



RUSSCO

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Официальная газета общества | Выпуск 11 • 2013



«ОНКОЛОГИЧЕСКОЕ СООБЩЕСТВО СМОЖЕТ СТАТЬ РЕАЛЬНОЙ СИЛОЙ ПРИ ОБЪЕДИНЕНИИ СПЕЦИАЛИСТОВ И ОБЩЕСТВЕННЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ»



С.А. Тюляндин

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

В сентябре в Санкт-Петербурге состоялся очередной VIII Всероссийский съезд онкологов, который подвел итоги развития онкологической службы за 4 года. Отмечено, что за последние годы, несмотря на рост числа заболевших злокачественными опухолями в стране (это число достигло и превышает 500000 новых случаев ежегодно), наблюдается стабилизация или даже тенденция к снижению смертности. Снизилась однодневная летальность, увеличилось число больных, диагностируемых на ранних стадиях. Стартовала программа обязательной диспансеризации населения России, в которой имеется блок диагностических процедур, направленных на раннее выявление онкопатологии. Во многих онкологических учреждениях страны произошло обновление материально-технической базы.

Однако съезд и его участники не столько рапортовали о победах, сколько говорили о проблемах и нерешенных задачах, стоящих перед онкологической службой страны. Вызывает тревогу дефицит кадров, как онкологов, так и специалистов других специальностей (морфологов, медицинских физиков, анестезиологов и реаниматологов, среднего и младшего медицинского персонала). Согласно приказу 915 МЗ России разрешено оказание помощи онкологическим больным в учреждениях не-онкологического профиля и частных клиниках, не имеющих возможность обеспечить больному комплексный и комбинированный подход лечения

злокачественных опухолей. В стране остается большое число онкологических учреждений требующих обновления материально-технической базы. Большие нарекания вызывает лекарственное обеспечение и организация проведения лекарственного лечения онкологических больных. Отстает от потребности возможность проведения лучевой терапии, особенно с использованием новых технологических решений (конформного облучения, стереотаксической лучевой терапии).

Прочитайте резолюцию съезда. Там практически ничего нет о победах, большая часть резолюции подчеркивает существующие проблемы и предлагает пути их решения. Накануне съезда Минздрав объявил о назначении нового Главного онколога России. Им стал директор Российской онкологической научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН академик Михаил Иванович Давыдов. Главный онколог считает, что онкологическое сообщество сможет стать реальной силой только при объединение усилий всех специалистов и общественных организаций, участвующих в оказании онкологической помощи пациентам России. Платформой для объединения будет Ассоциация онкологов России, чей устав будет переработан с учетом новых задач. В Ассоциацию предложено вступить всем профессиональным сообществам, в том числе и Обществу онкологов-химиотерапевтов для (как написано в резолюции) координации деятельности по развитию онкологической службы, написанию и внедрению в клиническую практику стандартов и протоколов лечения злокачественных опухолей.

Это важный шаг, расширяющий возможности Общества. Как Вы знаете, Общество онкологов-химиотерапевтов в прошлом году опубликовало рекомендации по лекарственной терапии злокачественных опухолей и планирует их обновить в этом году, выпустив очередной том рекомендаций к Российскому онкологическому конгрессу. Эти рекомендации являются синтезом мнений широкого круга специалистов, представляющих различные научные и практические онкологические учреждения нашей страны. Теперь есть надежда, что данные рекомендации будут основой для написания стандартов и протоколов лечения больных злокачественными опухолями.

Новый Устав будет предполагать членство в Ассоциации физических лиц – то есть нас с Вами, врачей и медицинских сестер. Я рекомендую всем членам RUSSCO стать и членами Ас-

социации. Это усилит позиции нашей специальности и сделает возможным оказывать влияние на принятие важных решений для развития лекарственной терапии. Кроме того, с 2015 года аттестация специалистов будет передана в руки профессиональных организаций, т. е. в нашем случае Ассоциации онкологов России. И вероятно, Ассоциация будет проводить аттестацию, в первую очередь, ее членов.

В резолюции предложено внести необходимые корректировки в номенклатуру специальностей врачей и иных медицинских работников, занятых в оказании специализированной онкологической помощи населению РФ. Речь идет, в том числе, и о выделении специальности врач-химиотерапевт. Однако это решение должно быть проработано так, чтобы при переходе к новой специальности врачи не потеряли стаж, имеющиеся категории и профессиональные льготы. Выделение такой специальности, прежде всего, объясняется необходимостью внедрения специальных программ обучения на этапе ординатуры и интернатуры (если эта форма обучения будет сохранена). Развитие лекарственной терапии требует высокообразованных специалистов, разбирающихся кроме онкологии еще и основах биологии, молекулярной генетики и иммунологии. Выделение такой специальности подразумевает, что все лекарственное лечение должно проводиться сертифицированными онкологами-химиотерапевтами.

В резолюции съезда дана негативная оценка решению об оказании медицинской помощи онкологическим больным в учреждения общего профиля и частных клиниках. Успешное лечение онкологических больных сегодня возможно только при использовании комбинированных и комплексных методов лечения, которые отсутствуют в неонкологических стационарах. Предложено привлечь специалистов Ассоциации онкологов России к сертификации специалистов и лицензированию лечебных учреждений для оказания помощи онкологическим больным, разрешив последнюю только стационарам, имеющим возможность проведения полного спектра противоопухолевого комплексного лечения больных с первичными, рецидивными и метастатическими опухолями.

Сегодняшние мощности коечного фонда онкологических учреждений не способны обеспечить лекарственным лечением всех нуждающихся больных. Это еще одна из причин проблемы доступности онкологической

помощи. Выходом из этой ситуации представляется открытие дополнительных мощностей дневных стационаров с соответствующими ставками врачей и среднего и младшего медперсонала, поскольку основные химиотерапевтические препараты или их комбинации могут быть использованы в амбулаторных условиях. Следует признать порочную практику проведения противоопухолевого лекарственного лечения врачами других специальностей (пульмонологи, гастроэнтерологи, гинекологи, хирурги, урологи и т.д.) вне онкологических стационаров.

В резолюции нашло отражение просьба нашего Общества о защите медицинского персонала, больных, их родственников и окружающей среды от воздействия и загрязнения противоопухолевыми препаратами. Мы работаем с опасными веществами, относящимися к классу профессиональной вредности 3.4. Страшнее только боевые отравляющие вещества. Это признается всеми, мы имеем некоторые льготы за работу с профессиональными вредностями. При этом нет никаких нормативных документов, регламентирующих защиту от вредного воздействия при работе с цитостатиками. Как она должна проводиться в отделении, в аптеке, при утилизации отходов и т.д. Какие требования к сертификации рабочих мест должны быть предъявлены, как должно проходить обучение и инструктаж врачей и медицинских сестер, работающих с противоопухолевыми препаратами?

Все это контрастирует с жесткими мерами по защите персонала, практикуемыми в клиниках других стран. Мы добиваемся, чтобы все заинтересован-

ные ведомства обратили внимание на эту проблему, разработали и внедрили санитарно-гигиенические нормы, связанные с работой и утилизацией цитостатиков для снижения профессионального риска и угрозы загрязнения окружающей среды.

Большую тревогу вызывает и обеспечение лечебного процесса противоопухолевыми препаратами. Всем очевидно недостаточное финансирование закупок цитостатиков и средств поддержки. Сумма, потраченная на закупку противоопухолевых препаратов в 2012 году, составила 44 млрд. руб. Из них, 48% средств было затрачено на закупку 3 противоопухолевых препаратов в рамках программы «7 нозологий». Были закуплены иматиниб (Гливек) для лечения хронического миелоидного лейкоза, ленолидамид (Вэлкайд) для лечения миеломной болезни и ритуксимаб (Мабтера) для лечения злокачественных лимфом. В структуре заболеваемости эти 3 нозологии в сумме составляют не более 25000 больных или 5% от числа вновь заболевших. На остальных 95% больных тратится другая половина (23 млрд. руб.) выделенных на покупку лекарств средств. Очевидно, что следствием этого является повсеместно ощущаемый дефицит лекарственных противоопухолевых препаратов.

При регистрации около 500000 новых случаев злокачественных опухолей ежегодно, как минимум 340000 больных должны получать системную лекарственную терапию (химиоте-

Продолжение на стр. 3

Лекции

Мастер-классы

Хирургическая сессия

Лучевая терапия

Конкурс молодых ученых

Сестринская сессия

Выставка

XVII

РОССИЙСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС

ESMO

ESGO

Приветствуем
участников! стр. 23

www.rosoncoweb.ru

ASCO

Москва,
Конгресс-
центр ЦМТ

12-14
ноября
2013

ОНКОМОРФОЛОГИЯ

Продолжение (ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ СООБЩЕСТВО МОЖЕТ ПОВЛИЯТЬ НА СИТУАЦИЮ В ОНКОЛОГИИ.... стр. 1)

рапио, гормонотерапию, иммунотерапию, таргетную терапию или их комбинацию) на различных этапах лечения: III-IV стадии - 42,7% (216,5 тыс.) плюс как минимум половина от I-II стадии (125,0 тыс.). К этой цифре ежегодной потребности в проведении химиотерапии для вновь заболевших следует прибавить больных, заболевших ранее и продолжающих получать лекарственное лечение с адъювантной целью или при прогрессировании процесса. Сколько таких больных в действительности не знает никто. Но думаю (пусть меня поправят, если не так) что на каждого нового больного приходится как минимум один ранее заболевший больной, нуждающийся в продолжении или инициации лекарственной терапии. Итого примерно 680000 больных в год.

В 2012 году химиотерапию получили 207,0 тыс. больных (Кагрин и соавт. 2013). Таким образом, для лечения 680000 больных в год вместо 207000, которые получают лечение в реальности, нам надо увеличить бюджет на закупку противоопухолевых препаратов как минимум в 3 раза (с 23 млрд до 69 млрд. руб). На это нам надеяться не приходится. В ближайшие годы мы будем жить в условиях бюджетного маневра, осуществляемого правительством, который предусматривает существенное сокращение социальных расходов. Так в следующем году планируется сокращение расходов федерального бюджета на здравоохранение на 35%. Из этого следует ожидать сокращение бюджета федеральных

онкологических институтов. Но этот маневр почувствуют все. Известно, что федеральные льготники (большинство онкологических больных относятся к этой категории) обеспечиваются противоопухолевыми препаратами в рамках программы дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛЮ). Так вот, начиная с 2014 года программа ДЛЮ, финансируемая федеральным бюджетом, прекращает существование. Все обеспечение лекарствами федеральных льготников становится обязанностью регионов. Обязанность регионам передана, а деньги нет. И в условиях дефицитности большинства региональных бюджетов есть большое сомнение, что регионы будут способны обеспечить всех больных необходимыми лекарствами. В резолюции съезда говорится о критической ситуации, которая неминуемо приведет к ухудшению онкологической помощи населению регионов.

Частичным выходом из нее могло бы быть повышение тарифов ОМС, которое бы компенсировало выпадающие расходы. В условиях ограниченного финансирования следует в первую очередь обеспечить лекарственной терапией те группы больных, которые имеют наибольший шанс излечения от ее назначения, что делает экономически оправданным и выгодным для государства (например адъювантная лекарственная терапия рака молочной железы и колоректального рака III стадии, рака яичников, химиолучевая терапия рака шейки матки и опухолей головы и шеи, химиотерапия герминогенных опухолей, остеогенной саркомы и саркомы Юнга, гастроинтестинальные

стромальные опухоли и т.д.). Список может быть уточнен в зависимости от финансовых возможностей. Для этих больных целесообразно создать программу, аналогичную программе «7 нозологии» с обязательным обеспечением каждого больного необходимым объемом лекарственных средств. (расширение программы «7 нозологии» - от гематологических опухолей к солидным, где уже сегодня можно получить результаты лечения, превосходящие такие при заболеваниях, входящих в «7 нозологии»).

Лекарственная терапия переживает сегодня революционный этап. От эмпирического назначения противоопухолевых препаратов, в основе механизма действия которых лежит способность нарушать синтез ДНК и предотвращать процесс митоза в опухолевых клетках, происходит поиск препаратов, способных нейтрализовать работу того или иного белка, определяющего злокачественность опухолевой клетки. Развитие фундаментальной биологии доказало, что рак это болезнь генома, многочисленные нарушения структуры ДНК приводят к появлению белков с отличными от нормальных свойствами (как например способность к неограниченной пролиферации, инвазии и метастазированию, подавление апоптоза, индукция неоангиогенеза, иммуносупрессия и т.д.). Современные методы исследования структуры генома (например, секвенирование всего генома или только экзона), набора белков в опухолевой клетке (протеомика) позволило выявить новые неизвестные мишени для лекарственной терапии. Первые препараты, разработанные на основе повреждения конкретной

мишени (рецептор эпидермального фактора роста 2 и трастузумаб (Герцептигин), рецептор CD20 и ритуксимаб (Мабтера), рецептор cbl-abl и иматиниб (Гливек), мутированный рецептор эпидермального фактора роста 1 и ингибиторы тирозинкиназы (гептиниб и эрлотиниб), химерный белок ALK и кризотиниб (Ксалкори) существенно повысили эффективность лекарственной терапии при раке молочной железы, злокачественных лимфомах, хроническом лимфолейкозе и adenокарциноме легкого.

В настоящее время в исследований находятся сотни новых лекарств, направленных на блокирование работы «неправильных» белков опухолевой клетки. Это будет основным направлением развития лекарственной терапии злокачественных опухолей. Для правильного выбора препарата или комбинаций из нескольких препаратов необходимо точное знание, какие генетические нарушения и, соответственно «неправильные белки», имеются в опухолевой клетке конкретного больного. Для этих определений необходимы сложные методы анализа структуры ДНК и белков в опухоли и нормальной ткани больного с соответствующей сложной аппаратурой и специалистами соответствующей квалификации. Все это отсутствует в наших онкологических лечебных учреждениях. Если мы не сделаем доступными эти методы для наших больных, то мы не сможем использовать приходящие в клинику новые эффективные противоопухолевые препараты, рассчитанные на повреждение конкретной мишени. Таким образом, мы стоим перед угрозой технологического отставания, если не

начнем думать сегодня о создании в каждом федеральном округе региональной молекулярно-генетической лаборатории с соответствующими кадрами, способной обеспечить выполнение необходимых для характеристики биологических свойств опухоли исследований.

Эти тревожные мысли пока не нашли своего отражения в резолюции. Общество пытается частично снять проблему, осуществляя программу молекулярно-генетического тестирования. Методы молекулярно-генетического тестирования должны войти в стандарты диагностики и лечения онкологических больных и финансироваться государством, также как и соответствующие лаборатории. Надеюсь, что это случится в ближайшие годы до проведения очередного съезда онкологов России.

Съезд избрал Правление Ассоциации онкологов России и его Президиум. Президентом Ассоциации избран Главный онколог России академик Давыдов. Председатель профессионального общества врачей-химиотерапевтов избран его вице-президентом.

С моей точки зрения, несмотря на негативную экономическую ситуацию, прошедший съезд скорее вызывает положительные эмоции и оставляет надежды на улучшение ситуации с онкологической помощью в стране. Резолюция съезда дает четкие направления работы нашего профессионального сообщества. Призываю всех поддержать деятельность Ассоциации и Главного онколога России по выполнению решений съезда.

ИССЛЕДОВАНИЕ BEATRICE: ДОБАВЛЕНИЕ К АДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ БЕВАЦИЗУМАБА НЕ УЛУЧШАЕТ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОПЕРАБЕЛЬНОГО ТРОЙНОГО НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.А. Тюляндин.

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

В сентябрьском номере Lancet Oncology опубликованы результаты ожидавшегося с большим интересом исследования BEATRICE, в котором принимали участие многие российские центры. В этом исследовании оценивали назначение бевацизумаба в качестве адъювантной терапии у больных операбельным раком молочной железы с тройным негативным фенотипом. Применение бевацизумаба у больных с тройным негативным фенотипом имеет свое теоретическое и практическое обоснование. Известно, что у больных раком молочной железы с тройным негативным фенотипом отмечается повышение концентрации фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), который является мишенью бевацизумаба [1]. Анализ исследования RIBBON-2, где бевацизумаб добавляли к химиотерапии второй линии метастатического рака и исследования GeparQuinto, где бевацизумаб использовали на этапе неадъювантной терапии, показали выигрыш от добавления монокло-

нального антитела у больных с тройным негативным фенотипом.

В исследование BEATRICE включались больные с операбельным раком молочной железы в стадии T1b-T3, HER-2 негативные и отрицательные или с низким (счет по Allrode 2-3) содержанием рецепторов эстрогенов или прогестерона по данным центральной лаборатории. Хирургическое лечение должно быть выполнено в течение 4-11 недель до рандомизации. Критериями включения были нормальная сократительная способность миоканда (фракция выбросы левого желудочка более 55%), нормальные показатели кроветворения, функции почек и печени, нормальные показатели артериального давления или контролируемая гипертензия. После оперативного лечения все больные получали адъювантную химиотерапию: как минимум 4 цикла антрациклинов или таксанов, как минимум 6-8 курсов комбинацией антрациклинов и таксанов (по 3-4 курса каждым). Больным, которым была выполнена органосохраняющая операция, проводилась лучевая терапия после завершения химиотерапии.

Больные были рандомизированы в группу плацебо или бевацизумаба в дозе 15 мг/кг каждые 3 недели или 10 мг/кг каждые 2 недели в течение

одного года. Стратификация проводилась по числу метастазов в подмышечных лимфоузлах (0 vs 1-3 vs 4 и более), проводимой химиотерапии (флутриациклины vs таксаны vs антрациклины и таксаны), рецепторному статусу (негативный vs низкий) и характеру оперативного вмешательства (органосохраняющая vs мастэктомия). В процессе первого года больные наблюдались каждые 3 недели, в течение последующих 2 лет каждые 3 месяца, затем каждые 6 месяцев. Ежегодно всем больным выполнялась маммография. В ходе исследования у больных определяли концентрацию в плазме VEGF-A и VEGFR-2

Основным критерием была продолжительность безрецидивного периода, который определялся от момента рандомизации до возникновения локального или отдаленного прогрессирования заболевания, инвазивного рака в контратеральной молочной железы или смерти от любой причины. Вторичными критериями были общая продолжительность жизни и токсичность. В исследование планировалось включить 2530 больных с целью доказать увеличение 5-летней безрецидивной выживаемости с 72% в группе химиотерапии до 78,2% в группе химиотерапии+бевацизумаб. Это соответствует снижению риска про-

грессирования на 25% (HR=0,75).

За период 2007-2010 гг. в исследование были включены 2591 больная, которые были равномерно распределены между двумя группами согласно прогностическим факторам и характеру лечения. Медиана наблюдения составила 32 месяца. Химиотерапия в запланированном объеме была проведена у 92% в группе химиотерапии и у 93% в группе химиотерапии+бевацизумаб. Запланированная продолжительность введения бевацизумаба была осуществлена у 68% больных. Основными причинами отмены бевацизумаба были токсичность и отказ от лечения.

3-летняя безрецидивная выживаемость в группе химиотерапии составила 82,7% и 83,7% в группе химиотерапии+бевацизумаб (HR=0,87, p=0,18). Характер прогрессирования (локальный, отдаленный, зоны метастазирования) не отличался обеих группах. За период наблюдения 107 (8%) больных умерли в группе химиотерапии и 93 (7%) в группе химиотерапии+бевацизумаб (HR=0,87, p=0,23). Смерть от прогрессирования рака молочной железы наступила у 95 и 86 больных соответственно.

Частота побочных эффектов 3-4 степени составила 57% в группе химиотерапии и 72% в группе

химиотерапии+бевацизумаб. Гематологическая токсичность была одинаковой в обеих группах. У больных, получавших бевацизумаб, чаще наблюдалась гипертензию и протеинурию. Серьезная кардиотоксичность была зафиксирована у 19 больных в группе химиотерапии+бевацизумаб и 2 больных в группе химиотерапии. Смерть от побочных эффектов отмечена у 4 и 3 больных соответственно.

Исследование BEATRICE показало, что добавление бевацизумаба к адъювантной химиотерапии не улучшает результаты лечения больных тройным негативным раком молочной железы. Следует отметить, что безрецидивная 3-летняя выживаемость в группе химиотерапии была существенно выше запланированной. Вероятно это объясняется большой пропорцией больных (63% в той и другой группах) с отсутствием метастазов в подмышечные лимфоузлы. Не отмечено увеличение частоты развития отдаленных метастазов на фоне лечения бевацизумабом. Исследование концентрации VEGF-A и VEGFR-2 в плазме не имело прогностического или предиктивного значения.

Авторы делают вывод, что бевацизумаб не должен быть рекомендован в качестве адъювантной терапии у больных тройным негативным раком молочной железы.



RUSSCO

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

22-24
января
2014, Москва

гостиница «Рэдиссон Славянская»

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*с участием профессора Martine Piccart
в качестве лектора и сопредседателя*

Регистрация и подача тезисов на сайте www.rosoncoweb.ru
01.10.2013-05.01.2014

РАЗВИТИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ. НАРАСТАЮЩИЙ КОНФЛИКТ ФОРМЫ И СОДЕРЖАНИЯ.



Н.В. Жуков

МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ
РФ, Москва

Введение

С момента создания нитроген mustardа, положившего начало лекарственному лечению злокачественных опухолей, прошло не так уж много времени – всего около 70 лет. Однако за эти годы сама противоопухолевая терапия, методы создания и испытания противоопухолевых препаратов и наши представления о механизме их действия претерпели значительные изменения.

Без сомнения появление противоопухолевых препаратов совершило революцию в лечении злокачественных новообразований. Некоторые ранее абсолютно фатальные заболевания (лимфома Ходжкина и агрессивные неходжкинские лимфомы, острые лейкозы, герминогенные опухоли, опухоли семейства саркомы Юнга, остеогенная саркома, детские опухоли) перестали быть таковыми, и пациенты получили реальный шанс на выздоровление. За счет лекарственного лечения удалось в той или иной мере увеличить выживаемость пациентов с неизлечимыми диссеминированными опухолями, а за счет внедрения адьювантной лекарственной терапии – долю излеченных больных ранними стадиями болезни. Многие препараты, в действительности изменившие судьбу больных злокачественными опухолями (докторубицин, 5-фторурацил, цисплатин, циклофосфамид, винкристин, L-аспарагиназа, цитарбин, таксаны, иринотекан, этопозид, блеомицин, тамоксифен), были созданы в 50-х – 80-х годах прошлого века. И это несмотря на то, что тогда онкологи не располагали ни точным представлением о механизме их действия (например, предполагалось, что антрациклины действуют путем интеркаляции в молекулу ДНК, а 5-фторурацил за счет замены уридурина в молекуле РНК и т.д.), ни современной системой клинических исследований. К этому же периоду относится и создание многих режимов химиотерапии, с успехом применяемых (и входящих в стандарты лечения) до настоящего времени.

За последние годы арсенал противоопухолевых препаратов значительно расширился (в настоящее время их насчитывается около 90) и продолжает активно пополняться со все возрастающей скоростью. В дополнение к «классическим» химиопрепаратам

появились новые классы противоопухолевых средств – препараты для эндокринотерапии, иммунотерапии, целевые препараты, радионуклиды для системного введения и т.д. Количество используемых режимов комбинированного лекарственного лечения не поддается подсчету – только при раке молочной железы их около 50. Значимо изменилась и методология адаптации новых препаратов: современные исследования предусматривают постоянно усложняющийся механизм клинических исследований, потенциально призванный страховать пациентов от внедрения препаратов с недоказанной эффективностью и/или безопасностью.

Однако уже очевидным является и то, что несмотря на все теоретические предпосылки для нового прорыва в онкологии, абсолютный выигрыш от внедрения противоопухолевых препаратов с годами становится все меньше (таблица 1), а их стоимость растет опережающими темпами, значимо превышающими инфляцию, стоимость других видов продуктов и рост ВВП

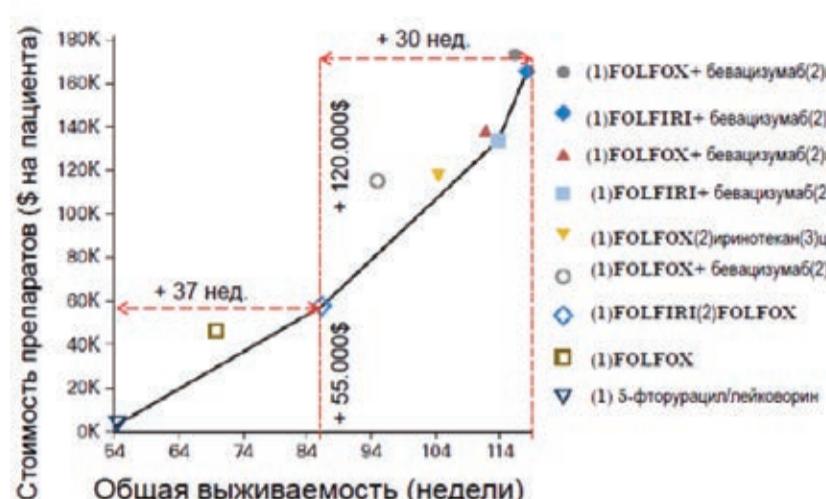


Рисунок 1.9, с изменениями и дополнениями] Изменение стоимости и результатов лечения метастатического колоректального рака.

успехов за огромные деньги? Как нам кажется – нет, т.к. наблюдаемые цифры являются следствием не низкой эффективности современных противоопухолевых препаратов, а следствием недостаточно эффективного подхода к их адаптации и внедрению. И современная концепция «доказательной медицины», клинических исследований,

нных гипотез).

2. Регуляторные и формализующие нормы – обеспечение достоверности полученных данных, регуляция процесса создания препаратов, их approbации и регистрации.

Очевидным является то, что для достижения оптимальных результатов важны обе составляющие, но

Клинические исследования

Не секрет, что от момента выявления перспективной субстанции, показавшей противоопухолевую активность, до ее клинической адаптации, в настоящее время проходит не менее 5-10 лет. Все это время занимают до-клинические и клинические исследования. Так же не секрет, что в настоящее время клинические исследования составляют значительную (если не основную) часть стоимости новых противоопухолевых препаратов. И все усложняющиеся правила проведения исследований, которые прекрасно ощущают на себе врачи, в них задействованные, значительно увеличивают эту стоимость.

