- Каждая опухолевая клетка в процессе деления приводит к образованию клона генетически идентичных клеток.
- Из-за мутаций и других изменений исходный клон клеток разделяется на независимые подклоны.
- Опухоль становится неоднородной по клеточному составу.
- Течение болезни, определенное каждым подклоном, может быть различным.

Пример:

2 метастаза одной первичной опухоли. Один метастаз сохранил молекулярно-генетические признаки первичной опухоли и развивается из ее клеток (подклон «А»), второй метастаз – в том же органе – в силу генетических мутаций образован подклоном клеток «Б», соответствую-

щих гистологически первичной опухоли, но отличающейся, например, мутацией PIK3CA. Дальнейшее развитие болезни: метастаз, образованный подклоном «А», остается без изменений в развитии и размерах; метастаз, образованный подклоном «Б», начинает метастазировать самостоятельно. В других органах появляются метастазы, отличные по молекулярно-генетическим признакам от первичной опухоли, соответствующие типу «Б», и, как правило, с более агрессивным течением. В определенный момент появляются подклоны «В», «Г» и т.п. – каждый со своим развитием и течением.

В описанном случае речь идет о *внутриопухолевой гетерогенности*. Внутриопухолевая гетерогенность также встречается в буквальном смысле внутри одной опухоли, т.е. внутри одного опухолевого очага: различные участки опухолевого очага образованы подклонами «А» и «Б».

Второй вариант – это *межопухолевая гетерогенность*. У каждого пациента с единственным гистологическим вариантом, например, с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), существует свой клон. У пациента 1 – клон «1», у пациента 2 – клон «2». И, конечно,

но, течение болезни разное. Это хорошо изучено на примере НМРЛ, с мутацией EGFR или без нее.

- Течение болезни определяют не только геномные, но и эпигеномные изменения в каждой отдельной клетке (примечание: геномные изменения – изменения в последовательности ДНК; эпигеномные изменения – метилирование, фосфорилирование, ацетилирование и т.п. компонентов хроматина).
- Вторичные изменения одного и того же гена влияют на течение болезни (например, мутация гена рецептора EGFR).

Как же лечить рак?

В теории – необходимо подавлять развитие каждого подклона, персонализировать терапию, влиять на каждую «мутацию», обеспечивающую выживание и деление клетки. Ведь уже известно из практики, что резистентность к терапии может быть вызвана устойчивостью определенного подклона (или даже одной клетки-предшественника подклона).

Схема лечения пациента в недалеком будущем может выглядеть так:

• Биопсия метастазов (а может анализ ДНК опухолевых клеток в плазме методом цифровой ПЦР – новое направление в диагностике) с определением молекулярно-генетического профиля опухоли >

- Назначение активного для выявленных изменений универсального препарата (возможно, вне зависимости от гистологического типа опухоли) >
- Последующая оценка молекулярно-генетического профиля у пациентов с прогрессированием болезни >
- Назначение нового препарата, подавляющего активность вновь выявленных изменений

• *Об Американской Ассоциации по Изучению Рака (AACR)*

Американская ассоциация, объединяющая специалистов, занимающихся фундаментальной онкологией и трансляционными исследованиями во всем мире. Ассоциация была создана в 1907 году 11 врачами, которых заинтересовал вопрос изучения рака. Сегодня AACR – это крупнейшее ведущее профессиональное сообщество. Например, 20% всех цитируемых в онкологии публикаций приходятся

на журналы AACR, а в комитеты входят Нобелевские лауреаты, в том числе действующий директор Национального Института Рака (NCI). Ежегодный Конгресс AACR – «аналог» конгресса ASCO в фундаментальной онкологии.

Узнать больше об этом и о другом, к примеру:

- какие мишени являются наиболее перспективными для таргетной терапии сегодня,
 - о втором «рождении» иммунотерапии,
 - как проводить клинические исследования при опухолях с разными молекулярно-генетическими изменениями,
 - почему использование таргетных препаратов при разных изменениях EGFR, ALK или KRAS приводит к ответу,
- можно на конференции Общества онкологов-химиотерапевтов «ЛУЧШЕЕ ПО МАТЕРИАЛАМ СИМПОЗИУМОВ И КОНГРЕССОВ 2013», которая состоится в Сочи 28-30 июня 2013 г. Регистрация открыта на сайте RosOncoWeb.

КОНФЕРЕНЦИЮ ОБЩЕСТВА ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ, ПОСВЯЩЕННУЮ ВОПРОСАМ ЛЕЧЕНИЯ МЕЛНОМЫ, ПОСЕТИЛИ В ЧЕЛЯБИНСКЕ БОЛЕЕ 200 УЧАСТНИКОВ.



В ЕКАТЕРИНБУРГЕ УСПЕШНО ПРОШЛА КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO ПО РАКУ ЯИЧНИКОВ

Газета Общества онкологов-химиотерапевтов

Издается 1 раз в месяц
Выпуск 4.2013 – тираж 3000 экз. заказ 1000.

Адрес редакции:
119021 Москва,
ул. Тимура Фрунзе, 16/3,
офис 21-22,
т. (499) 245 50 78,
email: info@russco.org

Распространяется бесплатно.
При перепечатке материалов необходимо получить разрешение редакции.