Согласно доступным on-line данным [10] лишь за период с 2008 по 2011 гг. средние затраты на участие одного пациента в исследовании I фазы выросли с \$15,023 до \$21,883, в исследовании II фазы с \$21,009 до \$36,070, а в исследовании III фазы с \$25,707 до \$47,095. Применительно к онкологии эти цифры составили на 2011 г. в среднем \$57,207 для исследований III фазы и \$65,900 для исследований IV фазы. В результате стоимость выведения одного препарата на рынок может составлять сотни миллионов и даже миллиарды долларов, и сопоставима с ресурсами, выделенными на всю модернизацию фармацевтической промышленности в РФ. Исследования, инициированные академическими институтами и исследовательскими группами, стоят несколько дешевле, однако при сложившейся системе и их стоимость исчисляется сотнями тысяч и миллионами долларов. Приходится признать, что сами по себе проведение и организация клинических исследований превратились в хорошо налаженный и весьма прибыльный бизнес, обеспечивающий высокооплачиваемой работой различные регулирующие и контролирующие организации, производителей оборудования, составителей документации, транспортные и логистические компании и т.д.

По определению основной целью клинических исследований должно быть выявление наилучших видов терапии, отсечение неэффективных или небезопасных методик и, в итоге, предоставление больным лечения, способного максимально продлить их жизнь и улучшить ее качество. Важным является и экономический аспект, т.к. система доказательной медицины изначально задумывалась как возмож-

Таблица 1.
Результаты регистрационных исследований эффективности некоторых современных противоопухолевых препаратов

Препарат (сравниваемые режимы)	Заболевание	Выживаемость (мес.)*	Абсолютное различие в выживаемости
Гемцитабин (гемцитабин vs 5-ФУ) [1]	Рак поджелудочной железы	5,65 vs 4,1	6 недель
Эрлотиниб (гемцитабин +/- эрлотиниб) [2]	Рак поджелудочной железы	6,24 vs 5,91	11 дней
Бевацизумаб (FOLFOX +/- бевацизумаб) [3]	Колоректальный рак I линия	8 vs 8,4	1,4 месяца**
Цетуксимаб (цетуксимаб +/- FOLFIRI) [4]	Колоректальный рак I линия, без учета статуса KRAS	8,9 vs 8,0	27 дней**
Бевацизумаб (бевацизумаб +/- доцетаксел) [5]	Рак молочной железы, I линия	8 vs 8,8	24 дня**
Эрибулин (эрибулин vs лечение выбора) [6]	Рак молочной железы, >II линии	13,1 vs 10,6	2,5 месяца
Лапатиниб (капецитабин +/- лапатиниб) [7]	Рак молочной железы, после терапии трастузумабом	6,2 vs 4,3	1,9 месяца**
Трастузумаб (адьювантная х/т +/- трастузумаб) [8]	Рак молочной железы, адьювантная терапия	2-летняя выживаемость 92,4% vs 89,7%	2,7%

* - все различия статистически значимы

** - различия в общей выживаемости недостоверны, приведены данные выживаемости без прогрессирования

развитых стран мира (рисунок 1).

Почему же огромные вложения в экспериментальную онкологию, открытие все новых и новых мишени для противоопухолевой терапии, создание десятков новых препаратов и сотен режимов комбинированного лечения не приводят к достижению столь же значимых успехов, как наблюдавшиеся на заре развития лекарственного лечения? Является ли это свидетельством того, что противоопухолевая терапия достигла максимума возможного, а мы и дальше будем довольствоваться подобным размером

стандартов лечения и т.д. лишь усугубляет ситуацию, а не способствует ее разрешению.

С нашей точки зрения кажется целеобразным разбить процесс совершенствования противоопухолевого лечения на две составные части:

1. Научный процесс – изучение биологии злокачественных опухолей, поиск мишени для противоопухолевой терапии, попытка выявления новых методов противоопухолевого лечения, препаратов, разумных комбинаций уже существующих препаратов (формирование и тестирование науч-

продуктивной является лишь первая часть процесса, позволяющая найти что-то новое. Регуляторные же нормы являются лишь «обслуживающей» составляющей, позволяющей (потенциально) оптимизировать процесс внедрения полученных научных результатов. Однако сложившаяся в настоящее время ситуация такова, что именно formalизованной части уделяется наибольшее внимание. И система, созданная для облегчения научного поиска и оптимизации использования его результатов, превращается в тормоз развития.

Продолжение на стр. 7

ность поиска оптимальных по соотношению цена/эффект методов лечения.

Однако достигает ли существующая система поставленных целей? Судя по существующей практике – нет. Возможно, это связано с тем, что цели основных участников процесса исследований не совпадают с декларируемыми. Основной целью фармацевтических компаний, являющихся главными разработчиками препаратов и спонсорами клинических исследований, является регистрация новых препаратов и получение прибыли. Основной целью академических центров и исследовательских групп (спонсорами которых, к сожалению, прямо или косвенно остаются в основном все те же фармацевтические компании) – публикация в престижном журнале и получение новых грантов на исследование. Целью регистрирующих и контролирующих органов – контроль за неуконосительным соблюдением тех формальных норм и правил, которые они сами и установили. Повышение же безопасности и эффективности лечения, к сожалению, по сути остается за рамками этого процесса, хотя и декларируется в качестве приоритетной цели всеми его участниками.

Очевидно, что для регистрации препаратов и/или публикации результатов в престижном журнале исследования должны строго соответствовать регуляторным нормам (GCP, GLP, GMP, Хельсинская декларация, всевозможные инструкции и требования по оптимизации и гармонизации процесса исследований и т.д.). И эти нормы в большинстве случаев соблюдаются. Однако данные нормы в большинстве своем защищают потребителей «конечного продукта» исследований (государство, страховые компании, пациентов и врачей) лишь от явной недобросовестности исследователя: подтасовок фактов и результатов, определенных видов статистических погрешностей и т.д., но при этом никоим образом не влияют на суть исследований.

Возможно именно поэтому после проведения прекрасно организованных с формальной точки зрения исследований, подвергающихся активному контролю со стороны многочисленных организаций (NCI, FDA, EMEA, наблюдательные советы, этические комитеты, независимые экспертные советы, внутренние аудиты и т.д.) мы постоянно получаем препараты и комбинации, эффективность которых превосходит ранее имевшиеся в нашем арсенале на 1-2 месяца медианы выживаемости (или 3-5% п-летней выживаемости). И сколько бы ни было нулей после запятой у показателя « $p < 0.0001$ » это никоим образом не влияет на понимание того, что 1-2 месяца «прибавки» в выживаемости – это катастрофически малый (на границе медицинской значимости) выигрыш от лечения, стоящего десятки и сотни тысяч долларов. Однако при анализе по сути часто оказывается, что столь незначительный выигрыш связан не с тем, что эти 1-2 месяца (или 3-5%) являются пределом эффективности новых препаратов, а в том, что популяция больных, получивших терапию в рамках исследования, гораздо больше, чем популяция тех, кто от нее реально выигрывает (рис. 2). И основной причиной многочисленности больных в клинических исследованиях, является не необходимость их высокой достоверности, а необходимость выявить весьма небольшое ожидаемое различие в результатах. Это прекрасно вид-

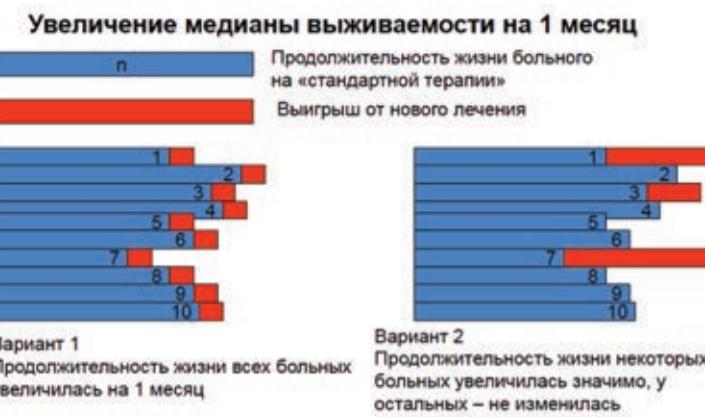
но из статистических разделов исследований, включающих сотни и тысячи больных. При анализе этих разделов, описывающих ожидаемое различие в эффективности, очевидным становится то, что большие по количеству включенных больных (и дорогостоящие) исследования всегда направлены на поиск маленьких различий.

И эта ситуация сложилась уже достаточно давно. Так, например, согласно обобщенным результатам многочисленных исследований, проводившихся в 1970-х – 1990-х годах, адьюvantная терапия тамоксифеном при рецептор-позитивном раке молочной железы увеличивает 10-летнюю общую выживаемость радикально оперированных больных с 69 до 77%, т.е. из 100 пролеченных больных 8 будут живы на протяжении 10 лет и более именно благодаря применению тамоксифена. [11] Но из этих цифр одновременно можно сделать и другой вывод – 92 из 100 женщин получают подобное лечение «впустую»: 69 из них прожили бы этот срок и без назначения тамоксифена, а 23 – погибнут несмотря ни на хирургическое, ни на лекарственное лечение. Когда на «смену» тамоксифену в 1990-х пришли новые (более дорогостоящие) препараты – ингибиторы ароматазы, они вновь испытывались и внедрялись по аналогичному принципу и в той же популяции больных. Результат оказался ожидаемым, т.к. исследования изначально предусматривали поиск «малых различий в больших» (точнее, очень больших) группах больных». Исследования по адьювантному использованию ингибиторов ароматазы, включавшие от 2 до 8 тысяч пациентов, показывали статистически значимое увеличение безрецидивной выживаемости на 3-5%, а однозначные различия в общей выживаемости так и не были показаны в большинстве из них. [11, 12] Аналогичная ситуация наблюдалась и при внедрении большинства других новых препаратов при солидных опухолях.

Привел ли такой подход к улучшению результатов лечения солидных опухолей? Безусловно! Так, по данным клиники MD Anderson, между 1944 и 2004 годами 10-летняя общая выживаемость больных раком молочной железы с пораженными лимфатическими узлами увеличилась с 16 до 74%, а у больных с отдаленными метастазами с 3 до 22%[14], что обусловлено частичной суммацией эффектов различных новых препаратов и режимов, внедренных за это время. Однако для каждого из внедренных препаратов оставался практически неизменным общий недостаток – для того, чтобы помочь единицам или десяткам необходимо было лечить сотни и тысячи. И с каждой последующей попыткой улучшить ранее достигнутые результаты в той же самой широкой (не селектированной) группе больных соотношение затраты/эффект становится все больше: так, например, средняя суммарная стоимость лечения одной пациентки диссеминированным раком молочной железы составляет сейчас в США около 120 тыс. долларов.

Аналогичная ситуация начинает складываться и в онкогематологии. Онкогематологи, еще недавно значительно ограниченные в выборе препаратов (алкилирующие цитостатики, антрациклины, проакарбазин, цитарabin, метотрексат, 6-меркаптуорин, L-аспаргиназа, винка-алкалоиды, интерферон и кортикоэроиды), шли по пути оптимизации их применения. В рамках преимущественно академи-

Рисунок 2. Возможные объяснения небольшой прибавки в выживаемости.



ческих (а не индуцированных фармацевтическими компаниями) исследований выделялись прогностические группы, изучались молекулярные и клинико-морфологические предикторы ответа на лечение, совершенствовались комбинации, составляемые из весьма скучного набора доступных цитостатиков. Яркой демонстрацией блестящих результатов подобного подхода можно считать острый лимфобластный лейкоз – заболевание, при котором, имея тот же набор цитостатиков, что и в 1970-х годах, онкогематологам удалось увеличить долю излеченных больных с 10% до 60% у взрослых и почти 90% у детей. Аналогичных результатов удалось добиться и при лимфоме Ходжкина и лимфоме Беркитта. В отношении «менее успешных» по шансу на излечение онкогематологических заболеваний, таких как острый миелоидный лейкоз или неходжкинские лимфомы, гематологи проявляли «твёрдость характера». Искались пути оптимизации терапии, тестились новые препараты и режимы, однако увеличение частоты ремиссий или выживаемости без прогрессирования в большинстве случаев не являлось критерием для безусловной адаптации новых «революционных» подходов. Может быть, именно благодаря этому режим CHOP и сохранял статус золотого стандарта лечения неходжкинских лимфом на протяжении более 30 лет, а не преобразовался в режим с включением новых «революционных» и более дорогостоящих антрациклинов, винка-алкалоидов, кортикоэроидов или алкилирующих препаратов. В отношении же ряда заболеваний, таких как хронический миелоидный лейкоз, лимфомы низкой степени злокачественности, хронический лимфолейкоз, гематологи просто признались, что пока не могут сделать ничего существенного, и на долгие годы эти заболевания остались на дешевой «терапии сдерживания». Однако заслуга в доминировании подобного подхода к выработке стандартов лечения, как нам кажется, принадлежит не только врачам-онкогематологам. Во многом подобный путь развития специальности был обусловлен и тем, что до недавнего времени онкогематология была не очень интересна фармацевтическим компаниям. В те времена, когда цитостатики стоили относительно недорого (десятки или сотни долларов США), особого смысла в замещении, например, одного антрациклина на другой – новый (превосходящий) эффективность предыдущего препарата на несколько процентов, но при этом более дорогой) в гематологии не было. Деньги, вложенные в исследования по доказательству преимущества нового препарата, стоящего сотню долларов, в популяции из нескольких тысяч гематологических больных, никогда не

вернулись бы компании.

В этом отношении весьма показательной можно назвать историю разработки иматиниба. Сейчас трудно поверить, что препарат был синтезирован еще в 1992 году (в эпоху относительно дешевой противоопухолевой терапии), его эффективность на клеточных линиях и *in vivo* была показана в 1993, но до клинических испытаний он «добрался» лишь в 1998. Почти все это время разработчики препарата не могли найти финансовой поддержки для начала испытаний этого потенциально многообещающего в плане эффективности, но очень «неудобного» в отношении малой популяции больных (всего лишь около 5 – 6 тысяч больных в США заболевают ХМЛ ежегодно), подлежащих лечению. Как сказал бывший исполнительный директор компании Новартис, все же взявшейся за испытание препарата, доктор Daniel Vassela, подобные цифры достаточно быстро останавливают любой энтузиазм фармацевтических компаний в отношении вложений в исследования. Расходы на поиск и клинические испытания новых препаратов, пусть и обладающих очень высокой эффективностью, но в очень малой популяции больных, могут быть столь велики, что вложения компаний вернутся лишь при крайне высокой стоимости самого препарата.

К сожалению, такие инновационные и, безусловно, жизнеспасающие онкогематологические препараты, как, например, иматиниб и ритуксимаб, одновременно с блестящими клиническими результатами открыли «ящик Пандоры» в области онкогематологии. Ведь каждая последующая попытка улучшить результаты, уже достигнутые этими препаратами, будет стоить еще дороже. А при сохранении «святого» принципа гематологов назначать правильное лечение правильным больным в правильное время «оптимальная» популяция больных, которым понадобится подобное лечение, будет еще меньше, т.к. немалая часть больных потенциально получает максимум возможного от лечения препаратом – предшественником. Согласно данным анализа, выживаемость больных ХМЛ, удержавших на фоне терапии иматинибом полную цитогенетическую ремиссию на протяжении 2-х лет, равна продолжительности жизни, сопоставимой по возрасту популяции, ХМЛ не имеющей. Очевидно, что у этих больных лечение иматинибом является оптимальным и достаточным, т.к. трудно рассчитывать на то, что на фоне какого-либо нового вида терапии они будут жить еще дольше (т.е. дольше, чем сопоставимая популяция, не имеющая ХМЛ). Улучшения результатов лечения требуют лишь пациенты, опухоли которых оказались резистентными к иматинибу (около

20% случаев). И препараты, эффективные при резистентности к иматинибу были созданы – дазатиниб и нилотиниб. Однако если лечить с помощью новых препаратов только больных, не ответивших на терапию иматинибом или потерявших ответ на лечение, то сколько из тех 5-6 тысяч больных ХМЛ в США будут получать новые препараты? И сколько стоили бы эти препараты, если перед их внедрением в очень небольшой популяции все равно нужно было проводить весь спектр современных клинических исследований? Ярким примером внедрения «инновационных» препаратов в лечение крайне ограниченной группы больных, можно назвать использование моноклональных антител eculizumab (Soliris) при пароксизмальной ночной гемоглобинурии, встречающейся примерно в 5-10 раз реже, чем, например, апластическая анемия. Год подобной терапии у одного пациента стоит в настоящее время более 400.000 долларов США.

В связи с этим напрашивается вполне простой ответ – новые препараты должны занять место иматиниба, т.е. применяться у всех больных ХМЛ! И судя по тому, что они испытывались и получили регистрацию в качестве первой линии терапии без всяких ограничений и в США, и в ЕС, подобный процесс уже «пошел». Казалось бы, что в этом плохого – больные с резистентными к иматинибу вариантами ХМЛ получат шанс на изначальное назначение им более эффективных препаратов, а больные с чувствительным к иматинибу заболеванием, скорее всего, ничего от такой замены не потеряют (хотя и не приобретут). С «тактической» точки зрения подобный подход потенциально позволит при не столь уж значительном повышении (судя по отечественным данным «всего-то» – в 3-4 раза) цены, обеспечить современным лечением всех больных ХМЛ. Однако если этот подход будет принят, то, по нашему мнению, он начнет тот процесс, который уже долгие годы происходит в лечении солидных опухолей. Очевидным является и то, что современная система клинических испытаний сама «подталкивает» компании к необходимости расширения показаний к применению, т.к. в противном случае цена препаратов будет за пределами психологических (и любых других) границ готовности платить.

Но может быть эта сложная многоступенчатая система позволяет стандартизовать клиническую практику и избежать нецелевого назначения препаратов? Отнюдь! После блестящие формализованных испытаний (с четкими критериями отбора, оценки эффекта и т.д.), направленных на то, чтобы полностью и однозначно определить в каких клинических ситуациях должен применяться тот или иной препарат во всем мире эти препараты активно используются off-label или со всем возможными допущениями, что мотивируется необходимостью «индивидуализации лечения». И подобная практика активно поддерживается составителями различных рекомендаций, многие из которых одновременно являются и авторами регистрационных клинических исследований. Так, например, несмотря на отсутствие formalized доказательств рутинной практикой (частично поддерживающей и рекомендациями уважаемых международных онкологических организаций) является продолжение использования трастузумаба после прогрессирования на трастузумаб-со-

держащей терапии при метастатическом раке молочной железы. Многочисленные исследования, стоявшие не одну сотню миллионов долларов, посвященные исследованию новых препаратов при раке почки (бевацизумаб, сорафениб, пазопаниб, сунитиниб, акситиниб) были проведены в популяции больных с благоприятным и промежуточным прогнозом заболевания по шкале MSKCC. Однако и в рутинной практике, и в тех же рекомендациях признанных онкологических сообществ предусматривается их использование у пациентов с неблагоприятным прогнозом. Получают лечение и больные, характеристики которых значимо отличаются от характеристик, предусматривавшихся критериями включения в регистрационные исследования. С весьма спорными результатами: согласно исследованию Heng DYC, et al., результаты применения этих препаратов в популяции больных, отличных от участвовавших в клинических исследованиях, значимо уступали таковым, полученным в рамках исследований (медиана выживаемости без прогрессирования 5,2 vs 8,8 мес., медиана общей выживаемости 14,5 vs 28,8 мес., p<0,0001). Более того, в отличие от регистрационных исследований, эти пациенты уже не имеют контрольной группы и мы применяем препараты, не будучи уверенными в том, что они действительно увеличивают выживаемость по сравнению с ранее существовавшим лечением. Таким образом, препараты, на регистрационные испытания которых затрачены огромные средства (включенные в их стоимость), в итоге без всяких дополнительных формализованных исследований применяются в совсем другой популяции больных.

Так может быть существующая система позволяет подстраховать пациентов от непредвиденной токсичности нового лечения? Безусловно, существующая система репортажирования побочных эффектов является крайне надежной и предусматривает систематическое сообщение о любых нежелательных явлениях. К примеру, в одном из исследований уже зарегистрированного препарата за месяц было получено более 600 сообщений о серьезных нежелательных эффектах (SAE), а более 16% стоимости другого обсервационного исследования составили расходы на взаимодействие с наблюдательными органами, контролирующими его «безопасность». Согласно высказыванию Dr Greg Koski (бывшего директора US Office for Human Research Protection) современная система контроля безопасности в большей степени направлена на защиту себя от исков, чем на защиту пациентов от непредвиденной токсичности. Прекрасной иллюстрацией этого может являться недавно опубликованные данные о фатальной токсичности антиangiогенных препаратов. Несмотря на то, что согласно данным прекрасно организованных контролируемых исследований, препараты являются хорошо переносимыми, при объединении результатов лечения 4679 пациентов, принимавших участие в исследованиях сорафениба, сунитиниба и пазопаниба, оказалось, что частота фатальных побочных эффектов была в 2 раза выше по сравнению с контролем/плацебо (1,5 vs 0,7%, p=0,023). Аналогичные результаты были получены и после анализа данных более 10.000 пациентов, принимавших участие в исследованиях с бевацизумабом (частота фатальных

побочных эффектов 2,5% против 1,7% в группе контроля, p=0,01). Лишь после прекращения активной промоции ингибиторов ароматазы в качестве адьювантовой терапии при рецептор-позитивном раке молочной железы стали появляться публикации о том, что эти препараты могут увеличивать риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений. Хорошо видно несовершенство существующей системы клинических исследований в отношении заявленной цели «безопасность лечения» и по постоянно появляющимся уже после регистрации препаратов «black box warning» (предупреждения о серьезных побочных эффектах) на их зарубежных инструкциях.

Крайне негативным последствием самодостаточной (работающей преимущественно на саму себя) структуры клинических исследований является то, что ряд действительно важных и нужных идей не могут быть реализованы в связи с невозможностью пройти бюрократические барьеры. Многие небольшие исследовательские компании и академические институты даже в США не в состоянии преодолеть барьер административного регулирования, когда согласования проводимого исследования может занять годы, после чего само исследование уже перестает представлять интерес.

Прекрасной иллюстрацией «результативности» современных клинических исследований может служить сопоставление зарубежных (Великобритания) инструкций к препаратам, содержащим одно и то же действующее вещество – доксорубицин гидрохлорид, но в разных формах. Список показаний, к «классическому» доксорубицину гидрохлориду, зарегистрированному для применения в 1974 году, начинается со слов «возможными примерами применения являются», заканчивается словами «препарат часто используется в комбинации с другими цитостатиками», и содержит в качестве «примеров» применения 17 различных нозологий. Липосомальный же вариант доксорубицина гидрохлорида содержит предельно четкие показания, ограничивающие не только заболевания, при которых может применяться препарат, но и клинические ситуации в которых это возможно (в качестве монотерапии при лечении больных раком молочной железы, имеющих повышенный риск кардиальной токсичности; в качестве лечения больных распространенного рака яичников при прогрессировании на платино-содержащей терапии). При этом число заболеваний, при которых может применяться липосомальная форма, ограничено 4-мя. Значит ли это, что липосомальная форма доксорубицина гидрохлорида менее эффективна и не может применяться при большинстве нозологий, при которых зарегистрирован «классический» доксорубицин? Значит ли, что много-кратно больший по объему список возможных побочных эффектов липосомальной формы свидетельствует о ее большей токсичности? Делает ли более детальное описание побочных эффектов более безопасным для пациентов использование липосомальной формы? С нашей точки зрения современная система клинических исследований не дает ответы на эти вопросы, а лишь значительно ограничивает возможность использования липосомальной формы препарата, имевшей «несчастье» появиться на 20 лет позже. То, что однозначно добавила существующую систему клинических испытаний,

так это стоимость препарата. Даже сразу после регистрации, когда доксорубицин был столь же «революционен», как современные таргетные препараты, его стоимость составляла значительно меньше 100 долларов на цикл лечения. Терапия же липосомальной формой даже спустя 15 лет после регистрации составляет несколько тысяч долларов на цикл лечения. Могла бы липосомальная форма доксорубицина использоваться по тем же показаниям, что и исходный препарат, и, возможно, показать лучшие результаты? Могло бы большее число больных избежать кардиотоксичности «классического» доксорубицина (более низкая кардиотоксичность является основным преимуществом липосомальной формы)? Вполне возможно. Однако мы, скорее всего, никогда не узнаем ответа на этот вопрос, т.к. его высокая цена, большую часть из которой составляет стоимость регистрационных исследований, делает абсолютно невыполнимым проведение дополнительных исследований, несущих уже научную, а не рулеточную задачу.

Клинические рекомендации, руководства, стандарты

Так может быть проблемы, возникающие на этапе клинических испытаний (многие из которых, к сожалению, имеют коммерческий подтекст) исправляются на этапе осмыслиения экспертами, составляющими клинические рекомендации. К сожалению, и здесь формальный аспект продолжает доминировать над смыслом. Безусловно, с точки зрения доказательной медицины современные рекомендации выглядят безупречно – каждой из рекомендаций присваивается степень доказательности, степень согласия экспертов, а «руководства по выработке руководств» занимают десятки страниц, детально обговаривая каким образом трактовать I, II или III уровень доказательности. Однако финальный документ чаще всего представляет собой дерево решений, состоящее из множества ветвей и имеющее огромное число «степеней свободы». Развеется, наличие 3 вариантов лекарственного лечения с уровнем доказательности I при распространенном почечно-клеточном раке (бевацизумаб + интерферон, сунитиниб, пазопаниб) или 20 вариантов адьювантовых режимов лечения рака молочной железы, дает возможность выбора. Однако это не имеет никакого отношения к индивидуализации лечения, т.к. в руководствах не предусмотрено такого же количества критерии «индивидуализации» - кому, в какой ситуации показано то или иное лечение с I уровнем доказательности, а кому подойдет лечение со II-III уровнем доказательности, так же включенное в данные руководства для «отдельных пациентов». Так, например, рекомендации Национального института рака США, NCCN и ESMO предусматривают два варианта адьювантовой эндокринотерапии у больных раком молочной железы, находящихся с пременопаузой – монотерапию тамоксифеном и комбинацию тамоксифена с выключением функции яичников. Однако ни в одной из этих рекомендаций не указано,

каковы же должны быть критерии отбора больных, которым вместо одного препарата (тамоксифен), должны быть назначены два (тамоксифен и гозерелин) или дополнительно к тамоксифену проведена хирургическая кастрация. Более того, из трех доступных в настоящее время рандомизированных исследований, посвященных сравнению тамоксифена и комбинации тамоксифена и выключения функции яичников, ни одно не показало преимущества комбинированного подхода. Ответы на эти вопросы в рекомендациях и руководствах отсутствуют и посему остаются на усмотрение лечащего врача.

В итоге «индивидуализация лечения», предусмотренная современными руководствами, сводится к предоставлению равных прав компаниям-производителям и появлению групп разнородно пролеченных пациентов, результат лечения которых не подлежат оценке и не позволяют получить ответы на клинически важные вопросы без генерации очередного дорогостоящего исследования. Так, в РФ за год раком молочной железы заболевает около 55 тыс женщин – вполне достаточная цифра, для того, чтобы при стандартизованном лечении провести несколько клинических исследований на популяционной основе. Однако это невозможно, т.к. существующие рекомендации предусматривают возможность принятия разных решений в одинаковых ситуациях.

Изучение механизма действия противоопухолевых препаратов и поиск новых противоопухолевых препаратов

Данная категория является наиболее близкой к науке и творческому поиску, характерным для ранних лет развития лекарственного лечения, однако ее реализация остается все так же формальной.

Список потенциальных мишней для противоопухолевой терапии (препарата для воздействия на многие из которых уже находятся на разных стадиях предклинических и клинических испытаний) огромен. RAF, RAS, IGFR, PDGFR, c-kit, PI3K, MEK, mTOR, HIDAC, mi-RNA, bcr-abl, EGFR, HER2, Akt, MYC, p53, Bcl, TGF, CCL5/RANTES, CDK, ALK, CD20, CD52, TS, TF, VEGF, VEGFR, NFkB, матричные металлопротеиназы, протеасомы, белки теплового шока, метиляторы ДНК – это далеко не полный перечень, и о каждом из его компонентов написаны десятки и сотни статей, сопоставимых по объему с этой. И в каждой из статей приведены предположения о том, почему воздействие на данную мишень должно привести к революционным изменениям лекарственной терапии. Часть из этих теоретических предпосылок подтверждена данными предклинических и клинических исследований разной степени зрелости. Казалось бы – вот он путь к быстрому совершенствованию лекарственного лечения опухолей. Встает вопрос – а хватит ли всех больных, страдающих злокачественными опухолями в мире, для того, что-

бы в клинических исследованиях, включающих сотни и тысячи пациентов для поиска малых различий, их протестировать. А ведь тестирование подлежат и комбинации с включением новых препаратов, причем в каждой из клинических ситуаций (первая, вторая, последующие линии лечения, адьювантная терапия, профилактика и т.д.).

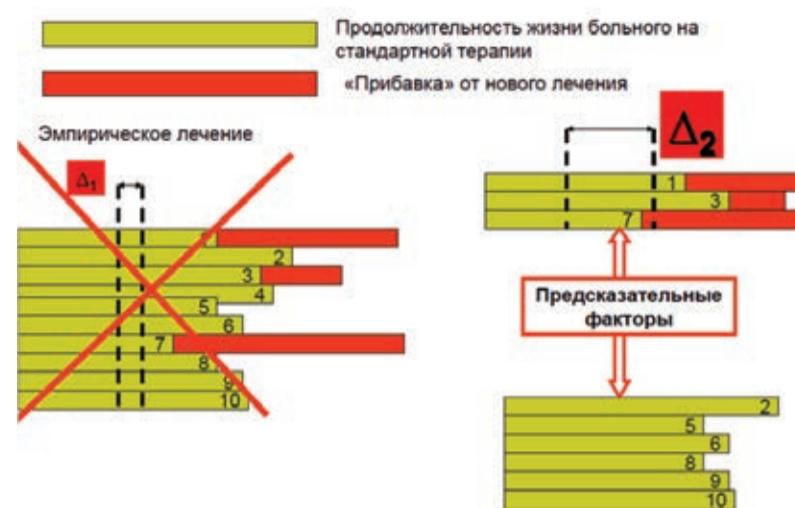
Несмотря на то, что с формальной точки зрения мы все дальше отходим от эмпирического поиска противоопухолевых препаратов в сторону направленного создания молекул, воздействующих на определенные пути жизнедеятельности опухолевой клетки, процесс разработки перестает быть эмпирическим лишь на этапе создания самой молекулы. Даже доклинические исследования в большинстве своем сводятся к доказательству возможности эффекта, но не поиску молекулярных маркеров, предсказывающих его наличие. В итоге большинство новых препаратов потенциально направленного действия («таргетных») продолжают испытываться исходя из диагноза или, в лучшем случае, исходя из наличия мишени для терапии на опухолевых клетках. Однако знание мишени далеко не всегда позволяет выбрать оптимальную для применения препарата популяцию больных – мы прекрасно знаем, что мишенью для циклофосфамида является ДНК опухолевой клетки, однако, несмотря на то, что ДНК содержится во всех клетках опухоли, эффекта от применения циклофосфамида удается добиться далеко не при всех заболеваниях. Предпосылки о значимости мишени для опухолевой прогрессии далеко не всегда реализуются в высокую клиническую эффективность. Так, например, теоретические предпосылки для создания иматиниба и антиangiогенных препаратов выглядели одинаково привлекательно (как блокада bcr-abl при ХМЛ, так и прекращение кровоснабжения опухолей теоретически могли реализоваться в блестящие успехи), но при дальнейших испытаниях иматиниб показал действительно революционные результаты, а большинство антиangiогенных препаратов так и борются за месяцы выживаемости без прогрессирования.

С нашей точки зрения, вне зависимости от того каким образом (целенаправленно или эмпирически) был найден препарат, основным фактором определяющим его возможность показать не просто статистически значимый (что достигается большим числом больных, включенных в исследование), а по настоящему клинически значимый эффект является применение препарата в популяции больных, опухоли которых к нему чувствительны. (рис. 3)

Помешать реализации действия препарата потенциально может большое число факторов. Даже если мишень для препарата известна и она присутствует на опухоли, возможна резистентность к его действию, обусловленная следующими факторами (но не ограничиваясь ими):

1. Наличие альтернативных путей стимуляции опухолевой клетки или автономная активность внутриклеточных передатчиков

Рисунок 3.
Влияние наличия предсказательных факторов на суммарную эффективность лечения.



Дельта - средний выигрыш на группу больных

Дельта1 - средний выигрыши при использовании эмпирического подхода

Дельта 2 - средний выигрыш при отборе больных с использованием предсказательных факторов

сигнала, делающих блокаду рецептора бессмысленной. Подобным механизмом, скорее всего, обусловлена резистентность к эндокринотерапии при раке предстательной и молочной железы, резистентность к моноклональным антителам против EGFR при колоректальном раке с мутацией KRAS, резистентность к эверолимусу и многим другим препаратам.

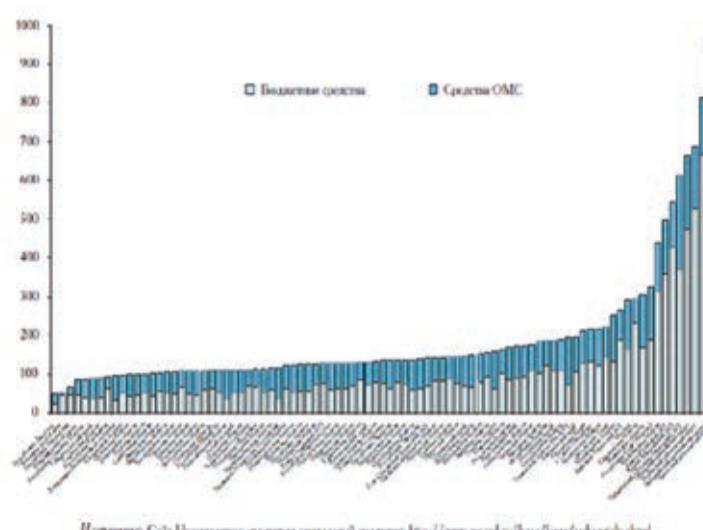
2. Важность рецептора (сигнального пути) для опухоли имеется лишь в случае, если он обладает измененными свойствами и/или присутствует в избыточном количестве. Так, например, рецепторы HER2 присутствуют на большинстве клеток рака молочной железы, однако терапия, направленная на этот рецептор, оказывается эффективной лишь в случае его гиперэкспрессии (увеличение числа рецепторов на клетке). Многие препараты, изначально разрабатывавшиеся для воздействия на определенные рецепторы и молекулы, показали свою эффективность лишь у пациентов, опухоли которых содержат видоизмененный их вариант. Так, несмотря на то, что такие молекулы-мишени, как BRAF, c-kit, EGFR присутствуют во многих опухолях, эффект удалось получить при наличии дефектного варианта рецептора, кодируемого мутированным геном.

Лишь в случае, если препарат исходно применяется в целевой популяции, т.е. в группе больных, опухоли которых к нему чувствительны, нам удается добиться значимых клинических результатов. Для выявления выигрыша и регистрация препарата в таких популяциях не требуется проведения многотысячных дорогостоящих рандомизированных исследований, или начатые рандомизированные исследования прекращаются досрочно в силу очевидности значимого выигрыша. К препаратам и комбинациям препаратов, относящимся к данному сценарию, можно отнести иматиниб при хроническом миелоидном лейкозе (мишень химерный белок bcr-abl) и гастроинтестинальных стромальных опухолях (мишень – рецептор c-kit), полностью транс-ретиноевую кислоту при остром промиелоцитарном лейкозе (мишень – белок pml-rar), цисплатин при герминогенных опухолях, кризотиниб при немел-

локлеточном раке легкого (мишень ALK). При всех описанных заболеваниях внедрение терапии привело к кардинальному изменению прогноза и достижению эффекта у подавляющего большинства больных. К сожалению, «попадание» препарата в целевую популяцию, в большинстве перечисленных примеров было абсолютно случайным, т.к. исходя из теоретических предпосылок, ставящих знак равенства между блокадой важного для опухоли сигнального пути и достижением его торможения, подобного эффекта можно было бы ожидать для всех новых лекарств.

В ряде случаев, препарат применяется в популяции со значительной долей больных, опухоли которых несут мишень для терапии. При подобном развитии событий отмечался значимое увеличение выживаемости (однако, не кардинальная смена прогноза). В большинстве случаев изначально препараты, относящиеся к данной категории, применялись/испытывались в более широкой группе больных (чаще всего по диагнозу или формальному наличию мишени на клетках опухоли), которая по мере накопления данных несколько сужалась. Так препараты для эндокринотерапии рака молочной железы изначально использовались «по диагнозу» (рак молочной железы), исходя из предположения о зависимости от эстрогенов заболевания «в целом», и лишь потом область их применения была сужена до больных, опухоли которых несут рецепторы эстрогенов. До HER2-позитивного рака молочной железы, определяемого как гиперэкспрессия рецептора HER2 и/или амплификация кодирующего его гена, была сужена область применения трастузумаба (и, в последующем, лапатиниба). У больных, на опухолях которых просто есть данные рецепторы (но нет их гиперэкспрессии) препарат оказался не эффективен и в настоящее время не применяется (несмотря на формальное наличие мишени). Было сужено и само понятие гиперэкспрессии – для того, чтобы отнести опухоль к данной категории в настоящее время необходимо присутствие рецепторов на 30% опухолевых клеток, а ранее – лишь на 10%. Примерно на 40% сужены показания и к назначению

Рис. 4. Расходы на здравоохранение (на душу населения) за 2006 год в различных субъектах Российской Федерации в зависимости от источников финансирования (в долларах США).



Источник: Сайт Правительства Российской Федерации: http://www.mos.ru/basis/laws/obzalyu_dok

панитумумаба и цетуксимаба (моноклональные антитела к EGFR) при колоректальном раке, т.к. было показано, что вне зависимости от наличия/отсутствия на клетках опухоли рецептора-мишени, они абсолютно неэффективны при мутации гена, кодирующего внутриклеточный передатчик KRAS (и, соответственно, должны применяться только у больных с диким типом этого гена).

В ряде случаев удалось выделить весьма незначительные подгруппы, выигрывавшие от лечения, в то время как большинство больных (формально несущих мишень для терапии) на него не отвечали. Так произошло с ингибиторами тирозин-киназы EGFR (эрлотиниб и гефтиниб), которые не показали никакой прибавки выживаемости при добавлении к химиотерапии в неселектированной группе больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), несмотря на то, что молекула-мишень присутствует практически на всех видах НМРЛ. Однако эти препараты оказались высоко эффективны в маленькой субпопуляции больных НМРЛ, опухоли которых содержали определенные мутации гена, кодирующего рецептор. В настоящий момент показания к применению этих препаратов ограничены лишь данной субпопуляцией больных

К сожалению, выделению узкой целевой популяции препятствует явный конфликт интересов фармацевтических компаний (с одной стороны) и пациентов, врачей и финансирующих здравоохранение структур (с другой). Выделение подгрупп пациентов с предсказуемо высоким (или, наоборот, отсутствующим) ответом на определенный вид лечения, позволяет назначать (не назначать) препарат с наибольшим абсолютным выигрышем, однако значимо сокращает рынок продаж. Во многом именно этим, скорее всего, объясняется то, что многократно возросшие познания в области биологии опухолей, до настоящего времени не транслировались в столь же значимое увеличение числа факторов, предсказывающих эффективность или неэффективность лечения и позволяющих вести целенаправленный отбор больных на терапию.

Фармакоэкономический анализ целесообразности терапии.

С одной стороны, наличие фармакоэкономических барьеров (например, отсечение препаратов, требующих более 3 подушевых

результаты исследований, дающие информацию об «усредненном» выигрыше на всю когорту больных. То есть те самые 1-2 месяца прибавки в выживаемости. Однако что же потеряют больные, оказавшиеся в группе, требующей лечения, признанного экономически нецелесообразным? Казалось бы – 1–2 месяца выживаемости. Однако это верно лишь в весьма редкой ситуации, когда выигрыш равномерно распределен между всеми больными (рис. 2). Как уже было показано выше, в большинстве случаев новое лечение позволяет значительно продлить жизнь части больных, несмотря на то, что средний выигрыш измеряется несколькими месяцами или даже днями. И при принятии решения об отказе в предоставлении подобного лечения, их потери будут значимо больше.

Что делать?

Как ни странно, Россия в отношении решения этого вопроса потенциально находится в более выгодном положении – у нас нет устоявшейся системы клинических испытаний, стандартов лечения, т.е. начинать можно практически с нуля.

При признании невозможности обеспечения потребностей онкологических пациентов в РФ на уровне, предусмотренным зарубежными стандартами, и принимая во внимание несовершенство клинических исследований, даже простая аналитическая работа в состоянии привести к значимому и эффективному перераспределению средств. Однако подобный анализ требует привлечения специалистов в разных областях – не только медиков, но и фармакоэкономистов, юристов и организаторов здравоохранения. Конечным результатом подобной работы могли бы быть «настоящие» жесткие медицинские отечественные стандарты, предусматривающие максимально эффективное расходование средств.

Адекватный анализ уже доступных в настоящее время данных мог бы при минимальных затратах (без проведения дорогостоящих исследований) позволить в разы сократить расходы на лечение (при исходно 100% доступности терапии) или значимо увеличить доступность препаратов (при исходно недостаточном обеспечении). Так, например, практически все новые и крайне дорогостоящие препараты для лечения рака почки (обеспечение которыми в РФ далека от 100%) в регистрационных исследованиях показали лишь увеличение выживаемости без прогрессирования (примерно вдвое) является абсолютно оправданной в данной группе больных, ранее практика не имевшей терапевтических перспектив. Отсутствие увеличения общей выживаемости так же вполне объяснимо – во всех регистрационных исследованиях подавляющая часть больных (до 80%), получавшая контрольное лечение, после прогрессирования перево-

лся в силу очевидности зна- чимого выигрыша. К препарата- там для лечения рака почки (обеспечение которыми в РФ далека от 100%) в регистрационных исследованиях показали лишь увеличение выживаемости без прогрессирования (примерно вдвое) является абсолютно оправданной в данной группе больных, ранее практика не имевшей терапевтических перспектив. Отсутствие увеличения общей выживаемости так же вполне объяснимо – во всех регистрационных исследованиях подавляющая часть больных (до 80%), получавшая контрольное лечение, после прогрессирования перево-

лся в силу очевидности зна- чимого выигрыша. К препарата- там для лечения рака почки (обеспечение которыми в РФ далека от 100%) в регистрационных исследованиях показали лишь увеличение выживаемости без прогрессирования (примерно вдвое) является абсолютно оправданной в данной группе больных, ранее практика не имевшей терапевтических перспектив. Отсутствие увеличения общей выживаемости так же вполне объяснимо – во всех регистрационных исследованиях подавляющая часть больных (до 80%), получавшая контрольное лечение, после прогрессирования перево-

лся в силу очевидности зна- чимого выигрыша. К препарата- там для лечения рака почки (обеспечение которыми в РФ далека от 100%) в регистрационных исследованиях показали лишь увеличение выживаемости без прогрессирования (примерно вдвое) является абсолютно оправданной в данной группе больных, ранее практика не имевшей терапевтических перспектив. Отсутствие увеличения общей выживаемости так же вполне объяснимо – во всех регистрационных исследованиях подавляющая часть больных (до 80%), получавшая контрольное лечение, после прогрессирования перево-

лся в силу очевидности зна- чимого выигрыша. К препарата- там для лечения рака почки (обеспечение которыми в РФ далека от 100%) в регистрационных исследованиях показали лишь увеличение выживаемости без прогрессирования (примерно вдвое) является абсолютно оправданной в данной группе больных, ранее практика не имевшей терапевтических перспектив. Отсутствие увеличения общей выживаемости так же вполне объяснимо – во всех регистрационных исследованиях подавляющая часть больных (до 80%), получавшая контрольное лечение, после прогрессирования перево-

лся в силу очевидности зна- чимого выигрыша. К препарата- там для лечения рака почки (обеспечение которыми в РФ далека от 100%) в регистрационных исследованиях показали лишь увеличение выживаемости без прогрессирования (примерно вдвое) является абсолютно оправданной в данной группе больных, ранее практика не имевшей терапевтических перспектив. Отсутствие увеличения общей выживаемости так же вполне объяснимо – во всех регистрационных исследованиях подавляющая часть больных (до 80%), получавшая контрольное лечение, после прогрессирования перево-

лся в силу очевидности зна- чимого выигрыша. К препарата- там для лечения рака почки (обеспечение которыми в РФ далека от 100%) в регистрационных исследованиях показали лишь увеличение выживаемости без прогрессирования (примерно вдвое) является абсолютно оправданной в данной группе больных, ранее практика не имевшей терапевтических перспектив. Отсутствие увеличения общей выживаемости так же вполне объяснимо – во всех регистрационных исследованиях подавляющая часть больных (до 80%), получавшая контрольное лечение, после прогрессирования перево-

лся в силу очевидности зна- чимого выигрыша. К препарата- там для лечения рака почки (обеспечение которыми в РФ далека от 100%) в регистрационных исследованиях показали лишь увеличение выживаемости без прогрессирования (примерно вдвое) является абсолютно оправданной в данной группе больных, ранее практика не имевшей терапевтических перспектив. Отсутствие увеличения общей выживаемости так же вполне объяснимо – во всех регистрационных исследованиях подавляющая часть больных (до 80%), получавшая контрольное лечение, после прогрессирования перево-

лся в силу очевидности зна- чимого выигрыша. К препарата- там для лечения рака почки (обеспечение которыми в РФ далека от 100%) в регистрационных исследованиях показали лишь увеличение выживаемости без прогрессирования (примерно вдвое) является абсолютно оправданной в данной группе больных, ранее практика не имевшей терапевтических перспектив. Отсутствие увеличения общей выживаемости так же вполне объяснимо – во всех регистрационных исследованиях подавляющая часть больных (до 80%), получавшая контрольное лечение, после прогрессирования перево-

лся в силу очевидности зна- чимого выигрыша. К препарата- там для лечения рака почки (обеспечение которыми в РФ далека от 100%) в регистрационных исследованиях показали лишь увеличение выживаемости без прогрессирования (примерно вдвое) является абсолютно оправданной в данной группе больных, ранее практика не имевшей терапевтических перспектив. Отсутствие увеличения общей выживаемости так же вполне объяснимо – во всех регистрационных исследованиях подавляющая часть больных (до 80%), получавшая контрольное лечение, после прогрессирования перево-

лся в силу очевидности зна- чимого выигрыша. К препарата- там для лечения рака почки (обеспечение которыми в РФ далека от 100%) в регистрационных исследованиях показали лишь увеличение выживаемости без прогрессирования (примерно вдвое) является абсолютно оправданной в данной группе больных, ранее практика не имевшей терапевтических перспектив. Отсутствие увеличения общей выживаемости так же вполне объяснимо – во всех регистрационных исследованиях подавляющая часть больных (до 80%), получавшая контрольное лечение, после прогрессирования перево-

лся в силу очевидности зна- чимого выигрыша. К препарата- там для лечения рака почки (обеспечение которыми в РФ далека от 100%) в регистрационных исследованиях показали лишь увеличение выживаемости без прогрессирования (примерно вдвое) является абсолютно оправданной в данной группе больных, ранее практика не имевшей терапевтических перспектив. Отсутствие увеличения общей выживаемости так же вполне объяснимо – во всех регистрационных исследованиях подавляющая часть больных (до 80%), получавшая контрольное лечение, после прогрессирования перево-

лся в силу очевидности зна- чимого выигрыша. К препарата- там для лечения рака почки (обеспечение которыми в РФ далека от 100%) в регистрационных исследованиях показали лишь увеличение выживаемости без прогрессирования (примерно вдвое) является абсолютно оправданной в данной группе больных, ранее практика не имевшей терапевтических перспектив. Отсутствие увеличения общей выживаемости так же вполне объяснимо – во всех регистрационных исследованиях подавляющая часть больных (до 80%), получавшая контрольное лечение, после прогрессирования перево-

лся в силу очевидности зна- чимого выигрыша. К препарата- там для лечения рака почки (обеспечение которыми в РФ далека от 100%) в регистрационных исследованиях показали лишь увеличение выживаемости без прогрессирования (примерно вдвое) является абсолютно оправданной в данной группе больных, ранее практика не имевшей терапевтических перспектив. Отсутствие увеличения общей выживаемости так же вполне объяснимо – во всех регистрационных исследованиях подавляющая часть больных (до 80%), получавшая контрольное лечение, после прогрессирования перево-

лся в силу очевидности зна- чимого выигрыша. К препарата- там для лечения рака почки (обеспечение которыми в РФ далека от 100%) в регистрационных исследованиях показали лишь увеличение выживаемости без прогрессирования (примерно вдвое) является абсолютно оправданной в данной группе больных, ранее практика не имевшей терапевтических перспектив. Отсутствие увеличения общей выживаемости так же вполне объяснимо – во всех регистрационных исследованиях подавляющая часть больных (до 80%), получавшая контрольное лечение, после прогрессирования перево-

лся в силу очевидности зна- чимого выигрыша. К препарата- там для лечения рака почки (обеспечение которыми в РФ далека от 100%) в регистрационных исследованиях показали лишь увеличение выживаемости без прогрессирования (примерно вдвое) является абсолютно оправданной в данной группе больных, ранее практика не имевшей терапевтических перспектив. Отсутствие увеличения общей выживаемости так же вполне объяснимо – во всех регистрационных исследованиях подавляющая часть больных (до 80%), получавшая контрольное лечение, после прогрессирования перево-

лся в силу очевидности зна- чимого выигрыша. К препарата- там для лечения рака почки (обеспечение которыми в РФ далека от 100%) в регистрационных исследованиях показали лишь увеличение выживаемости без прогрессирования (примерно вдвое) является абсолютно оправданной в данной группе больных, ранее практика не имевшей терапевтических перспектив. Отсутствие увеличения общей выживаемости так же вполне объяснимо – во всех регистрационных исследованиях подавляющая часть больных (до 80%), получавшая контрольное лечение, после прогрессирования перево-

лся в силу очевидности зна- чимого выигрыша. К препарата- там для лечения рака почки (обеспечение которыми в РФ далека от 100%) в регистрационных исследованиях показали лишь увеличение выживаемости без прогрессирования (примерно вдвое) является абсолютно оправданной в данной группе больных, ранее практика не имевшей терапевтических перспектив. Отсутствие увеличения общей выживаемости так же вполне объяснимо – во всех регистрационных исследованиях подавляющая часть больных (до 80%), получавшая контрольное лечение, после прогрессирования перево-

лся в силу очевидности зна- чимого выигрыша. К препарата- там для лечения рака почки (обеспечение которыми в РФ далека от 100%) в регистрационных исследованиях показали лишь увеличение выживаемости без прогрессирования (примерно вдвое) является абсолютно оправданной в данной группе больных, ранее практика не имевшей терапевтических перспектив. Отсутствие увеличения общей выживаемости так же вполне объяснимо – во всех регистрационных исследованиях подавляющая часть больных (до 80%), получавшая контрольное лечение, после прогрессирования перево-

лся в силу очевидности зна- чимого выигрыша. К препарата- там для лечения рака почки (обеспечение которыми в РФ далека от 100%) в регистрационных исследованиях показали лишь увеличение выживаемости без прогрессирования (примерно вдвое) является абсолютно оправданной в данной группе больных, ранее практика не имевшей терапевтических перспектив. Отсутствие увеличения общей выживаемости так же вполне объяснимо – во всех регистрационных исследованиях подавляющая часть больных (до 80%), получавшая контрольное лечение, после прогрессирования перево-

лся в силу очевидности зна- чимого выигрыша. К препарата- там для лечения рака почки (обеспечение которыми в РФ далека от 100%) в регистрационных исследованиях показали лишь увеличение выживаемости без прогрессирования (примерно вдвое) является абсолютно оправданной в данной группе больных, ранее практика не им

Продолжение (РАЗВИТИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ...стр. 5)

дилась на новый препарат. Однако из этих же данных можно сделать и другой вывод – начало лечения с терапии сравнения (гораздо более дешевого интерферона) и переход на новые препараты лишь после прогрессирования болезни не казывалась отрицательно на продолжительности жизни больных. Принятие такого подхода (начало терапии с интерферонов и лишь затем переход на новые препараты) могло бы высвободить значительные ресурсы, которые могут быть направлены на увеличение доступности новых препаратов и при этом не приведет к потере эффективности терапии. Еще одним примером может служить использование другого крайне дорогостоящего препарата – цетуксимаба. Для лечения колоректального рака препарат зарегистрирован как в первой, так и в последующих линиях. Однако даже при использовании только у больных с диким типом гена KRAS увеличение медианы выживаемости от его применения составляет лишь 4,5 месяца. Но при использовании в третьей линии лечения – это прибавка в 4,5 месяца к 4,8 месяцам на терапии сравнения, а при использовании в первой – к 23 месяцам на терапии сравнения. Чтобы получить один и тот же абсолютный выигрыш от лечения, в первой линии необходимо применять препарата в среднем на протяжении 10 месяцев, а в третьей – на протяжении 3,5 месяцев. Подобные (или другие) ситуации существуют при очень многих злокачественных заболеваниях.

Создание единых стандартов

лечения, основанных не на соблюдении равных прав фармацевтических компаний на доступ к рынку, а на величине реального выигрыша от применения производимых ими препаратов, могло бы значимо изменить ситуацию к лучшему. Одновременно, подобные стандарты, предусматривающие минимум степеней свободы при принятии решения о выборе тактики лечения, могли бы создать популяцию однотипно пролеченных больных, служащих контролем для последующих национальных исследований, не требующих столь значимых вложений, как «классические» исследования III фазы. При этом шанс на то, что такой подход значимо проиграет существующему в отношении точности поиска различий, не столь велик. Как ни странно, подобный вид исследований достаточно широко распространен в области лечения заболеваний, где цена ошибки может быть значимо выше, чем при лечении метастатического рака молочной железы – гемобластозов и опухолей у детей, герминогенных опухолей. Почти 90% больных этиими потенциально высококурабельными опухолями в Германии принимают участие в национальных исследовательских проектах, генерируемых ведущими научными центрами. Подобный подход позволяет быстро, относительно дешево и весьма эффективно (судя по результатам) получать ответы на клинически значимые вопросы – кому, когда и с какой целью должна назначаться та или иная терапия. Стоит по нашему мнению перенять и другую особенность исследований, проводимых онкологами-педиатрами и, частично, онкогематологами. Очень многие исследования, про-

водимых в рамках этих специальностей, посвящены поиску предсказательных факторов ответа на определенные виды терапии. И в педиатрии, и в онкогематологии очень редко лечение назначается «по диагнозу и стадии»: существует большое число молекулярных, клинических, морфологических и других факторов, на основании которых лечение действительно «индивидуализируется». И это при весьма ограниченном количестве противоопухолевых препаратов, зарегистрированных для лечения гемобластозов и детских опухолей. Солидная же онкология пока не в состоянии «переварить» даже уже созданные препараты и выбор между десятками доступных режимов определяется на основании 2-3 весьма неточных предсказательных факторов и «клинического мышления». Возможно, во всяком случае, на данном этапе «взрослым» онкологам неплохо было бы принять к сведению «педиатрический» подход, который был метко охарактеризован Schiffer CA следующим образом: «...следование протоколу с военной точностью, основанной на практически религиозной убежденности в необходимости поддержания запланированного ... режима лечения что бы не случилось – наводнение, день рождения, день взятия Бастилии или Рождество...». И, безусловно, настает пора пересмотреть приоритеты при разработке, исследовании и внедрении новых препаратов и подходов к лечению злокачественных опухолей. Регуляторные нормы, конечно, представляют значительную часть этих процессов, однако они должны занять строго отведенное место и не оттеснять на второй план процесс научного

поиска, направленного на совершенствование противоопухолевой терапии.

Литература

- Burris HAR, 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;15:2403-2413
- 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;25:1960-1966
- Saltz L, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al: *Bevacizumab (bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: updated efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer*. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:170s. Abstr. 4028
- Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, et al: *Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): the CRYSTAL trial*. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:164s. Abstr. 4000
- Miles, D., Chan, A., Romieu, et al. *Final overall survival (OS) results from the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III AVADO study of bevacizumab (BV) plus docetaxel (D) compared with placebo (PL) plus D for the firstline treatment of locally recurrent (LR) or metastatic breast cancer (MBC)*. *Cancer Research Suppl* 2009;69(24): Abstr. 41
- Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al: *Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic*
- breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study*. *Lancet* 2011;377:914-923
- Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. *Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial*. *Oncologist* 2010;15:924-934.
- Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. *2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial*. *Lancet* 2007; 369:29-36
- Meropol NJ, Schulman KA. *Cost of cancer care: Issues and implications*. *J Clin Oncol* 2007;25:180-186
- Silverman E. *Clinical Trial Costs Are Rising Rapidly*. *PharmaBlog* 2011. URL:<http://www.pharmalot.com/2011/07/clinical-trial-costs-for-each-patient-rose-rapidly/>
- Gabriel N. *Hortobagyi. "Optimal Therapy for Primary and Metastatic Breast Cancer: Emerging Standards and New Approaches"* San Antonio, Texas, December 13, 2001. URL: <http://www.medscape.org/viewprogram/1021>
- J. Cuzick, I. Sestak, M. Baum et al. *Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial*. *Lancet Oncology* 2010; 11(12):1135-1141
- Joerger M, Thürlimann B. *Update of the BIG 1-98 Trial: where do we stand? Breast* 2009;18,Suppl:S78-82
- A. Buzdar, K. Hunt, T. A. Buchholz, et al. *Improving survival of patients with breast cancer over the past 6 decades: The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience*. *Breast Cancer Symposium* 2010: Abstr.176. URL: http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abstr_detail_view&confID=100&abstractID=60172

РАСШИРЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПОРТФЕЛЯ ПРЕПАРАТОВ КОМПАНИИ «АСТРАЗЕНЕКА»

Компания «АстраЗенека», являясь одним из лидеров в области персонализированной медицины, активно развивает научные исследования и разработки, расширяет портфель высокоеффективных препаратов и стремится обеспечить доступность этих препаратов для врачей и пациентов.

Онкология является для компании одной из профильных областей терапии, и ускоренная разработка ряда новых молекулярных препаратов в портфеле компании является стратегическим приоритетом.

Помимо научно-исследовательской деятельности, проводимой самой компанией, «АстраЗенека» также реализует ряд партнерских проектов в целях расширения платформы для создания инновационных продуктов, позволяющих удовлетворить растущие потребности современной медицины и решить достаточно непростые задачи, которые стоят перед медицинским сообществом.

В частности, не так давно сообщалось, что «АстраЗенека» заключила соглашение о сотрудничестве

с Кембриджским университетом и Британским фондом исследований рака Cancer Research UK, благодаря чему в рамках двухлетнего партнерства будут реализованы три проекта по проведению до-клинических и клинических исследований в области онкологии. Их основная цель – изучение мутаций в опухолях, которое улучшит понимание механизмов развития онкологических заболеваний и, в конечном итоге, может привести к появлению новых методов лечения рака простаты, поджелудочной железы и других злокачественных образований.

В октябре этого года было объявлено о приобретении компанией MedImmune (подразделение «АстраЗенека») частной британской биотехнологической компании Spirogen, специализирующейся на разработке противоопухолевых лекарственных средств. Исследования Spirogen направлены на разработку конъюгатов monoclonalных антител, воздействующих непосредственно на клетки опухоли без ущерба для здоровых клеток. Данные исследования проводятся при спонсорской поддержке Программы оценки противораковой терапии (Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP)), реализуемой в рамках Подразделения по лечению и диагностике раковых заболеваний Национального института раковых заболеваний США. Иммунотоксин moxetumomab pasudotox будет оценен с точки зрения возможностей его применения для лечения взрослых пациентов с лейкозом вористых клеток в не-

поддающейся лечению форме или рецидивирующему после стандартной терапии.

В сентябре было объявлено о включении первого пациента в III фазу клинических исследований инновационного препарата olaparib, относящегося к классу пероральных PARP (Поли(АДФ-рибоза)-полимераза) ингибиторов и предназначенного для лечения рака яичников при наличии мутации гена BRCA. В рамках III фазы планируется определить эффективность препарата по показателю выживаемости без признаков прогрессирования.

Решение по проведению исследований было принято на основании результатов анализа в подгруппах с мутацией гена BRCA у пациентов с рецидивирующим раком яичников, проводимого в рамках II фазы исследований препарата. Результаты анализа были объявлены в рамках конгресса Американской Онкологической Ассоциации (ASCO) в 2013 году и показали возможности препарата в качестве поддерживающей терапии у пациентов с рецидиви-

рующим платиночувствительным раком яичников при наличии мутации гена BRCA.

На Конгрессе ASCO также были представлены данные, полученные в результате исследования, проведенного при спонсорской поддержке Национального института раковых заболеваний, в отношении применения препарата selumetinib, селективного ингибитора киназы MEK, для лечения прогрессирующей увеальной меланомы, а также данные, полученные в результате спонсируемых компанией «АстраЗенека» исследований в отношении пациентов с прогрессирующей формой меланомы кожи, имеющих мутацию гена BRAF.

Кроме того, во второй половине 2013 года планируется начать исследования III фазы препарата selumetinib в сочетании с docetaxel в качестве терапии второй линии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) у пациентов с мутацией гена KRAS.

Менелас Пангалос (Menelas Pangalos), Исполнительный вице-президент Департамента инновационных лекарствен-

ных средств и первоначальной разработки (Innovative Medicines and Early Development) компании «АстраЗенека» отметил: «Поскольку онкология является одной из трех профильных областей терапии для нашей компании, где существует высокий уровень нерешенных медицинских потребностей, мы намерены инвестировать средства в инновационные медицинские технологии в этой области. Результаты, достигнутые нашей компанией в отношении препаратов olaparib и selumetinib, а также расширяющийся портфель низкомолекулярных и биологических препаратов, находящихся на раннем этапе разработки, обеспечивают успешное формирование портфеля противораковых препаратов направленного действия компании».

Таким образом, компания продолжает инвестировать средства в исследования и разработку препаратов для лечения онкологических заболеваний.

Помимо препаратов, находящихся на стадии исследований, за которыми будущее таргетной, молекулярно-направленной терапии, в арсенале компании «АстраЗенека» сегодня стали появляться современные и высокоэффективные препараты, успешно прошедшие клинические испытания, которые на протяжении нескольких лет были востребованы и ожидаемы медицинским сообществом.

Так, в сентябре этого года онкологический портфель компании «АстраЗенека» пополнился препаратом Капрелса - одним из наиболее перспективных лекарств для лечения нерезектабельного местнораспространенного и метастатического медуллярного рака щитовидной железы. 19 сентября 2013 года препарат получил официальную регистрацию на территории Российской Федерации.

Мультикиназный ингибитор вандетаниб, разработанный компанией «АстраЗенека», является первым и единственным препаратом в России, одобренным для лечения больных медуллярным раком щитовидной железы на поздних стадиях заболевания.

Заболеваемость медуллярным раком щитовидной железы составляет около 5-10% от всех злокачественных новообразований щитовидной железы. На сегодняшний день в России наблюдается около 8000 пациентов с диагнозом «медуллярный рак щитовидной железы», что позволяет причислить эту патологию к редким, или орфанным, заболеваниям. Уровень рецидивирования и летальности при этой форме рака выше, чем при других онкологических заболеваниях щитовидной железы. Ситуация осложняется тем, что более чем в 30% случаях медуллярный рак щитовидной железы диагностируется на уже неоперабельной стадии.

Основанием для одобрения препарата Капрелса послужили результаты двойного слепого рандомизированного исследования III фазы (исследования ZETA), в котором больные с неоперабельным местнораспространенным или метастазирующим медуллярным раком щитовидной железы принимали препарат (n=231) или плацебо

(n=100). По сравнению с группой плацебо, в группе препарата было отмечено статистически значимое увеличение безрецидивной выживаемости. В апреле 2011 года препарат Капрелса был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), а в феврале 2012 года он был одобрен и в Европе.

Карин Оттер, Медицинский директор «АстраЗенека Россия»: «Мы стремимся внедрить инновационные разработки в современную российскую медицину, которые позволят вывести лечение тяжелых онкологических заболеваний на новый уровень. Улучшение здоровья и качества жизни пациентов лежит в основе всего, что мы делаем в компании. Несмотря на ограниченное число пациентов, для

которых предназначены такие препараты, как Капрелса, возможность оказания помощи для каждого из этих пациентов бесценна».

О компании «АстраЗенека»

«АстраЗенека» является международной инновационной биофармацевтической компанией, направленной на исследование, развитие и

комерческое использование рецептурных препаратов в таких терапевтических областях, как кардиология, онкология, респираторные заболевания и воспалительные процессы, инфекции и психиатрия. Компания представлена более чем в 100 странах мира, а её инновационными препаратами пользуются миллионы пациентов. www.astrazeneca.com, www.astrazeneca.ru

АстраЗенека
онкология

прогресс науки -
в клиническую
практику

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь
в ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»:
125284, Москва, ул. Беговая, д. 3, стр. 1.
Тел.: +7 495 799 56 99, факс: +7 495 799 56 98, www.astrazeneca.ru

ОТН276-08-11

БИТВА ТИТАНОВ, ИЛИ СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В последние годы проводится всё больше рандомизированных исследований, напрямую сравнивающих эффективность и переносимость лекарственных препаратов, которые уже были зарегистрированы и имеют схожие показания. Мы приводим некоторые исследования, результаты которых были представлены или опубликованы в 2013 году.

Метастатический рак почки: Акситиниб против Сорафениба - битва за первую линию терапии

В рандомизированном исследовании III фазы (AXIS) акситиниб, новый препарат из класса ингибиторов VEGFR, показал достоверные преимущества по сравнению с сорафенибом в качестве второй линии терапии больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР), как после иммунотерапии (выживаемость без прогрессирования 12,1 против 6,5 месяцев ($P<0,0001$), так и после таргетных препаратов в первой линии (выживаемость без прогрессирования 4,8 против 3,4 месяцев ($P=0,0107$) [1]. На основании этих результатов препарат был зарегистрирован в мире, в т.ч. в России.

Следующим этапом стало сравнение акситиниба и сорафениба в рандомизированном исследовании 3 фазы в качестве первой линии терапии мПКР [2]. Результаты этого исследования опубликованы в октябрьском номере журнала *Lancet Oncology*.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу акситиниба ($N=192$, 5 мг 2 раза в сутки) или в группу сорафениба ($N=96$, 400 мг, 2 раза в сутки). Выживаемость без прогрессирования была главным критерием оценки эффективности в исследовании. Достоверных отличий по данному показателю достигнуто не было: медиана для акситиниба составила 10,1 мес., для сорафениба - 6,5 мес. ($HR=0,77$). Следовательно, акситиниб не оказался лучше сорафениба в первой линии терапии мПКР.

Метастатический рак почки: Пазопаниб против Сунитиниба у больных, не получавших ранее лекарственное лечение

Сунитиниб и пазопаниб - два ингибитора внутриклеточной тирозинкиназы рецепторов VEGFR, продемонстрировавшие в исследованиях 3 фазы эффективность у больных метастатическим почечно-клеточным раком и зарегистрированные в качестве терапии, в т.ч. первой линии.

Рандомизированное исследование COMPARE было спланировано в соответствии с дизайном non-inferiority, задачей которого было доказать, что пазопаниб не хуже сунитиниба по выживаемости без прогрессирования в первой линии терапии мПКР [5]. Согласно статистической гипотезе относительный риск (HR) прогрессирования в группе пазопаниба должен был составить $\leq 1,25$. Дополнительными целями исследования были частота ответов, общая выживаемость, безопасность, качество жизни.

1100 больных мПКР были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу пазопаниба или сунитиниба. Медиана выживаемости без прогрессирования составила:

- для пазопаниба - 8,4 мес. (95% ДИ, 8,3-10,9)
- для сунитиниба - 9,5 мес. (95% ДИ, 8,3-11,1)

HR прогрессирования или смерти от любой причины для пазопаниба по оценке независимого комитета

был 1,05 (95% ДИ, 0,9-1,22), следовательно, первичная конечная точка была достигнута.

Медиана общей выживаемости составила 28,4 мес. в группе пазопаниба и 29,3 мес. в группе сунитиниба (HR 0,91, $P=0,28$). Отмена или снижение дозы препаратов в связи с токсичностью не отличались в обеих группах. В группе пазопаниба чаще отмечались такие побочные эффекты как повышение печеночных

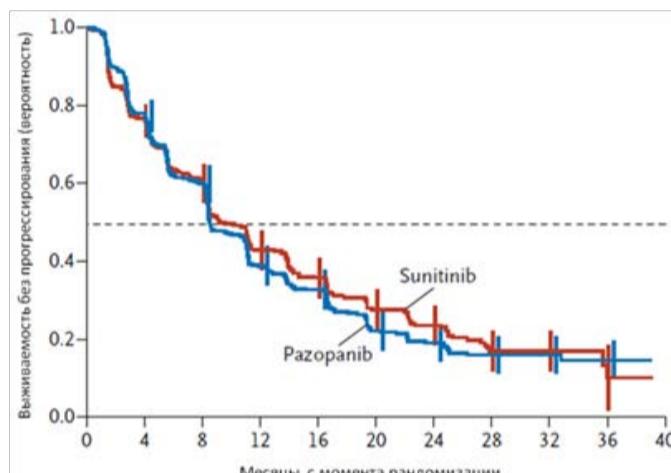


Рис. 1 Выживаемость без прогрессирования в группах пазопаниба и сунитиниба

эверолимуса и 10,7 мес. для сунитиниба. Общая медиана выживаемости (сумма показателей первой и второй линии) составила 21,13 мес. для последовательности эверолимус-сунитиниб и 25,79 мес. для последовательности сунитиниб-эверолимус. Авторы делают вывод, что использование сунитиниба в первой линии, а затем при прогрессировании болезни - эверолимуса остается стандартным.

ферментов и билирубина, алопеция, потеря веса, изменение цвета волос. В группе сунитиниба чаще встречались гематологическая токсичность, ладонно-подошвенный синдром, усталость. По частоте осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, а также фатальных случаев, связанных с лечением, отличий между препаратами не было. Качество жизни больных на протяжении первых 6 месяцев терапии было лучше для пазопаниба, однако, дальнейшая оценка не проводилась. Следовательно, пазопаниб оказался не хуже, чем сунитиниб в первой линии.

Метастатический колоректальный рак: Панитумумаб против Цетуксимаба у больных с диким типом KRAS, получавших ранее химиотерапию

Панитумумаб и Цетуксимаб являются моноклональными антителами, блокирующими рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). Оба антитела в комбинации с химиотерапией были зарегистрированы для лечения больных метастатическим колоректальным раком. Тем не менее, в прямом исследовании ранее не изучались.

В рандомизированное клиническое исследование 3-й фазы (ASPECCT) были включены 999 пациентов с метастатическим колоректальным раком и диким типом KRAS, которые ранее не лечились ингибиторами EGFR, но получили терапию иринотеканом, оксалиплатином в режимах с 5-фторурацилом [6]. Около 25% пациентов ранее также получили терапию бевацизумабом.

Пациенты были рандомизированы на 2 равные группы:

- первая ($n=499$) получала панитумумаб в дозе 6 мг/кг в/в каждые 2 недели,

вторая ($n=500$) – цетуксимаб в

дозе 400 мг/м² в/в в 1-й день и далее по 250 мг/м² в/в еженедельно.

Лечение проводилось до момента прогрессирования заболевания, не-переносимости лечения или смерти. Переключений на параллельный режим не проводилось. Первичной целью исследования стало сравнение показателей общей выживаемости (OB), вторичной – выживаемости без прогрессирования (BБП), частоты объективных ответов и безопасности лечения. Дизайн исследования был non-inferiority, то есть задачей было доказать, что панитумумаб не хуже цетуксимаба.

При медиане наблюдения более 9 мес. эффективность лечения панитумумабом оказалась не хуже эффективности цетуксимаба – то есть первичная цель была достигнута. Медианы OB были сравнимы и составили для панитумумаба 10,4 мес. и 10 мес. для цетуксимаба и бевацизумаба. Показатели BБП, частоты объективных ответов также не различались (табл. 1). Профиль безопасности соответствовал ранее наблюдаемым результатам. Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 30,4% пациентов в группе панитумумаба и у 33,6% в группе цетуксимаба. Кожная токсичность (12,5% против 9,5%) и гипомагниемия (7,2% против 2,6%) 3-4 степени чаще регистрировалась у пациентов, получавших панитумумаб, тогда как реакции на инфузию – у пациентов, получавших цетуксимаб (1,8% против 0,2%).

Авторы делают вывод, что больные с диким типом KRAS, получающие в первой линии терапию цетуксимаб в комбинации с FOLFIRI, имеют лучшие показатели общей выживаемости, чем больные, получающие бевацизумаб в комбинации с FOLFIRI. Частота ответов на лечение цетуксимабом и бевацизумабом была одинаковой в общей

Таблица 1. Сравнение показателей OB и BБП в исследовании ASPECCT.

	Панитумумаб (n=499)	Цетуксимаб (n=500)
HR (95%ДИ)	10,4 мес. (9,4-11,6)	35,0% (10,0 мес.)
Величина p	0,97 (0,84-1,11)	
Уровень удержания на препарате (Retention rate)	<0,0007	
BБП (95% ДИ), медиана	4,1 мес. (3,2-4,8)	4,4 мес. (3,2-4,8)
HR (95% ДИ)	1,0 (0,88-1,14)	
Частота объективных ответов, % (95% ДИ)	22 (18,4-26,0)	19,8 (16,3-23,6)

Таким образом, оба препарата обладают равной эффективностью в терапии метастатического химиорезистентного колоректального рака у пациентов с диким типом KRAS.

Метастатический колоректальный рак: Цетуксимаб с FOLFIRI против Бевацизумаба с FOLFIRI - битва за первую линию

У больных метастатическим колоректальным раком с диким типом KRAS прямое сравнение анти-EGFR и анти-VEGF моноклональных антител в комбинации с FOLFIRI в первой линии терапии не проводилось. Исследование AIO KRK-0306 было спланировано как рандомизированное многоцентровое исследование для сравнения эффективности схемы FOLFIRI + цетуксимаб ($N=297$) и FOLFIRI + бевацизумаб ($N=295$) у

больных, ранее не получавших лечения по поводу метастатической болезни [7]. Первичной конечной точкой была частота объективных ответов на лечение, оцениваемая исследователями.

Медиана длительности терапии составила 4,7 мес. и 5,3 мес. в группах с цетуксимабом и бевацизумабом соответственно. При анализе всех пациентов, включенных в исследование, частота ответов была сопоставима в обеих группах (62% и 57%, HR=1,249), однако статистически значимое преимущество было обнаружено в группе цетуксимаба с учетом пациентов, эффективность которых можно было оценить.

Медиана выживаемости без прогрессирования в общей популяции была практически одинаковой (10,3 мес. и 10,4 мес. для цетуксимаба и бевацизумаба, HR=1,04, P=0,69), при этом общая выживаемость оказалась статистически выше в группе цетуксимаба по сравнению с группой бевацизумаба (28,8 мес. и 25,0 мес., HR=0,77, P=0,0164, 95% ДИ 0,620 – 0,953). 60-дневная летальность была низкой в обеих группах (1,01% по сравнению с 2,71%).

Авторы делают вывод, что больные с диким типом KRAS, получающие в первой линии терапию цетуксимаб в комбинации с FOLFIRI, имеют лучшие показатели общей выживаемости, чем больные, получающие бевацизумаб в комбинации с FOLFIRI. Частота ответов на лечение цетуксимабом и бевацизумабом была одинаковой в общей

Источники:

1. Rini et al. Lancet 2011; 378: 1931–39
2. T. Hutson et al. Lancet Oncology, Early Online Publication, 25 October 2013
3. R. Motzer et al. Cancer 2010, doi: 10.1002/cncr.
4. R. Motzer et al. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 4504).
5. R. Motzer et al. N Engl J Med 2013; 369:722-731
6. T. Price T, et al. The European Cancer Congress 2013, Sep 29. Abstract 18.
7. V. Heinemann et al. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr LBA3506).

НОВЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПАНИТУМУБОМ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ

**Федягин М.Ю., Трякин А.А.,
Тюляндин С.А.**

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

В 60-80% случаев рака толстой кишки отмечена гиперэкспрессия гена рецептора к эпидермальному фактору роста (EGFR), что ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Антитела, блокирующие EGFR, в том числе и панитумумаб (Вектибикс[®]), показали свою эффективность во всех линиях терапии метастатического рака толстой кишки (мРТК). Сигнал, через receptor от эпидермального фактора роста (EGF) передается через ряд внутриклеточных белковых молекул на геном клетки и оказывает влияние на такие клеточные процессы как дифференцировка, пролиферация, миграция, ангиогенез, апоптоз [1, 2]. Одной из таких молекул передатчиков является белок KRAS. При наличии активирующей мутации во 2 экзоне гена KRAS, имеющей место у 40-45% больных, нарушается работа данного пути, и применение моноклональных антител к EGFR становится неэффективным. К настоящему времени отсутствие мутации во 2 экзоне гена KRAS являлось единственным молекулярным маркером, используемым в лечении мРТК и предсказывающим эффективность анти-EGFR антител [3-5]. Тем не менее, за последний год появились работы, посвященные изучению предикторной роли редких мутаций в гене KRAS и в гене NRAS в эффективности терапии анти-EGFR препаратами.

Гены сигнального пути RAS/RAF/MEK/ERK/MAPK

RAS

В 60-80% случаев рака толстой кишки отмечена гиперэкспрессия EGFR. Сигнал через receptor от эпидермального фактора роста (EGF) передается через ряд внутриклеточных белковых молекул, включая RAS-RAF-MEK-ERK и PI3K-Akt-mTOR, на геном клетки и оказывает влияние на такие клеточные процессы как дифференцировка, пролиферация, миграция, ангиогенез, апоптоз [1, 2]. На рисунке 1-2 представлен сигнальный путь RAS/RAF/MEK/ERK/MAPK и передача сигнала с receptorа к EGF на молекулу RAS.

Белки RAS и RAF играют ключевую роль в контроле клеточного роста, пролиферации и дифференцировке [6-7]. В геноме млекопитающих выявлено 3 гена RAS: HRAS, NRAS, and KRAS [8]. Так как транскрипт гена KRAS может подвергаться посттрансляционной модификации (fosфорилирование, нитрозилирование, убиквонтирование, пептидил-пролил изомеризация), то из этих трех генов может образоваться 4 изоформы белка: HRAS, NRAS, KRAS4A и KRAS4B. Эти белки более чем на 90% имеют схожую последовательность первых 168-169 аминокислот, но различаются С-концевым участком из 20 амино-

кислот, который носит название HVR. Данные изоформы отличаются также и биологическими свойствами [9].

Ген белка KRAS, являясь составной частью группы из трех гомологичных онкогенов, кодирует 21kDa белковую

молекулу (p21Ras), которая вовлечена в передачу экстрацеллюлярного сигнала через плазматическую мембрану от рецептора эпидермального фактора роста к эффекторным молекулам [11,12]. Если ранее предполагалось, что молекула RAS представлена только на цитоплазматической мемbrane, то в настоящее время, молекулы RAS и соответственно, так называемый RAS-трафик, обнаруживаются и на мембранах различных органелл клетки (например, аппарат Гольджи [12-15]). Структура поверхности молекулы белка RAS представлена двумя регионами (switch I и switch II). При этом структура белка радикально меняется при замещении в гуанин нуклеотид связывающим кармане молекулы ГТФ на ГДФ. Белки RAS передают информацию только в той конформационной структуре, которая образуется при связи с молекулой ГТФ. Этот процесс «включения выключения» молекулы RAS в основном определяется факторами, которые влияют на замену ГТФ на ГДФ и наоборот [16].

Белок KRAS, как уже было сказано, имеет внутреннюю гуанозин-трифосфатазную активность, что позволяет инактивировать молекулу белка RAS после передачи. Процесс перехода ГТФ в ГДФ регулируется guanine nucleotide exchange factors (GEFs) и ГТФаз-активирующими белками (GAPs). В настоящий момент известно, что GEFs активируют RAS путем высвобождения ГДФ и получения возможности молекуле RAS связаться с ГТФ. Тогда как ГТФаз-связывающие белки инактивируют небольшие ГТФазы, такие как RAS, путем повышения уровня гидролиза ГТФ и возвращения белка RAS в состояние связи с ГДФ.

Соматические точечные мутации гена KRAS наблюдаются на ранних этапах канцерогенеза при раке толстой кишки. Активирующая мутация в гене KRAS приводит к снижению или упразднению внутренней ГТФазной активности белка. Это приводит к постоянной активации белка [17]. Подобно этому мутация V600E в гене BRAF индуцирует структурные изменения в белке RAF, которые повышают его киназную активность [18]. Активированные формы белков RAS (месяцев) [29]. Отмечена связь наличия мутации в гене BRAF и состоянием системы reparации неспаренных оснований ДНК. При микросателлитной нестабильности частота мутаций гена BRAF доходит до 50%, тогда как при микросателлитно стабильных опухолях присутствие мутации в гене - событие крайне редкое [30]. При этом только в последнем случае наличие мутации в гене B-RAF ассоциировано с низкими показателями выживаемости [28, 29].

чаще в кодоне 61. Как и при мутации BRAF, мутации KRAS и NRAS взаимоисключающие [21, 22]. Наличие мутации в гене NRAS определяет наличие резистентности к анти-EGFR терапии рака толстой кишки [22-24].

Мутации гене H-RAS при раке толстой кишки не встречаются [31].

BRAF

Сигнал с молекулы KRAS передается на молекулу BRAF. При возникновении активирующей мутации в гене BRAF, сигнал будет проходить ниже по сигнальному пути, независимо от ингибирования вышележащих молекул. В эпидемиологическом исследовании 649 больных с разными стадиями рака толстой кишки, мутация гена BRAF в опухоли была выявлена в 17% случаях [25]. Мутации в гене BRAF у больных с мРТК выявляются у 10% пациентов. Наиболее частый вариант мутации - V600E. Мутации в гене BRAF и KRAS – события взаимосвязано

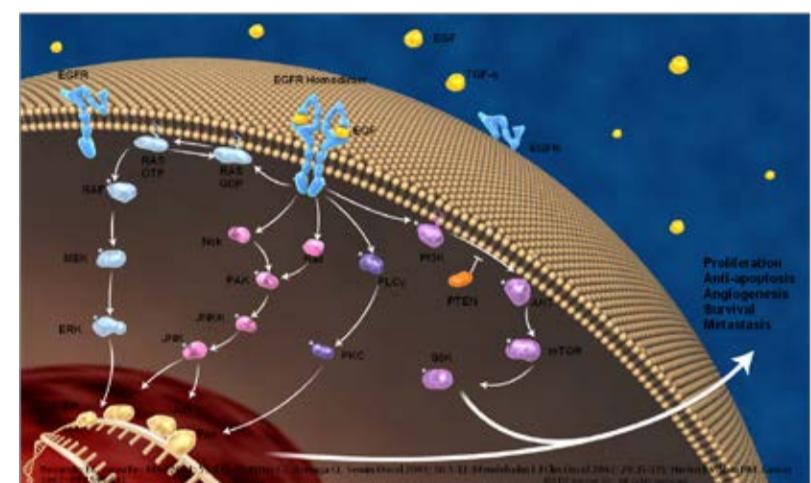
KRAS - события взаимоисключающие. Прогностическая роль мутации в гене B-RAF при ранних стадиях, в отличие от диссеминированного процесса, точно не определена. К примеру, в анализе объединенных данных исследований CRISTAL и OPUS у пациентов с метастатическим раком и с мутацией гена BRAF частота достижения объективных эффектов в группе с анти-EGFR препаратом составила 13,2% против 40,9%, время до прогрессирования – 3,7 против 7,7 месяцев и медиана продолжительности жизни – 9,9 против 21,1 месяца [26]. В адьювантных же исследованиях QUASAR и PETACC-3 не было выявлено различий в безрецидивной выживаемости в зависимости от наличия мутации в гене [27, 28]. Однако в последнем исследовании выявлено статистически значимое отличие в выживаемости после развития метастазов у больных с мутацией (7,5 месяцев против 25,2 месяцев) [29]. Отмечена связь наличия мутации в гене BRAF и состоянием системы reparации неспаренных оснований ДНК. При микросателлитной

Клиническое значение мутаций во 2 экзоне гена KRAS на примере препарата панитумумаб

Среди анти-EGFR-антител в насто-ящее время коммерчески доступны два препарата: цетуксимаб (Эрбитук®) и панитумумаб (Вектибикс®). Основное их отличие заложено в структуре. Так, цетуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело к EGFR и на 34% состоит из мышьных антител, что может вызывать нежелательную иммунологическую реакцию. Панитумумаб является на 100% человеческим иммуноглобулином G2 (IgG2) и обладает большей аффинностью к EGFR, чем его натуральные лиганды. Меньшая иммуногенность

Рисунок 1.

Сигнальный путь *RAS/RAF/MEK/ERK/MAPK*



препарата позволила в 3 раза снизить частоту выраженных инфузионных реакций по сравнению с цетуксимабом, а также отказаться от премедикации.

Первым рандомизированным исследованием панитумумаба, на основании которого он был зарегистрирован в США и Европе, было сравнение его монотерапии с симптоматической терапией у больных МКРР, получавших ранее фторпиримидины, иринотекан и оксалиплатин. В исследовании участвовали 463 больных с экспрессией EGFR, панитумумаб назначался в дозе 6 мг/кг каждые 2 нед [32]. При прогрессировании заболевания 176 (76%) пациентов из симптоматической группы были переведены на терапию панитумумабом (crossover), что, 397 (35%) не имели мутацию KRAS, и эффективность терапии была оценена в данной субпопуляции. Добавление панитумумаба достоверно улучшило частоту объективного ответа с 10 до 36% и ВДП с 4,9 до 6,7 месяцев. Кроме того, наблюдалась тенденция к улучшению продолжительности жизни с 12,5 до 14,5 месяцев, однако не достигшая статистической значимости. У пациентов с мутацией KRAS добавление панитумумаба не повлияло на результаты терапии, и все показатели эффективности были сходны с таковыми при применении только одного режима FOLFIRI.

нико панитумабом (crossover), то, по-видимому, и привело к отсутствию различий в продолжительности жизни. Эффективность панитумумаба у больных «симптоматической» группы, переведенных на панитумумаб, соответствовала таковой в группе первоначально получавших панитумумаб. Медиана продолжительности жизни в обеих группах составила 6,3 мес. Таким образом, у пациентов, уже получивших всю активную химиотерапию, панитумумаб достоверно улучшил ВДП и частоту объективных ответов по сравнению с одной симптоматической терапией.

В другом рандомизированном исследовании - PRIME сравнивалась комбинация FOLFOX + панитумумаб с режимом FOLFOX в качестве первой линии терапии больных метастатическими раком толстой кишки. У больных без мутации K-RAS добавление панитумумаба позволило достоверно увеличить медиану времени до прогрессирования с 8,0 до 9,6 мес. ($p= 0.02$) и частоту объективного ответа с 48% до 57% ($p=0,02$) (37). У больных без мутации K-RAS добавление панитумумаба позволило достоверно увеличить медиану

При поиске предикторных факторов эффективности терапии панитумабом было выявлено, что при отсутствии мутации KRAS добавление панитумаба достоверно увеличивало медиану ВДП с 7,3 до 12,3 нед ($p<0,001$), частоту объективного отвественности до прогрессирования с 8,0 до 9,6 мес. ($p=0,02$) и частоту объективного ответа с 48% до 57% ($p=0,02$) [37]. Также было отмечено улучшение продолжительности жизни с 19,4 до 23,8 мес. ($OP=0,83$ (95% ДИ 0,70–0,98), $p=0,027$) [53].

та с 0 до 17%, а частоту стабилизаций заболевания – с 12 до 34% по сравнению с симптоматической терапией. В то же время наличие мутации KRAS предсказывало неэффективность терапии панитумумабом, результаты которой не отличались от таковых в группе симптоматической терапии (частота объективного ответа 0%, медиана ВЛП 7,2–7,3 мес) (рис. 1) [33].

Эффективность панитумумаба во 2-й линии химиотерапии была определена в большом рандомизированном исследовании III фазы. В исследовании приняли участие 1083 пациента с прогрессированием заболевания в течение не более 6 мес после завершения 1-й линии химиотерапии [36]. Пациентов рандомизировали на лечение по программе FOLFIRI + панитумумаб 6 мг/кг в 1-й день каждого курса (каждые 2 нед) или на однократную инфузию препарата в дозе 1000 мг (рис. 1) [35].

При этом частота выраженных инфузионных реакций III степени не пре-

вышала 1%.

Таким образом, к настоящему времени тестирование на наличие мутации гена KRAS в 12 и 13 кодонах 2 экзона явилось обязательным перед назначением анти-EGFR-антител.

Клиническое значение мутаций редких мутаций в генах KRAS, NRAS и BRAF на примере препарата панитумумаб

Предикторное значение мутации KRAS в 12 кодоне, составляющем подавляющее большинство всех мутаций, подтверждалось результатами всех исследований. Однако данные по другим, «редким» мутациям, были противоречивые. Так, в экспериментальных работах была показана меньшая активирующая способность мутации в 13 кодоне по сравнению с 12. Вскоре были получены и клинические данные, подтверждающие это. Так, в ретроспективном анализе рандомизированных исследований CRYSTAL, OPUS и NCIC CTC CO.17 было показано, что пациенты с мутацией в 13 кодоне получают от добавления цетуксимаба такой же выигрыш, как и больные с диким типом KRAS [38, 39]. Интересный вопрос добавил аналогичный ретроспективный совместный анализ трех рандомизированных исследований с панитумумабом. При анализе данных 1053 пациентов с мутацией в гене KRAS не отмечено благоприятного эффекта применения панитумумаба при мутациях во 2 экзоне, в том числе и в 13 кодоне [42].

Следующим этапом в определении предикторов ответа на анти-EGFR терапию стало изучение роли мутаций в гене KRAS вне 2 экзона: экзоны 3 и 4 (кодоны 61, 117, 146) и NRAS. В исследовании PRIME применение технологии секвенирования нового поколения позволило выявить среди 656 больных с диким типом KRAS 12 и 13 кодонах 108 (16%) пациентов с вышеупомянутыми «редкими» мутациями RAS. Оказалось, что в данной подгруппе больных назначение панитумумаба не только не улучшало, но даже ухудшало отдаленные результаты, что ранее наблюдалось у пациентов с мутированным KRAS во 2 экзоне (рис. 1). Исключив таким образом 16% больных, в оставшейся группе 512 пациентов с диким типом гена RAS (KRAS 2, 3, 4 экзоны и NRAS) выигрыш в выживаемости без прогрессирования от применения панитумумаба стал еще более значительным - 10,1 мес. по сравнению с 7,9 мес. в группе FOLFOX. Сужение целевой популяции позволило достичь еще большего успеха в увеличении продолжительности жизни: ее медиана преодолела психологическую отметку в 24 месяца и составила 26 месяцев в группе с панитумумабом против 20,2 месяцев в группе без панитумумаба ($p=0,04$) (таблица 2). Мутация в гене BRAF по-прежнему имела негативное прогностическое, но не предиктивное значение [49]. Так же добавление панитумумаба к режиму FOLFOX приводила к раннему уменьшению опухоли более чем на 30% к 8 неделе терапии у 59% боль-

ных.

Таблица 1. Ключевые исследования по эффективности панитумумаба у больных метастатическим раком толстой кишки с диким типом гена KRAS (2 экзон)

Исследование	Сравниваемые режимы химиотерапии	Кол-во больных	Объективный эффект	Медиана времени до прогрессирования (мес.)	Медиана продолжительности жизни (мес.)
PRIME 1 линия [37]	FOLFOX FOLFOX+панитумумаб	331 325	48* 57	8,6* 10,0	19,4 23,8
A. F. Sobrero 2 линия [36]	FOLFIRI FOLFIRI+ панитумумаб	595 591	10* 36	4,9* 6,7	12,5 14,5
Van Cutsem ≥ 3 линии [33]	BSC BSC+панитумумаб	115 124	0* 17	12,3* 7,3	7,6 8,1

*Статистически-значимый эффект, BSC – best supportive care

ных против 37% - в группе без панитумумаба ($p<0,0001$). При этом в группе с бессимптомным течением болезни ранее уменьшение опухоли наблюдалось у 66% в группе с панитумумабом [50].

В рандомизированном исследовании II фазы PEAK проводилось сравнение эффективности терапии режимом FOLFOX+панитумумаб и FOLFOX+бевацизумаб в качестве первой линии терапии больных мРТК. Среди 162 больных с диким типом гена RAS добавление панитумумаба было ассоциировано с более высокими показателями времени до прогрессирования и продолжительности жизни, чем при комбинации с бевацизумабом (таблица 2) [52].

Аналогичный под анализ в исследовании сравнения панитумумаба в монорежиме против симптоматической терапией также показал повышение показателей времени до прогрессирования, но не объективного эффекта в группе пациентов с диким типом гена RAS (таблица 2) [52].

Проведен ретроспективный анализ исследований III фазы с панитумумабом [43, 44]. Частота мутаций в 3 экзоне гена KRAS составила 2-4%, а в 4 экзоне – 5-6%. В обоих случаях наличие мутации было ассоциировано с резистентностью к терапии панитумумабом. Тогда как при исключении данных пациентов из группы диким типом

гена KRAS улучшил показатели эффективности терапии от добавления панитумумаба [43-45]. NRAS обнаруживается в 5-7% у больных раком толстой кишки и также был ассоциирован с резистентностью к терапии панитумумабом [43-45].

Мутация в гене BRAF встречается у 10% больных раком толстой кишки, является независимым фактором неблагоприятного прогноза [46]. И хотя наличие мутации в гене BRAF может объяснять отсутствие эффекта от назначения анти-EGFR препаратов в популяции с диким типом гена KRAS, в настоящее время представлены противоречивые данные о предикторных возможностях данной мутации. Поэтому предикторная роль нали-

Рисунок 1. Выживаемость без прогрессирования и мутационный статус генов KRAS, NRAS и BRAF в исследовании PRIME (подгрупповой анализ эффективности терапии панитумумабом)

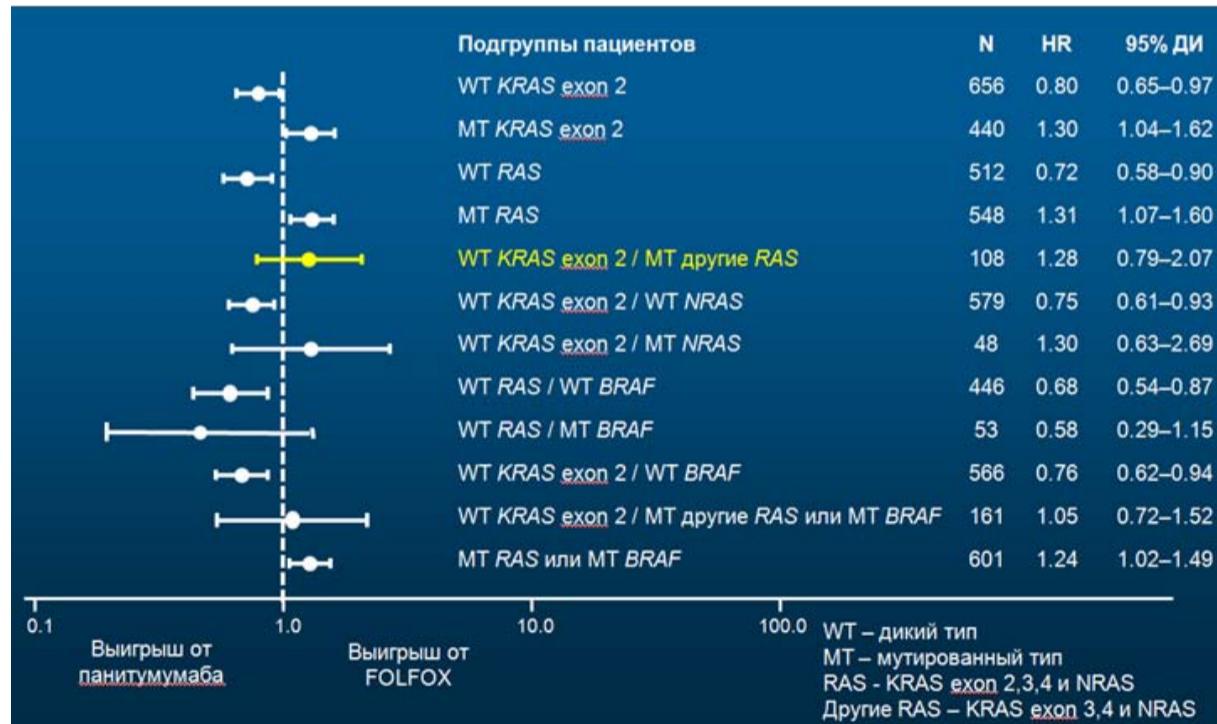


Таблица 2. Результаты исследований с панитумумабом на популяции больных с диким геном RAS (KRAS 2, 3, 4 экзоны и NRAS)

Исследование	Сравниваемые режимы химиотерапии	Кол-во больных	Объективный эффект	Медиана времени до прогрессирования (мес.)	Медиана продолжительности жизни (мес.)
PRIME	FOLFOX4 + Панитумумаб FOLFOX4	259 253	59%* 37%	10,1* 7,9	26,0* 20,2
PEAK	FOLFOX4 + Панитумумаб FOLFOX4 + бевацизумаб	88 82	64% 60%	13,0* 10,1	41,3 28,9
20020408	BSC+Панитумумаб BSC	73 63	16* 0	14,1* 7,0	- -

*Статистически-значимый эффект, BSC – best supportive care

ния мутации в гене BRAF требует валидации на большем числе больных раком толстой кишки [47, 48].

Заключение

Одним из первых успехов в персонализированном подходе в лечении рака толстой кишки было определение эффективности терапии анти-EGFR препаратами у больных с диким типом гена K-RAS в опухоли. Однако даже у этой группы пациентов объективный ответ достигается только у половины больных. Таким образом, необходимо выделить группу пациентов, у кого назначение данных препаратов будет наиболее выигрышно. Особенно это важно для тех, кто имеет мутацию в гене BRAF. Это позволяет выделить популяцию больных, кому назначение препаратов анти-EGFR будет наиболее эффективно. В настоящее время экстенсивно изучаются и другие потенциальные маркеры эффективности анти-EGFR препаратов: высокое число копий гена EGFR, отсутствие дисфункции PTEN, высокая экспрессия амфирегулина и эпирегулина, различных полиморфизмов генов EGFR, EGF, циклина D1, С фрагмента γ рецептора в предсказывании эффективности терапии анти-EGFR препаратами. Поэтому в недалеком будущем онкологи будут способны с помощью широкой панели биомаркеров определять чувствительность опухоли к анти-EGFR терапии в 90-100%.

Литература

- Mendelsohn J., Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(14):2787-99.
- Mayer A., Takimoto M., Fritz E., et al. The prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen, epidermal growth factor receptor, and mdr gene expression in colorectal cancer. *Cancer* 1993;71(8):2454-60.
- Custodio A., Feliu J. Prognostic and predictive biomarkers for epidermal growth factor receptor-targeted therapy in colorectal cancer: Beyond KRAS mutations. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 85 (2013) 45-81.
- Di Fiore F., Blanchard F., Charbonnier F., et al. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer* 2007;96:1166-9.
- Lievre A., Bachet J.B., Boige V., et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:374-9.
- Bos JL. Ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res* (1989), 49(17): 4682- 4689.
- Wickenden JA, Jin H, Johnson M, et al. Colorectal cancer cells with the BRAF(V600E) mutation are addicted to the ERK1/2 pathway for growth factor-independent survival and repression of BIM. *Oncogene* (1989) 27(57): 7150-7156.

8. Barbacid, M. Ras genes. *Annu Rev Biochem.* 56, 779–827 (1987)
9. Haigis, K. M. et al. Differential effects of oncogenic K Ras and N Ras on proliferation, differentiation and tumor progression in the colon. *Nature Genet.* 40, 600–608 (2008).
10. Adjei AA. Ras signaling pathway proteins as therapeutic targets. *Curr Pharm Des* (2001) 7: 1581–1594.
11. Conlin A, Smith G, Carey F, et al. The prognostic significance of K-ras, p53, and APC mutations in colorectal carcinoma. *Gut* (2005) 54: 1283–1286.
12. Choy, E. et al. Endomembrane trafficking of Ras: the CAAX motif targets proteins to the ER and Golgi. *Cell* (1999) 98, 69–80.
13. Chiu, V. K. et al. Ras signalling on the endoplasmic reticulum and the Golgi. *Nature Cell Biol.* (2002) 4, 343–350.
14. Bivona, T. G. et al. Phospholipase Cy activates Ras on the Golgi apparatus by means of RasGRPI. *Nature* (2003) 424, 694–698.
15. Casar, B. et al. Ras subcellular localization defines extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 substrate specificity through distinct utilization of scaffold proteins. *Mol. Cell. Biol.* (2009) 29, 1338–1353.
16. Schlichting, I. et al. Time-resolved X ray crystallographic study of the conformational change in Ha-Ras p21 protein on GTP hydrolysis. *Nature* (1990) 345, 309–315.
17. Conlin A, Smith G, Carey FA, et al. The prognostic significance of K-ras, p53, and APC mutations in colorectal carcinoma. *Gut* (2005) 54(9): 1283–1286.
18. Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, et al. Cancer Genome Project (2004) Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell* 116(6): 855–867.
19. Heinemann V, Stintzing S, Kirchner T, et al. Clinical relevance of EGFR- and KRAS-status in colorectal cancer patients treated with monoclonal antibodies directed against the EGFR. *Cancer Treat Rev* (2009) 35: 262–271.
20. Malumbres M., Barbacid M. RASoncogenes: the first 30 years. *Nature Reviews Cancer* 2003;3:459–65.
21. Haigis K.M., Kendall K.R., Wang Y., et al. Differential effects of oncogenic K-Ras and N-Ras on proliferation, differentiation and tumor progression in the colon. *Nature Genetics* 2008;40:600–8.
22. De Roock W., Claes B., Bernasconi D., et al. Effects of KRAS BRAF NRAS and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncology* 2010;11:753–62.
23. Seymour M.T., Brown S.R., Richman S., et al. Addition of panitumumab to irinotecan: results of PICCOLO, a randomized controlled trial in advanced colorectal cancer (aCRC). *Journal of Clinical Oncology* 2011;29(Suppl.) [abstract 3523].
24. Oliner K., Peeters M., Siena S., et al. Evaluation of the gene mutations beyond KRAS as predictive biomarkers or response to panitumumab in a randomized, phase III monotherapy study of metastatic colorectal cancer (mCRC). *Journal of Clinical Oncology* 2011;29 (Suppl.) [abstract 3530].
25. Ogino S., Noshio K., Kirkner G.J., et al. CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. *Gut* 2009;58:90–6.
26. Bokemeyer C., Kohne C., Rougier P., et al. Cetuximab with chemotherapy (CT) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation status. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28(Suppl.) [abstract 3506].
27. Hutchins G., Southward K., Handley K., et al. Value of mismatch repair, KRAS and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29:1261–70.
28. Roth A., Tejpar S., Delorenzi M., et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2009;28:466–74.
29. Roth A., Klingbiel D., Yan P., et al. Molecular and clinical determinants of survival following relapse after curative treatment of stage II–III colon cancer (CC): results of the translational study of PETACC 3-EORTC 40993-SAKK 60-00 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28(Suppl.) [abstract 3504].
30. Wang L., Cunningham J.M., Winters J.L., et al. BRAF mutations in colon cancer are not likely attributable to defective DNA mismatch repair. *Cancer Res* 2003;63:5209–5212.
31. Fernandez-Medarde A., Santos E. Ras in cancer and developmental diseases. *Genes Cancer* 2011;2:344–58.
32. Van Cutsem E., Peeters M., Siena S. et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1658–64.
33. Amado R., Wolf M., Peeters M. et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1626–34.
34. Douillard J., Siena S., Cassidy J. et al. Randomized Phase 3 Study of Panitumumab with FOLFOX4 vs FOLFOX4 Alone as First-line Treatment in Patients with Metastatic Colorectal Cancer: the PRIME Trial. *Eur J Cancer* 2009; 7(3 suppl): 10LBA.
35. Bokemeyer C., Bondarenko I., Hartmann J. et al. KRAS status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with FOLFOX with or without cetuximab: The OPUS experience. *J Clin Oncol* 2008; 26: (suppl); abstr 4000.
36. Alberto F., Sobrero, Marc Peeters, Timothy Jay Price et al. Final results from study 181: Randomized phase III study of FOLFIRI with or without panitumumab (pmab) for the treatment of second-line metastatic colorectal cancer (mCRC). 2012 Gastrointestinal Cancers Symposium *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl 4; abstr 387).
37. Douillard J.Y., Siena S., Tabernero J., et al. Final skin toxicity (ST) and patient-reported outcomes (PRO) results from PRIME: A randomized phase III study of panitumumab (pmab) plus FOLFOX4 (CT) for first-line metastatic colorectal cancer (mCRC). 2012 Gastrointestinal Cancers Symposium. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl 4; abstr 531^).
38. De Roock W., Jonker D., Di Nicolantonio, et al. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *JAMA* (2010) 304: 1812–1820.
39. Tejpar S., Celik I., Schlichting M., et al. Association of KRAS G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line panitumumab. *J Clin Oncol* (2011) 29: 3570–3577.
40. Douillard J., Siena S., Cassidy J., et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* (2010) 28: 4697–4705.
41. Peeters M., Price T., Cervantes et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* (2010) 28: 4706–4713.
42. Peeters M., Douillard J., Van Cutsem E., et al. Mutant KRAS codon 12 and 13 alleles in patients with metastatic colorectal cancer: assessment as prognostic and predictive biomarkers of response to panitumumab. *J Clin Oncol*, JCO.2012.45.1492; published online on November 26, 2012.
43. Oliner K., Douillard J., Siena S., et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in the phase III PRIME study of panitumumab and FOLFOX vs FOLFOX as first line treatment for metastatic colorectal cancer. ASCO Annual Meeting 2013, Abstract 3511.
44. Peeters M., Oliner K., Parker A., et al. Massively parallel tumor multigene sequencing to evaluate response to panitumumab in a randomized phase III study of metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res*, Published Online First January 16, 2013; doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1913.
45. Seymour, M., Brown, S., Middleton, G., Maughan, T., Richman, S., Gwyther, S. et al. (2013) Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol*, 2013 Jul;14(8):749–59.
46. Price T., Hardingham, J., Lee C., Weickhardt A., et al. Impact of KRAS and BRAF gene mutation status on outcomes from the phase III AGITG MAX trial of capecitabine alone or in combination with bevacizumab and mitomycin in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* (2011) 29: 2675–2682.
47. Bardelli A. and Siena S. Molecular mechanisms of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer. *J Clin Oncol* (2010) 28: 1254–1261.
48. Tie J., Gibbs P., Lipton L., et al. Optimizing targeted therapeutic development: analysis of a colorectal cancer patient population with the BRAF(V600E) mutation. *Int J Cancer* (2011) 128: 2075–2084.
49. Douillard J.Y., Oliner K.S., Siena S., et al. Panitumumab–FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1023–34.
50. Douillard J.Y., Siena S., Tabernero J., et al. Overall survival (OS) and tumor shrinkage outcomes in patients with symptomatic/asymptomatic metastatic colorectal cancer (MCRC): data from the PRIME study. *Annals of Oncology* 24 (4): iv25–iv50, 2013.
51. Schwartzberg L., Rivera F., Karthaus M., et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in PEAK: A randomized phase II study of FOLFOX6 plus panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as first-line treatment (tx) for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC). *Clin Oncol* 31, 2013 (suppl); abstr 3631.
52. Patterson SD, Peeters M, Siena S, et al. Comprehensive analysis of KRAS and NRAS mutations as predictive biomarkers for single agent panitumumab (pmab) response in a randomized, phase 3 metastatic colorectal cancer (mCRC) study (20020408). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl); abstr 3617.
53. Douillard JY, Siena S, Tabernero J, et al. Overall survival (OS) analysis from PRIME: randomized phase 3 study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 for 1st line metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl); abstr 3620.



ЗАРЕГИСТРИРОВАННОЕ ПОКАЗАНИЕ^(1, 2, 3)

Монотерапия пациентов с распространенным или метастатическим переходно-клеточным раком, резистентным к режимам на основе платины
1—КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ЕСМО. 2—КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ЕАУ. 3—МИНЗДРАВ РФ.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

С.Л. Гуторов, Е.И. Борисова

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

После успешной химиотерапии I линии немелоклеточного рака легкого перед клиницистом встает вопрос: следует прерваться и возобновить лечение при прогрессировании или продолжить лечение, т.е. проводить поддерживающую фазу. С одной стороны, показано, что проведение более 6 курсов химиотерапии нецелесообразно, в связи с резким нарастанием лимитирующей токсичности, превышающей возможную пользу продления I линии. Как правило лечебный эффект реализуется на протяжении первых 4-х курсов. Это послужило основанием для международных рекомендаций ограничиться 4 курсами в фазе индукции, и увеличивать их число только в отдельно взятых клинических ситуациях. Последующий перерыв в лечении у подавляющего большинства больных достаточно невелик, ограничен ранним прогрессированием болезни, составляя по данным крупных исследований не более 2-3 мес. Быстрое прогрессирование у ряда больных приводит к значимому ухудшению общего состояния, сокращающему число больных, получающих II линию до 40-60%.

С другой стороны, данные об эффективных препаратах II линии, имеющих иной спектр побочных эффектов, позволяют относительно безопасно инициировать поддерживающую фазу. Идеология поддерживающего лечения известна, она заключается в максимальной отсрочке прогрессирования болезни и относительно раннего развития серьезных опухолей – ассоциированных симптомов, и, в идеале, увеличении общей продолжительности жизни. Имеется предположение, что развитие симптомов рака легкого в большей степени ухудшает качество жизни, не-жели побочные эффекты специфической терапии; а увеличение времени без прогрессирования более значимо, чем потенциальные побочные эффекты поддерживающего лечения.

Тем не менее, поддерживающая фаза лечения до настоящего времени не является общепринятым стандартом.

Целесообразность назначения или отказ от поддерживающей фазы лечения можно рассматривать только в определенной популяции больных. Речь идет о пациентах, относительно удовлетворительно перенесших фазу индукции (платиносодержащие дублеты, 4 или - в отдельных случаях - 6 курсов), в результате которой был достигнут клинический эффект (объективный или стабилизация), и не имевших противопоказаний к продолжению лечения. Как правило, не рассматриваются контингенты пожилых и соматически ослабленных больных, требующих особого подхода к лечению, а также не получавшие по тем или иным соображениям в I линии платиносодержащие дублеты. Не обсуждаются больные, имеющие

активирующие мутации EGFR или ALK и получавшие в I линии соответствующие ингибиторы – в этом случае терапия продолжается до прогрессирования болезни.

Также не рассматриваются относительно редкие гистологические подтипы немелоклеточного рака легкого (не было масштабных исследований).

Таким образом, остается около 55-60% больных, которые после фазы индукции не имели прогрессирования болезни и их соматический статус потенциально позволяет безопасно проводить фазу поддерживающей терапии.

Базируясь на потенциальной эффективности и вероятности развития лимитирующей токсичности (соотношение польза/риска) существуют два варианта поддерживающей терапии.

Первый – отмена препаратов платины и сохранение второго лекарства, применяемого в фазе индукции, т.е. продление терапии. Здесь важно избежать кумулятивной токсичности, что существенно сужает число потенциально эффективных препаратов. Сохранение **винорелбина** лимитировано кумулятивной нейротоксичностью, также, как и таксанов, где помимо нейротоксичности возрастают риски отечного синдрома. Наиболее интересен пеметрексед, имеющий низкую частоту и степень выраженности системной токсичности. Гемцитабин, несмотря на развитие астении, достаточно перспективен, особенно при плоскоклеточном раке.

Второй – отмена обоих лекарств и назначение альтернативного, т.е. "переключение". Здесь, исходя из вероятной токсичности и эффективности, наиболее перспективны ингибиторы EGFR и пеметрексед.

На выбор тактики (продолжение или переключение) потенциально оказывает влияние режим фазы индукции, вариант которого, в свою очередь, зависит от морфологии опухоли. Так, при плоскоклеточном раке обычно применяют дублет с включением паклитаксела, доцетаксела или гемцитабина. При аденокарциноме – с включением паклитаксела, пеметрекседа, винорелбина.

Поддерживающее лечение одним препаратом, применяемым в фазе индукции

Целесообразность поддерживающего лечения паклитакселом была изучена у 401 больного, получившего в I линии комбинацию паклитаксела и карбоплатина в 3 различных режимах [1]. По завершении 16-недельной фазы индукции 130 из 390 оцененных больных были randomизированы на поддерживающее лечение еженедельным введением паклитаксела или в группу наблюдения. Результаты исследования были негативны. Только у 23% больных группы паклитаксела было проведено 4 курса лечения. У 79% больных введение паклитаксела было прекращено досрочно, у 39% – в связи с прогрессированием, у 22% – в связи с токсичностью. В группе получавших поддерживающую терапию медиана времени без прогрессирования и общей выживаемости установлена разница в медианах времени без прогрессирования и общей выживаемости. Последующий анализ установил, что большинство больных

статистически недостоверна: медиана времени без прогрессирования болезни и общей выживаемости составили соответственно 8.8 мес. (n=65) против 6.7 мес. (n=65), и 17.3 мес. против 13.8 мес. соответственно; 1 годичная выживаемость – 72% против 60%. На фоне поддерживающего лечения у 45% больных регистрировались побочные эффекты III-IV ст.

Эффективность **гемцитабина** в качестве поддерживающего лечения была изучена в трех крупных исследованиях III фазы, имеющих сходный дизайн.

В фазе индукции 352 больных немелоклеточным раком легкого получили 4 курса химиотерапии цисплатином и гемцитабином [5]. По ее завершении, при отсутствии прогрессирования болезни 206 (59%) из них были randomизированы на поддерживающую терапию гемцитабином (n=138) или симптоматическое лечение (n=68). В группе гемцитабина было продемонстрировано достоверное увеличение медианы времени без прогрессирования болезни: 3.6 мес. против 2.0 мес., от момента randomизации ($p<0.001$). Отмечено увеличение общей выживаемости – 10.2 против 8.1 мес., однако разница была статистически недостоверной ($p=0.172$). Анализ в подгруппах показал, что максимальную выгоду лечения имели больные в удовлетворительном состоянии (Karnofsky PS > 80, n = 99), у которых медиана общей выживаемости составила 22.9 мес. (!) в сравнении с 8.3 мес. в группе контроля (относительный риск (OP) = 2.1; 95% ДИ 1.2-3.8). У более тяжелых больных (Karnofsky PS < 70) общая выживаемость была одинаковой, составив 7.7 и 7.0 мес., соответственно.

В другом исследовании 464 больных после успешного лечения I линии гемцитабином и цисплатином были randomизированы на группы наблюдения, продолжения терапии гемцитабином или переключения на прием эрлотиниба [3]. Здесь мы не рассматриваем эффективность ветви переключения на эрлотиниб. Необходимо отметить, что во всех группах при прогрессировании болезни больные получали пеметрексед (60% в группе гемцитабина и 76% – в группе наблюдения), который был эффективен во 2 линии у 8.1% больных в ветви гемцитабина и у 15.2% – в группе наблюдения. При сравнении группы гемцитабина с симптоматическим лечением было установлено достоверное увеличение времени без прогрессирования болезни (3.8 мес. против 1.9 мес., OP = 0.55, $p < 0.0001$). Данные общей выживаемости не представлены.

В аналогичном по дизайну исследовании в индукционной фазе 512 больных получили 4 курса химиотерапии карбоплатином и гемцитабином, и при отсутствии прогрессирования 255 из них в соотношении 1:1 randomизированы на гемцитабин в поддерживающей терапии или симптоматическое лечение [4]. Результаты были негативны, в общей популяции больных отсутствовала разница в медианах времени без прогрессирования и общей выживаемости. Последующий анализ установил, что большинство больных

выживаемости ожидаются. Серьезные побочные эффекты при комбинированной поддерживающей терапии наблюдались у 37.6% больных в сравнении с 21.7% в группе бевацизумаба.

Таким образом, проведение поддерживающей фазы химиотерапии препаратом, примененным в фазе индукции, применимо в достаточно ограниченном числе ситуаций. В частности, у больных с **неплоскоклеточным раком легкого**, при отсутствии прогрессирования после индукционной фазы цисплатином и пеметрекседом. Продолжение терапии пеметрекседом приводит к увеличению не только времени без прогрессирования болезни, но и общей выживаемости. При этом поддерживающая фаза достаточно хорошо переносилась, частота побочных эффектов III-IV ст. составила 9.2%, в основном за счет гематологической токсичности.

При плоскоклеточном раке перспективным представляется изучение поддерживающей терапии гемцитабином, с учетом его эффективности в первой линии химиотерапии. В общей популяции при немелоклеточном раке после эффективной индукционной фазы с включением препаратов платины и гемцитабина, у больных с удовлетворительным статусом после ее завершения продолжение терапии гемцитабином достоверно увеличило время без прогрессирования болезни. Отсутствие влияния на общую выживаемость требует дополнительного изучения, особенно интересно было бы проанализировать отдельно подгруппу больных с плоскоклеточной формой рака.

Одна из новых опций – назначение препаратов, не имеющих перекрестной резистентности с примененными в фазе индукции [8] – **стратегия "переключения"** или назначения альтернативного препарата. В отличие от рассмотренного выше варианта здесь существенно шире популяция больных, имеющих потенциальное преимущество от активного лечения в поддерживающей фазе.

Исходя из эффективности **доцетаксела и пеметрекседа** во II линии лечения немелоклеточного рака легкого, они были изучены в поддерживающей терапии.

В исследование III фазы было включено 566 больных как плоскоклеточным, так и неплоскоклеточным раком. Фаза индукции включала 4 курса химиотерапии гемцитабином и карбоплатином. При отсутствии прогрессирования больные были randomизированы в группы продолжения лечения доцетакселом (фаза поддерживающей терапии, n=145), либо наблюдения (n=154) с последующим, при прогрессировании болезни, назначением доцетаксела [9]. Медиана времени без прогрессирования была выше в группе получавших доцетаксел сразу по завершении I линии, составив 5.7 мес., против 2.7 мес. соответственно ($p < 0.0001$). Медианы общей выживаемости от момента randomизации составили 12.3 мес. и 9.7 мес., статистическая разница была недостоверна ($p=0.08$). Необходимо отметить, что только 98 из 154 больных (64%) группы наблюдения получили доцетаксел во II линии. Доцетаксел в поддерживающей фазе не оказал значимого влияния на качество жизни больных, ее анализ не установил статистической разницы в группах сравнения ($p=0.76$).

Эффективность переключения на пеметрексед была продемонстриро-

вана в исследовании III фазы JMEEN [10], включившем 663 больных в удовлетворительном состоянии, не имевших прогрессирования болезни после 4 курсов платиносодержащих дублетов с таксанами или гемцитабином. В соотношении 2:1 они были рандомизированы в ветвь “переключения” на поддерживающее лечение пеметрекседом (n=441) или группу наблюдения (n=222). Медианы времени без прогрессирования болезни и общей выживаемости в общей популяции пациентов в группе, получавшей пеметрексед, были достоверно продолжительней, чем в группе наблюдения, составив 4.3 мес. и 2.6 мес. (OP 0.50; 95% ДИ 0.42–0.61; p<0.0001) и 13.4 мес. и 10.6 мес. (OP 0.79; 95% ДИ 0.65–0.95; p=0.012), соответственно. С учетом неудовлетворительной эффективности пеметрекседа при плоскоклеточном раке легкого был проведен дополнительный анализ в подгруппах неплоскоклеточного рака. Установлено, что максимальная реализация эффекта поддерживающей терапии пеметрекседом была при аденокарциноме (n=328), где медиана времени без прогрессирования составила 4.6 мес. в сравнении с 2.7 мес. в группе наблюдения (p<0.0001). Также продемонстрировано значимое и достоверное увеличение общей выживаемости, рассчитанной от момента рандомизации, – 16.8 мес. в сравнении с 11.5 мес. (p= 0.026). В свою очередь, при плоскоклеточном раке эффекта не было и медианы времени без прогрессирования болезни и общей выживаемости в обеих группах были одинаковы. При анализе в подгруппах установлено, что лечение пеметрекседом давало максимальное преимущество в общей выживаемости у больных со стабилизацией после I линии.

Альтернативный химиотерапии вариант “переключения” – назначение ингибитора тирозинкиназы EGFR после платиносодержащего дублета. В исследовании III фазы при неоперабельном немелкоклеточном раке легкого (SATURN) у 889 больных, не имевших прогрессирования после 4-х курсов индукционного лечения, поддерживающее лечение эрлотинибом сравнили с плацебо [11]. Показано, что в общей популяции больных медианы времени без прогрессирования и общей выживаемости были достоверно выше, чем в группе плацебо. При этом разница во времени без прогрессирования была достоверной, но составила всего 1 неделю (12.3 против 11.1 нед.; OP 0.71; p < 0.0001) а общей выживаемости – 1 мес. (12 против 11 мес; OP 0.81; p = 0.0088). По завершении протокола 71% в группе эрлотиниба и 72% в группе плацебо получали последующее лечение (включая ингибиторы EGFR у 21%). Последующий анализ установил, что эффективность эрлотиниба в поддерживающей фазе различна, и зависит от статуса EGFR и эффекта индукционной химиотерапии. У больных с мутированным статусом EGFR (n = 49) продолжение лечения эрлотинибом (n=22) привело к значимому увеличению времени без прогрессирования в сравнении с плацебо (n=27) – 11.2 мес. против 3.3 мес (OP 0.10, 95% ДИ 0.04 – 0.25; p < 0.0001), но не оказало влияния на общую выживаемость – значения не имели статистической разницы (OP 0.83, 95% ДИ 0.34 – 2.02; p = 0.6810). Необходимо отметить, что 16 из 24 больных в группе плацебо в последующем получали эрлотиниб. Больные с немутированным статусом EGFR в

группе эрлотиниба имели так же достоверное преимущество во времени без прогрессирования (OP 0.78, 95% ДИ 0.63–0.96; p < 0.0185) и общей выживаемости (OP 0.77, 95% ДИ 0.61–0.97; p < 0.0243). Наиболее интересные результаты были получены в популяции больных со стабилизацией болезни после индукционной фазы. Здесь было продемонстрировано выраженное преимущество назначения эрлотиниба: медиана общей выживаемости составила 11.9 мес. в сравнении с 9.6 мес. в группе плацебо (OP 0.72, 95% ДИ 0.59–0.89; p < 0.0019). Это преимущество было отмечено и в подгруппе с немутированным статусом EGFR – медианы общей выживаемости составили 12.4 мес. и 8.7 мес. соответственно (OP 0.65, 95% ДИ 0.48–0.87; p=0.0041). В свою очередь, при достижении объективного эффекта (n = 394) разница в общей выживаемости была статистически не значима, составив 12.5 мес. и 12 мес. в сравниваемых группах. У больных аденокарциномой (n = 401) применение эрлотиниба приводило к достоверному увеличению и времени без прогрессирования (OP 0.60, 95% ДИ 0.48 – 0.75) и общей выживаемости (OP 0.77, 95% ДИ 0.61–0.97). В свою очередь, у больных плоскоклеточным раком (n = 360), эрлотиниб в сравнении с плацебо давал статистически значимое преимущество во времени без прогрессирования (OP 0.76, 95% ДИ 0.60 – 0.95), но не оказывал влияния на общую выживаемость (OP 0.86, 95% ДИ 0.68–1.10).

В исследовании ATLAS исследовали роль поддерживающей терапии эрлотинибом у больных, получавших бевацизумаб в фазе индукции [12]. После 4-х курсов химиотерапии платиносодержащими дублетами и бевацизумабом 768 больных преимущественно неплоскоклеточным раком и без прогрессирования болезни были рандомизированы на продолжение лечения бевацизумабом и эрлотинибом и только бевацизумабом. Медиана времени без прогрессирования была выше у получавших эрлотиниб, составив 4.8 мес. против 3.7 мес. (p= 0.0012). Не установлено значимого влияния поддерживающей терапии эрлотинибом на медиану общей выживаемости, составившей 15.9 мес. и 13.9 мес. в сравниваемых группах (p=0.268); но при интерпретации результатов необходимо учитывать, что 40% больных группы сравнения при прогрессировании получали эрлотиниб [13]. Побочные эффекты III-IV ст. были зафиксированы у 44.1% при комбинированном лечении и 30.4% при лечении только бевацизумабом.

Исходя из полученных данных, поддерживающее лечение эрлотинибом наиболее рационально у больных со стабилизацией болезни после фазы индукции (что отражено в рекомендациях Европейской комиссии), при аденокарциноме, и с мутированным статусом EGFR. Целесообразность дополнительного назначения эрлотиниба больным, продолжающим терапию бевацизумабом, сомнительна.

Другая опция поддерживающей терапии – **гептигиниб**. Наиболее масштабные его исследования исторически проводятся в странах азиатского региона. В частности, в Японии роль гептигиниба изучалась в рандомизированном исследовании, включившем 604 больных. Сравнивали эффективность комбинированного лечения тремя курсами платиносодержащей химиотерапии с последующим приемом гептигиниба и 6 курсами анало-

гичной химиотерапии [14]. Медианы времени без прогрессирования болезни имели достоверную разницу, но были несущественны: 4.6 мес. против 4.3 мес. (OP 0.68; p<0.001). Медианы общей выживаемости не имели статистической разницы – 13.7 мес. и 12.9 мес. (OP 0.86; p=0.11). Преимущество в выживаемости отмечено при аденокарциноме в группе гептигиниба (OP 0.79; 95% ДИ 0.65–0.98; p = 0.03). Результаты исследования биомаркеров не представлены. В этом исследовании продемонстрирована возможность уменьшения побочных эффектов индукционной фазы за счет безопасного сокращения числа курсов химиотерапии.

В Китае (исследование III фазы INFORM) у 296 больных, не имевших прогрессирования после 4 курсов платиносодержащей химиотерапии, оценили роль поддерживающей терапии гептигинибом в сравнении с группой плацебо [15]. В этой популяции у 79 больных был муттированный статус EGFR. При медиане наблюдения более 16 мес. время без прогрессирования было достоверно выше в группе гептигиниба – 4.8 мес. против 2.6 мес. (OP = 0.42; p < 0.0001). При этом лучшие результаты были у больных с мутацией EGFR (OP 0.17), чем при ее отсутствии (OP 0.87). Гептигиниб не привел к значимому увеличению общей выживаемости в общей популяции – 18.7 мес. и 16.9 мес. (OP 0.84; p = 0.261). Анализ общей выживаемости у больных с мутированным EGFR не представлен.

Европейское исследование III фазы (EORTC 08021-ILCP 01/03) с аналогичным SATURN дизайном было завершено досрочно вследствие низкого набора больных [16]. После 4-х курсов химиотерапии на основе препаратов платины 173 пациента были рандомизированы на прием гептигиниба или в группу наблюдения. Было показано достоверное увеличение времени без прогрессирования в группе гептигиниба - 4.1 мес. против 2.9 мес. (OP 0.61; p = 0.0015). Общая выживаемость составила 10.9 мес. и 9.4 мес. (OP 0.83; p=0.2).

Таким образом, гептигиниб может быть рассмотрен как препарат выбора для поддерживающей терапии у больных с неплоскоклеточным раком, где четкое преимущество продемонстрировано у имевших мутированный статус EGFR.

Проведение поддерживающей фазы, не будучи стандартом лечения, тем не менее одобрено для клинического применения. В настоящее время FDA на основании результатов приведенных выше исследований сертифицированы для поддерживающей терапии два препарата – пеметрексед и эрлотиниб [17].

На основе публикаций, доступных в интернете, был проведен метаанализ результатов рандомизированных исследований поддерживающей терапии, включивший 3451 больного, из которых 1942 получали исследуемый препарат и 1509 – плацебо [18]. Показано, что общая выживаемость (OP 0.87, 95% ДИ 0.82 – 0.94, P=0.0003) и время без прогрессирования болезни (OP 0.84, 95% ДИ 0.80 – 0.88, P<0.0001) были в целом выше у получавших поддерживающую терапию. Тактика переключения достоверно увеличивала общую выживаемость (OP 0.86, 95% ДИ 0.80 – 0.93, P= 0.00046) и время без прогрессирования (OP 0.71, 95% ДИ 0.66 – 0.77, P<0.0001). Улучшение общей выживаемости и времени без прогрессирования были отмечены при применении ингибиторов тиро-

зинкиназы EGFR (OP 0.86, 95% ДИ 0.78 - 0.95, P= 0.006; OP 0.76, 95% ДИ 0.70 - 0.83, P<0.0001) и цитостатиков (OP 0.88, 95% ДИ 0.80 - 0.97, P=0.018; OP 0.87, 95% ДИ 0.82 - 0.91, P<0.0001). При сохранении препарата фазы индукции, несмотря на достоверное увеличение времени без прогрессирования (OP 0.71, 95% ДИ 0.66 - 0.77, P<0.0001) в исследуемой популяции не установлено увеличения общей выживаемости (OP 0.92, 95% ДИ 0.77 - 1.08, P=0.33). Таким образом, по данному метаанализу, поддерживающая фаза увеличивала общую выживаемость и время без прогрессирования болезни, преимущественно при стратегии переключения.

В целом считается, что поддерживающее лечение дает наиболее значимое преимущество - увеличение общей выживаемости у больных со стабилизацией болезни.

Необходимо отметить, что в соответствии с определением критериев оценки эффективности лечения RECIST к стабилизации болезни относится весьма неоднородная популяция. С одной стороны, это больные, имеющие уменьшение размеров опухоли, но не достигшие критериев определения частичного эффекта. С другой – случаи увеличения на фоне лечения I линии размеров опухоли, но в меньшей степени, чем необходимо для определения прогрессирования. Другими словами, в понятие входят больные и с “минимальным эффектом” и с “минимальным прогрессированием”, поэтому стабилизацию можно рассматривать как сомнительный результат с не совсем определенным клиническим значением. Отсюда сложность достоверной интерпретации эффективности индукционного лечения и вариабельность эффекта поддерживающей терапии в группе стабилизации. Это определяет необходимость детализации определения стабилизации для выбора оптимального варианта продолжения лечения после фазы индукции. Особенно важна поддерживающая терапия у больных с незначительной отрицательной динамикой в рамках стабилизации на фоне индукционной фазы.

Резюмируя выше сказанное, попытаемся определить группы больных, у которых проведение поддерживающей фазы дает существенное преимущество.

Стратегия продолжения терапии одним препаратом целесообразна у больных, имеющих после 4 курсов фазы индукции объективный или минимальный эффект. В этой ситуации отмена препаратов платины безопасно снижает частоту кумулятивной токсичности. В свою очередь, сохранение в поддерживающей фазе эффективного препарата потенциально способствует сохранению (возможно и нарастанию) эффекта терапии. К настоящему времени лучшие результаты демонстрирует пеметрексед.

Стратегия переключения, возможно, наиболее рациональна у больных, имеющих после индукционной фазы стабилизацию или минимальную отрицательную динамику. В этой ситуации смена режима может играть роль ранней второй линии лечения с известной клинической эффективностью.

Библиография

- Belani CP, Barstis J, Perry MC, et al. Multicenter, randomized trial for stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy using weekly paclitaxel and carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation. *J Clin Oncol* 2003;21:2933–2939
- Brodowicz T, Krzakowski M, Zwierzynski M, et al. Cisplatin and gemcitabine in first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial. *Lung Cancer* 2006;52:155–163
- Perol M, Chouaid C, Milleron BJ, et al. Maintenance with either gemcitabine or erlotinib versus observation with predefined second-line treatment after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced NSCLC: IFCT-GFPC 0502 phase III study. *J Clin Oncol* 2010;28:(suppl; abstr 7507)
- Belani CP, Waterhouse DM, Ghazal H, et al. Phase III study of maintenance gemcita-bine (G) and best supportive care (BSC) versus BSC, following standard combination therapy with gemcitabine-carbo- platin (G-Cb) for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2010;28:(suppl; abstr 7506)
- Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. www.thelancet.com/oncology. Published online February 16, 2012 DOI:10.1016/S1470-2045(12)70063-3
- Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final overall survival (OS) results of the phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo (plb) plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin (cis) for advanced nonsquamous (NS) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 30, 2012 suppl; abstr LBA7507
- Barlesi F, de Castro J, Dvornichenko V, et al. AVAPERL (MO22089): final efficacy outcomes for patients (pts) with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (nsNSCLC) randomised to continuation maintenance (mtc) with bevacizumab (bev) or bev+pemetrexed (pem) after first-line (IL) bev+cisplatin (cis)-pem treatment (Tx). *Eur J Cancer* 2011; 47:16. abstract 34LBA
- Azzoli, C.G., Baker, S., Jr, Temin, S., Pao, W., Aliff, T., Brahmer, J. et al. (2009) American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 27: 6251–6266; Mok, T.S. and Ramalingam, S.S. (2009) Maintenance therapy in nonsmall-cell lung cancer: a new treatment paradigm. *Cancer* 115: 5143–5154
- Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:591–8
- Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009;374:1432–40
- Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmach L., et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 521–529
- Miller V. A., O'Connor P., Soh C., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy

with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr LBA8002)

13. F. F. Kabbavar, V. A. Miller, B. E. Johnson, et al. Overall survival (OS) in ATLAS, a phase III trial comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy (chemo) with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell

lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 7526)

14. Takeda K., Hida T., Sato T., et al. Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer: results of a West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WTOG0203). *J Clin Oncol* 2010; 28: 753-760

15. Zhang L., Shenglin M., Song X., et al. Efficacy, tolerability, and biomarker analyses from a phase III, randomized, placebo-controlled, parallel group study of gefitinib as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC; INFORM; C-TONG 0804). *J Clin Oncol* 2011; 29: S7511

16. Gaafar R.M., Surmont V., Scagliotti G., et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled phase III intergroup study of gefitinib (G) in patients

(Pts) with advanced NSCLC, non-progressing after first-line platinum-based chemotherapy (EORTC 08021-ILCP 01/03). *Eur J Cancer* 2011; 47: 2331-2340

17. Cohen M.H., Johnson J.R., Chatopadhyay S., et al. Approval summary: erlotinib maintenance therapy of advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *Oncologist*. 2010; 15(12):1344-1351; Cohen M.H., Cortazar P., Justice R., et al. Approval summary: pemetrexed

maintenance therapy of advanced/metastatic nonsquamous, non-small cell lung cancer (NSCLC). *Oncologist*. 2010;15(12):1352-1358

18. Behera M., Owonikoko T. K., Chen Z. et al. Single-agent maintenance therapy for advanced-stage non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2011; 29: suppl; abstr 7553

«Современная Онкология» №3, том 14

ТЕНДЕНЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ

О.В. Абсалямова,

НИИ нейрохирургии
им. Н.Н.Бурденко РАМН,
Москва

Наиболее распространенной злокачественной глиомой является глиобластома (ГБ). Признанным большинством нейроонкологов стандартом первичного лечения пациентов с ГБ является ее максимально возможное хирургическое удаление с последующей комбинированной химиолучевой терапией (РОД 2 Гр, СОД 60 ГР, Темозоломид (TMZ) 75 мг/м²) и курсами TMZ 200 мг/м² 5/28 дней, 6 циклов, а при прогрессировании опухоли - применение лекарственной терапии на основе BEV. Основными вопросами, встающими перед клиницистами при лечении ГБ являются: улучшение эффективности терапии 1 линии, необходимость совершенствования критерии оценки эффективности лечения, подбор оптимальной терапии 2-3 линии, сохранение качества жизни пациентов, возможность дифференцированного подхода к лечению на основании прогностических факторов.

Одним из путей совершенствования терапии 1 линии является продолжение терапии темозоломидом свыше 6 курсов - до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности. Такой подход оправдан у пациентов после частичной резекции или биопсии при наличии контрастируемых остатков опухоли на момент завершения 6 курса, в особенности при сохраняющейся в этой зоне повышенной метаболической активности (определяется при выполнении позитронно-эмиссионной томографии с С-11 метионином) и при продолжающемся уменьшении опухоли по данным МРТ. Показано, что применение усиленных дозовых режимов TMZ не приводит к улучшению результатов лечения.

Другой возможностью совершенствования первичного лечения пациентов с ГБ является применение BEV. Доказаны предварительные результаты мультицентрового плацебо-контролируемого исследования 3 фазы AVAGLIO, оценивающего целесообразность применения бевацизумаба (BEV) в первой линии терапии глиобластомы в дополнение к стандартному лечению. В исследование включен 921 пациент, медиана времени наблюдения на момент публикации составила 14 мес. Показано явное преимущество выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе с BEV (8,4 мес. против 4,3 мес. в группе стандартной терапии, $p<0,0001$). Эти цифры получены на основании оценки эффекта по данным МРТ головного мозга с контрастированием независимыми экспертами согласно

критериям Macdonald. При оценке исследователями МРТ в совокупности с клиническими данными медиана ВБП составила 6,2 мес. в группе стандартной терапии и 10,6 мес. в группе с BEV. Причиной такого расхождения является несовершенство критерии Macdonald при использовании антиangiогеной терапии, поскольку эти критерии учитывают лишь размеры контрастируемых образований, в то время как антиangiогенные препараты, к коим относится BEV, препятствуют контрастированию опухоли и истинное ее распространение можно определить только в T2/FLAIR режиме.

Для более точной оценки эффективности терапии злокачественных глиом в настоящее время целесообразно использовать критерии RANO (международной группы Response Assessment in Neuro-Oncology). Согласно этим критериям, полным ответом (ПО) на лечение является отсутствие измеряемых и неизмеряемых очагов в T1 режиме + стабильные или уменьшающиеся неконтрастируемые очаги в T2/FLAIR режиме+отсутствие терапии кортикостероидами+неврологически - улучшение или стабилизация. Частичным ответом на лечение является уменьшение суммы перпендикулярных диаметров всех измеряемых очагов $\geq 50\%$ +отсутствие прогрессии неизмеряемых очагов+ стабильные или уменьшающиеся неконтрастируемые очаги в T2/FLAIR режиме+отсутствие терапии кортико-стероидами+неврологически - улучшение или стабилизация. Прогрессированием болезни считается увеличение $\geq 25\%$ суммы перпендикулярных диаметров всех измеряемых очагов, стабильные или увеличивающиеся дозы кортико-стероидов, значимое увеличение неконтрастируемых очагов в T2/FLAIR, появление новых очагов, нарастание неврологической симптоматики. Остальные случаи расцениваются как стабилизация.

Какова же тактика лечения пациентов при прогрессировании ГБ? Повторное удаление опухоли, как показали предыдущие исследования, не приводит к увеличению выживаемости, в связи с чем необходимость повторных операций ограничивается лишь ситуациями, когда имеются симптомы объемного воздействия опухоли на мозг при наличии потенциальной возможности их разрешения хирургическим путем. Возможности повторного применения стандартной фракционированной лучевой терапии у пациентов с ГБ ограничены невысокой ВБП, а целесообразность применения активно внедряемых радиохирургических методик требует оценки в проспективных исследованиях.

Таким образом, лекарственная терапия является ведущей в лечении пациентов с прогрессирующей ГБ. Комбинация иринотекан+BEV уже несколько лет как признана стандартом 2 линии терапии пациентов с ГБ, не получавших BEV в 1 линии. Остаются открытыми вопросы о продолжительности такой терапии, а также о тактике лечения пациентов, уже получавших BEV (в первой или второй линии лечения). Ряд пилотных исследований показал, что продолжение терапии BEV в совокупности с заменой используемого цитостатика позволяет продлить выживаемость пациентов на 2-3 мес в сравнении с прекращением применения BEV у продолжающих лечение пациентов. Следует отметить, что в январе 2013 г. FDA одобрила подобную тактику лечения у больных с первым рецидивом колоректального рака.

Немаловажным аспектом лечения является качество жизни пациента. Для больных со злокачественными глиомами (ЗГ) одной из ведущих проблем является необходимость стероидной терапии для уменьшения неврологической симптоматики, вызванной перитуморальным отеком. Препаратом выбора для противоотечной терапии у больных со ЗГ является дексаметазон (ДЕК). Про продолжительности циркуляции в крови, продолжительности клинического эффекта и частоте побочных явлений он является оптимальным среди других кортико-стероидов (гидрокортизон, преднизолон, метилпреднизолон). Маннитол может быть использован в качестве средства экстренной терапии при резком ухудшении состояния, вызванного нарастанием перитуморального отека, в условиях стационара в течение 24-72 часов, длительная терапия маннитолом нецелесообразна.

Следует отметить, что не каждый пациент нуждается в терапии ДЕК. В послеоперационном периоде продолжительность применения ДЕК и его дозы должны быть столь минимальны, насколько это позволяет состояние больного. Также не следует назначать ДЕК, основываясь на наличии отека только по данным МРТ - при отсутствии его клинических проявлений стероиды не требуются. Отмена ДЕК должна быть постепенной, чем продолжительнее периода применения - тем медленнее скорость снижения дозы. Учитывая спектр побочных действий ДЕК, обязательными действиями при его применении являются: одновременное назначение гастропротекторов, контроль глюкозы крови и артериального давления, так же следует принимать во внимание риск развития остеопороза (профилактическое назначение препаратов кальция, Вит D), иммуносу-

прессии, особенно при одновременном применении цитостатиков, повышение риска тромбозов.

Особое место ДЕК занимает у пациентов с первичной лимфомой головного мозга (ПЛ): он разрушает опухолевые клетки, обеспечивая быстрый, но временный эффект в виде улучшения симптоматики и уменьшения опухоли. Это может являться как косвенным признаком ПЛ (но не является диагностическим тестом), так и препятствием к проведению биопсии опухоли из-за уменьшения ее размеров. При подозрении на ПЛ рекомендовано по возможности воздержаться от применения стероидов до выполнения биопсии.

Рассматривая преимущества и недостатки применения BEV в аспекте улучшения качества жизни пациентов, стоит отметить, что по результатам AVAGLIO у 66% пациентов в группе BEV удалось отказаться от применения стероидов (в группе плацебо - у 47%), также пациенты группы BEV оценивали свое общее состояние и социальную адаптацию практически вдвое выше, чем пациенты группы плацебо. Однако, у полуавших BEV пациентов чаще возникали артериальная гипертензия - 37%, (10% из них - 3 степени и более), кровотечения (исключая внутримозговые - их частота была одинаковой в обеих группах) - 26% (0,4%), протеинурия - 14% (3,7%), артериальные тромбозы - 5% (4%). Частота развития этих явлений в группе плацебо составила 13% (2%); 8,9% (0); 4% (0); 1,6% (1,3%) соответственно. Частота развития венозных тромбозов была одинаковой в обеих группах - 8-9%, большинство 3 степени.

При оценке активности генов была выявлена особая группа опухолей, в том числе и среди глиом различной степени злокачественности, у которой большое количество промоуторов генов (CpG-islands) находится в метилированном состоянии. Такие глиомы объединены в группу G-CIMP (glioma CpG-гиперметилированного фенотипа), поскольку характеризуются наилучшим прогнозом в каждом из гистологических типов. Причины этого явления изучены недостаточно. По последним данным, это может быть связано с мутацией гена IDH-1 и нарушением выработки алфа-кетоглутаратата (продукт IDH- 1), отвечающего за метилирование/деметилирование ДНК. Ранее мутация гена IDH-1 была признана very-сомым прогностическим фактором для глиом различной степени злокачественности - при наличии мутации IDH-1 выживаемость значительно выше.

По материалам конгресса Trends in Central Nervous System Malignancies при поддержке EORTC, ESMO, EANO, Прага, март 2013



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Национальная программа общества
онкологов-химиотерапевтов

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ
ДИАГНОСТИКА
ОНКОЛОГИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ**



**ПОВЫСИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО
ЛЕЧЕНИЯ**

ПОДРОБНОСТИ НА САЙТЕ

WWW.CANCERGENOME.RU

Регистрация в программе на стенде RUSSCO
Российский онкологический конгресс 2013

ALK-ПОЗИТИВНЫЙ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО: ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

В. В. Бредер, К. К. Лактионов

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

Сегодня немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) - это термин, объединяющий заболевания, в основе которых лежат различные молекулярно-генетические механизмы. Быстро увеличивается число уже выявленных онкоассоциированных повреждений генома и эпигенома в опухоли, как при аденокарциноме, так и при плоскоклеточном раке легкого.

Выбор варианта лечения НМРЛ все чаще определяется молекулярно-генетическими характеристиками опухоли. Ранний опыт таргетного лечения в общей (неизбирательной) популяции НМРЛ, например, применение ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) не показал ожидаемой эффективности. В противоположность, рациональное молекулярно-направленное лечение больных, в опухолях которых выявлены определенные мутации гена EGFR опухоли оказалось очень эффективным: проспективные клинические исследования гефитиниба и эрлотиниба уже в 1 линии терапии зарегистрировали > 60% объективных эффектов и значимое увеличение выживаемости без прогрессирования (ВбГ).

К уже известным онкогенным мутациям EGFR, присоединился целый ряд потенциальных лекарственных мишеней таргетной терапии. Удивительно стремительной историей со счастливым концом оказалась разработка и демонстрация противоопухолевого эффекта молекулы, блокирующей патологически активированный мембранный рецептор ALK в опухоли у небольшого числа больных раком легкого.

Ген ALK кодирует мембранный тирозинкиназный рецептор (ALK), передающий активирующий сигнал через ряд других ферментов, включая фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K) и Янус (Janus)-киназу (JAK).^[1] В нормальных условиях рецептор ALK обнаруживается в центральной нервной системе, тонком кишечнике и яичках. Хотя его функциональное значение пока не совсем понятно, предполагается, что он играет важную роль в развитии мозга.^[13]

Уже в 1990 году было показано, что ген ALK участвует в канцерогенезе. Свое название он получил от заболевания, при котором был впервые выявлен этот вариант генетического нарушения – (киназа) анапластической лимфомы.^[2] Только сейчас стало понятно, что ALK

приобретает онкогенные свойства различными путями: через приобретенные мутации гена ALK с повреждением его функций, через гиперэкспрессию специфического ALK-белка, или, чаще, через транслокацию хромосом. Гиперэкспрессия гена ALK сопровождается патологической активацией ALK-рецептора и исходящих внутриклеточных путей, неконтролируемая пролиферация приводит к опухолевому перерождению клетки.

В 2007 году при исследовании культуры опухолевых клеток, полученных из аденокарциномы легкого японского мужчины (курильщика) обнаружена онкогенная перестройка (реарранжировка) гена ALK, вовлекавшая ген EML4 в положении 5'.^[3] Описаны и другие 5'-партнеры транслокации гена ALK при раке легкого (KIF5B и TFG), но EML4-ALK - основной вариант реарранжировки ALK при НМРЛ.^[4, 5]

Современные клинические руководства уже выделяют уникальную подгруппу больных НМРЛ, где опухоль содержит перестроенный ген ALK, так называемый ALK – позитивный (или ALK+) рак легкого.^[6] Согласно современным оценкам, варианты перестройки ALK имеются в 3% – 5% случаев НМРЛ, в зависимости от популяции и используемого метода выявления ALK.^[6, 7]

В первых работах было отмечено, что ALK+ рак легкого в основном регистрируется в аденокарциномах, чаще у некурящих и молодых пациентов.^[8, 9, 10] Вероятность выявления в опухоли транслокации ALK в такой особой группе больных метастатической аденокарциномой легкого без мутации EGFR составляет ~30%.^[9] Но слияние EML4-ALK наблюдалось и у ранее куривших пациентов пожилого возраста.^[8] В таблице №1 представлены результаты анализа, проведенного Европейским Консорциумом по известным мутациям при раке легкого.^[11]

Следует отметить, что по некоторым оценкам, скрининг в ограниченной «обогащенной» популяции (аденокарцинома, некурящие) больных приводит к потере 50% случаев ALK+ НМРЛ.^[12] Поэтому определение статуса ALK необходимо во всех случаях заболевания, за исключением «чистого» плоскоклеточного рака, крупноклеточного рака без ИГХ-признаков аденокарциномы.^[13]

Пока неясно прогностическое значение транслокации ALK для больных НМРЛ.^[14, 15, 16] В двух сбалансированных анализах влияния статуса ALK на продолжительность жизни и выживаемость без прогрессирования (ВбГ) не выявлено достоверного различия

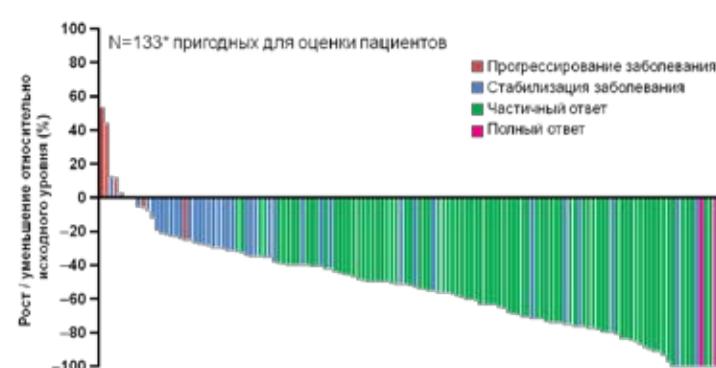


Рисунок 1. Наибольшее изменение целевых очагов относительно исходного уровня согласно оценкам исследователей.

между группами.^[14, 16] Ретроспективный анализ показал достоверное уменьшение времени без прогрессирования у больных ALK-положительными опухолями, получавших ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) EGFR, в сравнении с больными ALK-отрицательным НМРЛ.^[14, 16]

ALK – позитивный НМРЛ – особая подгруппа опухолей исходно резистентных к ИТК- EGFR, клинически схожая (гистологически аденокарцинома, мало- или некуриющие) с группой пациентов, имеющих мутацию EGFR в опухоли. Выявление ALK+, как правило, исключает наличие мутаций EGFR и KRAS; однако отмечались одновременные мутации.^[8, 9, 17]

Сегодня для выработки лечебной тактики во всех случаях метастатического и местно-распространенного не-плоскоклеточного рака легкого необходимо достаточное для анализа (статус ALK, мутации EGFR, другие аномалии генома и биологические характеристики) количество опухолевой ткани. Предпочтительно, если образец опухоли получен до начала терапии. Хотя предварительные данные свидетельствуют о том, что биоптаты, полученные до или после завершения химиотерапии на основе препаратов платины, пригодны для анализа на транслокацию EML4-ALK.^[18]

Стандартный метод выявления ALK+ НМРЛ – флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) утвержден FDA как единственный тест, подтверждающий наличие реарранжировки ALK в опухоли. Позитивный результат FISH теста обязателен для назначения кризотиниба – внутриклеточного ингибитора ALK-рецептора. Практическое значение других методов обнаружения транслокации ALK – полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуно-гистохимического (ИГХ) исследования – пока не определено. Однако, ИГХ метод (с высокоспецифичными антителами) может использоваться как скрининг-тест реарранжировок ALK; положительный результат ИГХ – исследования должен быть подтвержден FISH тестом.^[20, 21]

Кризотиниб (Ксалкори, Халкори) конкурентный ингибитор АТФ тирозинкиназ рецепторов ALK, MET и ROS1, рекомендован комитетом по контролю продуктов и лекарств США (US Food and Drug Administration, FDA) 26 августа 2011 г для лечения распространенного ALK-положительного НМРЛ на основании результатов I фазы клинического исследования. В 2013 г NCCN рекомендовало применение кризотиниба при ALK+ и ROS1+ опухолях в первой линии лечения распространенного НМРЛ.^[22]

Уже первое исследование - PROFILE 1001 – показало очень высокую про-

ют сохранение изображения, вспышки света, не связанные с реальными источниками света, сохранение изображений высококонтрастных предметов (например, полос).^[24, 28]

Нарушения зрения отмечались чаще по утрам (46% – 59%) и/или вечерам (70% – 74%), длительность каждого эпизода составляла ≤1 минуты. Большинство пациентов сообщали, что нарушения зрения совсем не беспокоили их, или беспокоили немного, что практически не влияло на повседневную деятельность.^[29] Механизмы этой токсичности пока остаются невыясненными: офтальмологическое обследование в подавляющем числе случаев не выявило значимых отклонений.

Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, боли в животе, стоматит), анорексия, слабость, лихорадка чаще всего были слабо выражены и преходящие.^[6, 24, 30] Иногда тошнота и рвота значительно уменьшались при приеме препарата после еды. Периферические отеки 1-2 степени (28%) на фоне терапии кризотинибом могли усугубляться.^[24]

Редко отмечались побочные эффекты 3-4 степени: повышение трансаминаз (АСТ и/или АЛТ), пневмониты и нейтропения. Снижение суточной дозы (иногда перерыв в лечении) позволяло продолжать эффективную терапию.^[6, 24, 30]

Другое осложнение лечения кризотинибом – гипогонадизм, механизм которого неясен, может развиться довольно быстро. Учитывая длительность эффективной терапии необходимо активное выявление признаков снижения уровня тестостерона (астения, депрессия, снижение либидо и др.), измерение концентрации гормона в плазме и назначение заместительной терапии.^[31]

По результатам рандомизированного клинического исследования (РКИ) III фазы (PROFILE 1007) во 2 линии лечения ALK+НМРЛ кризотиниб был эффективнее стандартных режимов химиотерапии доцетакселом и пеметрекседом.^[32] В результате скрининга из 4967 больных аденокарциномой легкого выявлено 347 случаев ALK+НМРЛ; пациенты рандомизированы в отношении 1:1 — 173 на терапию кризотинибом и 174 на химиотерапию (доцетаксел или пеметрексед). Непосредственная противоопухолевая эффективность кризотиниба составила 65% (95% ДИ, 58–72), а химиотерапии (доцетаксел или пеметрексед) – 20% (95% ДИ, 14–26) ($P<0.001$). Эффективность кризотиниба - 66% (95% ДИ, 58–73) достоверно выше и пеметрекседа - 29% (95% ДИ, 21–39) и доцетаксела - 7% (95% ДИ, 2–16). Для пациентов получавших кризотиниб медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,7 мес, при химиотерапии - 3 мес (расчетная вероятность прогрессирования или смерти на кризотинибе (отношение шансов ОШ=0,49; 95% ДИ 0,37–0,64; $P<0,001$).

На момент проведения анализа из всех рандомизированных на лечение умерли 49 (28%) больных из группы кризотиниба и 47 (27%) получавших химиотерапию пациентов. Медиана продолжительности жизни в сравниваемых группах не отличалась и составила 20,3 мес (95% ДИ, 18,1 – не достигнута).

Продолжение на стр. 22

Таблица 1. Клинические характеристики больных ALK+ НМРЛ

Всего пациентов (n=901)	ALK+ (n=75)	ALK-отр (n=826)	Значение p
Средний возраст	52 года	60 лет	< 0,001
Никогда не курившие	61 %	31 %	0,001
Количество пачко-лет для ранее куривших	17	40	0,003
Метастатическое поражение печени	23 %	10 %	0,004

*Статистически-значимый эффект, BSC – best supportive care

*Продолжение (ALK-позитивный
НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО:
...стр. 21)*

для кризотиниба и 22.8 мес (95% ДИ, 18.6 – не достигнута) при химиотерапии (ОШ смерти 1.02; 95% ДИ, 0.68 – 1.54; Р = 0.54). Из 174 больных получавших химиотерапию 112 (64%) при прогрессировании (по выбытии из исследования) в последующем получали кризотиниб; 34 больных (20%) после окончания химиотерапии не получили кризотиниб. Вероятно, именно последующее лечение кризотинибом значительной части больных из группы химиотерапии показало результаты сравнительного анализа общей выживаемости: различий в продолжительности жизни для сравниваемых групп не выявлено. Пациенты отмечали более выраженный симптомный эффект кризотиниба, сопровождаемый значимым улучшением качества жизни.

Продолжают принимать кризотиниб 85 пациентов (49%), химиотерапия проводится 28 больным (16%).

Ожидаются результаты проспективного РКИ III фазы PROFILE 1014 (сравнение эффективности кризотиниба с режимом цис/карбоплатин + пеметрексед) при распространенному непоско-клеточном ALK+ раке легкого в первой линии лечения.

Прогрессирование заболевания на лечении кризотинибом

Практически неизбежно развивается резистентность опухоли к кризотинибу. Иногда она проявляется только метастазами в головной мозг, возможно вследствие низкой проникаемости препарата в центральную нервную систему.[33] В таком случае оправдано локальное лечение, направленное на очаги в головном мозге (лучевая терапия) и продолжение лечения кризотинибом для контроля нецеребральных опухолевых проявлений.

Уже описан целый ряд вторичных мутаций ALK-киназного домена, отвечающих за снижение эффективности кризотиниба.[34] Увеличение числа копий транслоцированного гена ALK (copy number gain - CNG) в опухолевой клетке иногда в сочетании с другими мутациями киназного домена рассматриваются как основные причины приобретенной резистентности.[35, 36, 37]

При анализе случаев кризотиниб-резистентного заболевания описаны и несколько различных вторичных повреждений генома в тех же клетках с ALK-транслокацией и уникальные онкогенные мутации в новых опухолевых клонах (где исчезает исходная реарранжировка ALK). В этих случаях теоретически возможна и деактивация ALK-сигнального пути.[34] К вариантам таких вторичных или уникальных мутаций можно отнести и мутации EGFR и K-ras, увеличение числа копий гена KIT, и лиганда-зависимые варианты активации «дикого» типа EGFR и HER2.[35, 36, 38] Согласно консервативной оценке случаи не-ALK-зависимых вариантов резистентности к кризотинибу встречаются также часто, как и мутации и увеличение копийности ALK.

Что далее? Перспективы и проблемы

Целый ряд ALK- ИТК находятся на разных стадиях исследований; некото-

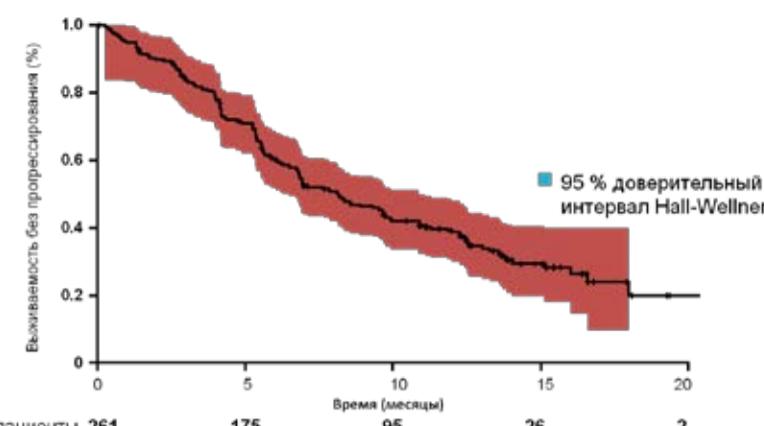


Рисунок 2. PROFILE 1005: выживаемость без прогрессирования при ALK+НМРЛ

рые молекулы оказались эффективными против опухолей как с увеличением числа копий ALK, так и некоторых типичных мутациях ALK, определяющих резистентность к кризотинибу.[39, 40] Ингибиторы ALK-киназы - LDK378 (Novartis) и AP26113 (ARIAD)—уже изучаются в терапии ALK+ НМРЛ (в т.ч. и при неэффективности кризотиниба). Ганетеспеб (STA-9090; Synta Pharmaceuticals) – блокатор Hsp90 (белок теплового шока 90) и ретаспимицин (IPI-504; Infinity Pharmaceuticals) проявили клиническую эффективность как при ALK+ НМРЛ (кризотиниб-наивном) так и в предклинических моделях опухолей с типичными ALK-мутациями, отвечающими за резистентность к кризотинибу.[41, 42]

Уже активно изучаются в клиниках представители второго поколения ингибиторов ALK and ROS1. На ASCO 2013 представлены предварительные результаты применения молекулы AP26113 - ALK и ROS1 блокатора, показавшего in vitro активность против активирующей мутации EGFR и T790M. Непосредственная эффективность препарата в группе ALK+ кризотиниб-резистентных больных составила 75%, в том числе и при метастазах в головной мозг.

Теоретически, усовершенствование собственно ALK-направленной лечебной стратегии при не-ALK-зависимом типе резистентности малоэффективно, поэтому многие исследования новых молекул требуют повторной биопсии для выяснения причин и механизмов резистентности, определяющих клинический исход. Возможно, лучшие результаты в таком случае принесет сочетание молекулярно-направленных агентов с различными мишениями или сочетание с химиотерапией. Уже была отмечена высокая эффективность пеметрекседа (в т.ч. в сочетании с платиновыми производными) при ALK+ NSCLC.[44, 45] , В РКИ PROFILE 1007 также отмечена высокая непосредственная эффективность пеметрекседа - 29% - при ALK+ NSCLC во второй линии терапии в сравнении с общей популяцией больных adenокарциномой легкого (12.8%) [47, 48] — но медиана выживаемости до прогрессирования составила лишь 4.2 месяца.[32]

Пока неизвестно, влияют ли и механизмы приобретенной лекарственной резистентности к кризотинибу на эффективность химиотерапии, если да, то как. Независимо от вида резистентности, при изолированных проявлениях прогрессии (например, метастазы в мозг, локальное прогрессирование – т.н. «олигометастатический» процесс) можно рассматривать разные варианты локального ablтивного воздействия (стереотаксическая лучевая терапия, метастазэктомия) при продолжении терапии кризотинибом в целях сохранения контроля за непротицерапевтическими очагами.[24]

Кризотиниб (Ксалкори) одобрен

[published online ahead of print May 11, 2010]. J Natl Cancer Inst. 2010;102(10):672-675. doi: 10.1093/jnci/djq184

8. Rodig et al., Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population Clin Cancer Res. 2009; 15:5216-5223

9. Shaw A, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. Clin Oncol. 2009; 27:4247-4253

10. Varella-Garcia et al., IASLC 2011; Abs #O05.01

11. Varella-Garcia et al., ASCO 2012; Abs 7589

12. Atherly AJ, Camidge DR. The cost-effectiveness of screening lung cancer patients for targeted drug sensitivity markers. Br J Cancer. 2012;106(6):1100-1106.

13. Lindeman NI, et al. Molecular Testing Guideline for Selection of Lung Cancer Patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology J Thor Oncol 2013, doi:10.1097/JTO.0b013e318290868f

14. Lee et al., Comparative analyses of overall survival in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive and matched wild-type advanced nonsmall cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2012;18(5):1472-1482.

15. Yang P, Kulig K, Boland JM et al. Worse Disease-Free Survival in Never-Smokers with ALK+ Lung Adenocarcinoma, J Thorac Oncol 2012; 7:90-97

16. Kim et al., Distinct clinical features and outcomes in never-smokers with nonsmall cell lung cancer who harbor EGFR or KRAS mutations or ALK rearrangement. Cancer 2012; 118:729-39

17. Zhang et al. Fusion of EML4 and ALK is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression. Molecular Cancer 2010, 9: Article 188

18. Huang et al., Changes in molecular profile following platinum chemotherapy in NSCLC. ASCO 2011; abstr 10518

19. Camidge DR, Kono SA, Flacco A, et al. Optimizing the detection of lung cancer patients harboring anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangements potentially suitable for ALK inhibitor treatment. Clin Cancer Res. 2010; 16(22):5581-5590.

20. Thunissen E, et al. EML4-ALK testing in non-small cell carcinomas of the lung: a review with recommendations. Virchows Arch. 2012; 461(3): 245-57

21. Mino-Kenudson M, Chirieac LR, 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(5):1561-71. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2845

22. NCCN guidelines, ver. 2, 2013. www.nccn.org

23. Tan W et al. Pharmacokinetics (PK) of PF-02341066, a dual ALK/MET inhibitor after multiple oral doses to advanced cancer patients. J Clin Oncol 2010; 28:15S abstr 2596

24. Camidge DR, Bang Y, Kwak EL, et al. Progression-free survival from a phase I study of crizotinib (PF-02341066) in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer. J Clin Oncol. 2011;29(suppl): abstr 2501.

25. Camidge DR Bang Y, Kwak EL et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study Lancet Oncol 2012; 13:1011-1019

26. Kim et al., Updated Results of a Global Phase II Study with Crizotinib in Advanced ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) ESMO 2012; abstr 1230PD

27. Riely G, et al. IASLC Chicago Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology 2012; abstr 166

28. Solomon et al., Preliminary Characterization of Visual Events Reported by Patients Receiving Crizotinib for the Treatment of Advanced ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer ECCO-ESMO 2011;

Abs 3030

29. Besse et al. Visual Disturbances in Patients (Pts) with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated with Crizotinib ESMO 2012; Abstr 1268P

30. Crinò L, Kim D, Riely GJ, et al. Initial phase II results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005. J Clin Oncol. 2011;29(suppl): abstr 7514

31. Weickhardt AJ, Rothman MS, Salian-Mehta S, et al. Rapid onset hypogonadism secondary to crizotinib use in men with metastatic non-small cell lung cancer. Cancer. In press.

32. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. N Engl J Med 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1214886

33. Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. J Clin Oncol. 2011;29(15):e443-e445

34. Camidge DR, Doebele RC. Treating ALK-positive lung cancer—early successes and future challenges. Nat Rev Clin Oncol. 9, 268-277 (May 2012) | doi:10.1038/nrclinonc.2012.43)

35. Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. Sci Transl Med. 2012;4 (120):120ra17

36. Katayama R, Shaw AT, Khan TM, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancers. Sci Transl Med. 2012;4 (120):120ra17

37. Katayama R, Khan TM, Benes C, et al. Therapeutic strategies to overcome crizotinib resistance in non-small cell lung cancers harboring the fusion oncogene EML4-ALK. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(18):7535-7540

38. Koivunen JP, Mermel C, Zejnullah K, et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. Clin Cancer Res. 2008;14(13):4275-4283.)

39. Zhang S, Wang F, Keats J, et al. Crizotinib-resistant mutants of EML4-ALK identified through an accelerated mutagenesis screen. Chem Biol Drug Des. 2011;78(6):999-1005.

40. Heuckmann JM, Hölzle M, Sos ML, et al. ALK mutations conferring differential resistance to structurally diverse ALK inhibitors. Clin Cancer Res. 2011;17(23):7394-7401

41. Sequist LV, Gettinger S, Senzer NN, et al. Activity of IPI-504, a novel heat-shock protein 90 inhibitor, in patients with molecularly defined non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2010; 28(33):4953-4960.

42. Wong K, Koczywas M, Goldman JW, et al. An open-label phase II study of the Hsp90 inhibitor ganetespib (STA-9090) as monotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol. 2011;29(suppl): abstr 7500.

43. Camidge DR, Bazhenova L, Salgia S, et al. First-in-human dose-finding of the ALK/EGFR inhibitor AP26113 in patients with advanced malignancies: Updated results. Program and abstracts of the 2013 ASCO Annual Meeting, May 31-June 4, 2013; Chicago, Illinois. Abstract 8031

44. Camidge DR, Kono SA, Lu X, et al. Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangements in non-small cell lung cancer are associated with prolonged progression-free survival on pemetrexed. J Thorac Oncol. 2011;6(4):774-780

45. Lee JO, Kim TM, Lee SH, et al. Anaplastic lymphoma kinase translocation: A predictive biomarker of pemetrexed in patients with non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2011;6(9):1474-1480

46. 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;22:1589-97

47. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: A review of two Phase III studies. Oncologist 2009; 14:253-63.

РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС 2013

Российский онкологический конгресс - крупнейшее в России событие в области онкологии, объединяющий не только врачей всех специальностей, но также исследователей в области рака, организаторов здравоохранения, общественные организации и бизнес структуры в общей для всех борьбе со злокачественными заболеваниями. Ежегодно в работе конгресса принимают участие более 3 тысяч человек. В текущем году на конгресс зарегистрировалось 4000 специалистов из разных городов России, Украины и Беларуси, Казахстана и других стран Европы, Азии и Америки.

Основными организаторами онкологического конгресса в 2013 стали Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина и Общество онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO, Россия). Уже вошло в традицию участие в конгрессе крупнейших профессиональных общественных организаций: Американского общества клинической онкологии (ASCO, США), Европейского общества медицинской онкологии (ESMO, ЕС), Европейского общества онкологической гинекологии (ESGO, ЕС).

В течение трех дней с 12 по 14 ноября 2013 года, в Конгресс-центре Центра Международной Торговли пройдут многочисленные пленарные лекции, научные сессии, совместные симпозиумы, мастер-классы, сателлитные симпозиумы, практические занятия, в которых задействованы ведущие российские и иностранные специалисты.

Еще до официального открытия конгресса, 12 ноября с 9:00 до 11:20 состоится 6 параллельных сессий. В зале "Амфитеатр" будут рассмотрены вопросы лекарственного лечения опухолей пищеварительной системы и ЖКТ, рассмотрены новые стандарты лечения. В зале "Валдай" участники сконцентрируются на вопросах хирургического лечения кольоректального рака. Большое внимание будет уделено наиболее сложному аспекту хирургического лечения - рецидивам и метастазам кольоректального рака. Из иностранных участников на сессии выступит проф. Г. Шумахер, который расскажет о современных вопросах хирургии печени при ее метастатическом поражении. Так же будут рассмотрены вопросы комбинированного лечения, оценки опухолевого ответа и рассмотрена тактика ведения пациентов в случае полного ответа на терапию.

В зале "Селигер" пройдет первая в своем роде в истории конгресса сессия, посвященная инновационным технологиям в онкологии, о роли которой расскажет С.А. Тюляндин. На сессии будут представлены проекты компаний-участников фонда Сколково, касающихся разработки инновационных препаратов и персонализированной медицины.

"Пресс-зале" состоится сессия посвященная саркомам костей и мягких тканей, где профессор Paolo G. Casali (Милан), доложит о состоянии проблем связанных с современ-

менной химиотерапии сарком. В основном, сессия будет посвящена вопросам хирургии костных сарком, технологиям эндопротезирования.

В зале "А" пройдет нейроонкологическая сессия, посвященная вопросам хирургии, хими- и лучевой терапии метастазов в головной мозг меланомы. Прозвучат ответы на вопросы о тактике ведения больных, роли лучевой терапии в лечении метастазов меланомы в головной мозг.

Особое внимание следует уделить Конкурсу молодых ученых, который состоится в зале "В". Под председательством д.м.н. Д.А. Носова будут представлены данные интересных исследований по диагностике и лечению пациентов с раком вульвы, раком шейки матки, рака яичников, рака предстательной железы, В-клеточной лимфомы у детей, метастатическойувальнной меланомы.

В 11.30. участников конгресса приглашают на Торжественное открытие Конгресса в зале "Амфитеатр". С Приветственным словом выступит Главный онколог Минздрава РФ, Академик РАН и РАМН, директор РОНЦ им. Н.Н. Блохина, председатель конгресса, проф. Даудыов Михаил Иванович, а также Министр здравоохранения РФ, член-корреспондент РАМН проф. Скворцова Вероника Игоревна. Почетную лекцию, посвященную памяти Н.Н. Блохина прочтет проф. В.А. Горбунова. В рамках открытия конгресса произойдет знаковое событие - выступление Директора международных программ Национального института рака США, проф. E. Trimble (США), который отразит взгляд всемирно известной организации на проблему трансляции знаний в практическое звено здравоохранения.

После церемонии открытия с 14:10 до 16:50 конгресс продолжит свою работу на сессиях и симпозиумах.

В зале "Амфитеатр" состоится совместная сессия ASCO и RUSSCO, в фокус которой в текущем году попала острая проблема использования молекулярно-генетических данных для персонализированного лечения рака молочной железы. Председателями сессии являются известные ученые, заместитель директора РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН,

председатель Общества онкологов-химиотерапевтов проф. С.А. Тюляндин и заместитель директора Калифорнийского университета, лидера программы рака молочной железы, проф. Laura van't Veer (США). Сессия пройдет с участием проф. Е.Н. Имянитова - руководителя отдела биологии опухолевого роста НИИ им. Н.Н. Петрова, проф. С.А. Bunnell - руководитель отдела лекарственной терапии Онкологического центра Dana-Farber, а также д-ра Ю. Никольского (США).

Параллельно в зале "Валдай" пройдет сессия, посвященная проблеме выбора терапии для лечения местно-распространенного рака глотки, где будут рассмотрены ак-

туальные вопросы хирургического и химиотерапевтического лечения.

В "Пресс-зале" разгорится дискуссия о спорных вопросах лечения злокачественных новообразований. Это сессия уже зарекомендовала себя как наиболее посещаемая. На повестке сессии - адьювантная терапия метастазов кольоректального рака в печени, оптимальное время проведения циторедукции при операбельном раке яичников, оптимальная тактика лечения при III стадии НМРЛ. С противоположными точками зрения выступят ведущие специалисты, окончательное решение принимается индивидуально участниками конгресса.

В это же время д-р Павлов из США в зале "А" проведет мастер-класс по основам биомедицинской статистики в онкологии. Он расскажет о трудном пути ученого: от гипотезы до клинических исследований. В зале "В" будут обсуждаться вопросы "Профилактики и лечения инфекционных заболеваний в онкологии".

Второй день конгресса начнется с совместного симпозиума ESMO и RUSSCO в зале «Амфитеатр» (09:00-11:40). Под председательством проф. В.М. Моисеенко (Санкт-Петербург) и проф. G. Rosti (Италия) будут рассмотрены актуальные вопросы диагностики и лечения кольоректального рака, рака яичников, рака молочной железы и рака легкого.

В зале "Валдай" начнет работу сессия, которая обсудит актуальные для отечественной онкологии вопросы хирургического и комбинированного лечения опухолей печени. Участникам будут представлены видеоролики и доклады ведущих специалистов Европы.

Проблемы фармакоэкономики онкологических препаратов в России, обсуждаемых в рамках прошлого конгресса, в этом году будут акцентированы на лечении кольоректального рака. В зале "Селигер" сравнят сходства и различия отечественного рынка с западными. Вопросы оптимального использования средств в здравоохранении пронизывают все выступления докладчиков.

В "Пресс-зале" состоится сессия по актуальным вопросам детской онкологии и гематологии, касающихся новых хирургических технологий, трансплантации стволовых клеток, фармакологии противоопухолевых препаратов, молекулярно-генетическим аспектам диагностики и лечения злокачественных новообразований.

Параллельно в зале "А" будут обсуждаться вопросы правовой защиты врачей. Не секрет, что отечественные онкологи хуже западных осведомлены о правовых аспектах своей деятельности. На этой сессии будут представлены доклады, освещающие все аспекты правового регулирования врачебной деятельности, и на примерах рассмотрены наиболее часто встречающиеся ситуации и ошибки, когда знание права, поможет защитить профессиональную часть.

В зале "В" состоится "круглый

стол" по клиническим исследованиям в области поддерживающей терапии онкологических больных. Будут обсуждены вопросы изучения эффективности поддерживающей терапии, создания технологий обучения специалистов по поддерживающей терапии.

С 12.00 до 12.45 во всех залах пройдут пленарные лекции.

С 14.10 до 16.50 в зале "Амфитеатр" состоится дискуссия по лечению рака молочной железы. Мы взглянем на противоположные воззрения о необходимости проведения неoadьювантной терапии при раннем раке молочной железы, узнаем о взглядах хирурга, радиолога и химиотерапевта на проблему лечения рецидивов рака молочной железы, обсудим проблему сохранения репродуктивной функции женщин.

Вопросы поддерживающей терапии будут обсуждены в зале "Валдай". Повестка сессии - нарушения свертывающей системы, анемии, эндокринологические нарушения и кардиотоксичность противоопухолевого лечения, и главное - новый спектр нежелательных явлений при использовании новых таргетных препаратов.

Известно, что Россия является одним из лидеров по включению пациентов в клинические исследования. С каждым годом количество исследований, инициированных отечественными учеными, растет. Такая положительная тенденция дает свои плодотворные результаты, о которых можно будет узнать в зале "Селигер", где будут доложены результаты I этапа многоцентрового исследования Эверолимуса у больных метастатическим почечно-клеточным раком, промежуточные результаты исследования гиперфракционирования стереотаксической терапии крупных метастазов в головной мозг, результаты вакцинации больных глиомами и результаты других не менее интересных исследований.

Современная онкология идет по пути развития персонализированного лечения. Ставшая традиционной совместная сессия с Российской обществом медицинских генетиков в текущем году проводится под председательством проф. У. Банерджи (Великобритания), д.м.н. Д.А. Носова (Москва) и проф. А.В. Карпухина (Москва) в "Пресс-зале". Основная тема сессии - персонализированная таргетная терапия, которая невозможна без проведения молекулярно-генетических исследований.

На второй день сестринской секции будут обсуждаться вопросы качества сестринской помощи онкологическим больным, на которой будут рассмотрены важнейшие вопросы по сестринскому уходу за онкологическими больными, по оказанию квалифицированной паллиативной помощи.

С 12.00 до 12.45. в различных залах конгресса продолжится проведение пленарных лекций.

В зале "Амфитеатр" с 14.10 до 16.50 пройдет сессия, на которой

будут рассмотрены актуальные вопросы диагностики, лечения и качества жизни пациентов с лимфомой Ходжкина. Доклады интересны и затрагивают вопросы ПЭТ-диагностики и новых возможностей в терапии лимфом Ходжкина, репродуктивных проблем и осложнениях со стороны сердечно-сосудистой системы, как отдаленных последствий противоопухолевой терапии.

В зале "Валдай" состоится сессия по вопросам лучевой терапии опухолей различных локализаций. Из иностранных докладчи-

ков - проф. W. Yuh (США) доложит об аспектах планирования лучевой терапии с анатомической и молекулярной визуализацией мишенией, докладчики представят результаты исследований и собственный опыт лучевой терапии метастазов злокачественных новообразований.

В «Пресс-зале» состоится важное заседание. Впервые в России будут представлены результаты программы молекулярно-генетической диагностики RUSSCO. В рамках программы проспективно (!) анализируется материал с целью выявления.

Выставка

Выставка фармацевтических компаний, профессиональных обществ, медицинских печатных и электронных изданий развернулась на 2 этаже центра. Там же можно приобрести медицинскую литературу.

В рамках выставки на стенде

«Программа молекулярной диагностики» RUSSCO можно получить сведения о национальной программе Общества онкологов-химиотерапевтов «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики с целью повышения эффективности противоопухолевой терапии». В рамках этой программы любой онколог может бесплатно выполнять тестирование «целевых» мутаций, например, EGFR при немелкоклеточном раке легких или KRAS при колоректальном раке. На стенде будет открыта регистрация в программу.

На стенде RUSSCO все участники получат материалы конгресса, полную информацию об Обществе онкологов-химиотерапевтов, сведения о членстве, а действительные члены общества - памятные значки и сертификаты.

На выставке будет представлено международное общество - Европейское общество медицинской онкологии (ESMO). На стенде

представители ESMO расскажут о преимуществах членства в организации и помогут вступить в члены.

Впервые на выставку приедут представители Европейского общества онкологической гинекологии (ESGO), где также можно будет ознакомиться с процедурой регистрации в обществе и вступить в ее члены.

Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей.

В этом году экспертный совет Общества онкологов-химиотерапевтов издал обновленные «Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных новообразований» (2-е издание), основанные на принципах доказательной медицины. Новое издание формировалось с учетом изменений в диагностике и лечении злокачественных новообразований, произошедших с момента первого издания рекомендаций. Сборник охватывает практи-

тически все группы злокачественных опухолей. В новое издание добавлены большие разделы по Опухолям Центральной нервной системы, а также рекомендации по поддерживающей терапии. Все участники конгресса получат рекомендации бесплатно в качестве материалов. Специальная сессия по обсуждению «Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей RUSSCO» состоится 14 ноября (09:00-11:40) «Пресс-зале».

Видео докладов и лекций конгресса

В рамках проекта WEB-RUSSCO Общество онкологов-химиотерапевтов проводит видеозапись докладов и лекций Российского онкологического конгресса 2013. Ссылки на записи в свободном доступе будут опубликованы на отдельной странице сайта www.rosoncoweb.ru

Открытое заседание Совета правления RUSSCO

14 ноября в "Пресс-зале" (14.10-16.50) состоится открытое заседание Правления RUSSCO с участием председателей региональных отделений. Любой участник конгресса может присутствовать на данном мероприятии. В рамках заседания будут обсуждаться вопросы развития общества в 2014 году. Ключевым событием заседания станет представления первых результатов "Программы молекулярно-генетической диагностики" злокачественных новообразований, которая стала самой крупной в Европе. Будут заслушаны доклады о частоте мутаций генов EGFR, ALK при немелкоклеточном раке легкого и гена KRAS при колоректальном раке в популяции российских пациентов.

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПАРТНЕР РОССИЙСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО КОНГРЕССА – ПОРТАЛ ONCOLOGY.ru®

Портал ONCOLOGY.ru® - один из самых популярных профессиональных информационных порталов России. Последние 5 лет портал занимает первые строчки в поисковых системах Рунета по теме «Онкология». Ресурс хорошо известен врачам - специалистам в области онкологии, гематологии и сосудистой хирургии. Здесь они могут прочесть новости, анонсы мероприятий, ознакомиться с наиболее интересными профессиональными публикациями.

Основная миссия портала - это обеспечение информационных потоков между медицинскими сообществами, ассоциациями, врачами. Для этого, помимо постоянно обновляемой информации, портал издает два ежемесячных

электронных бюллетеня для онкологов и ангиохирургов, в которые включается информация о наиболее значимых новостях и событиях медицины.

Ежедневно на портал заходят свыше 700 уникальных посетителей. В базе данных портала на данный момент зарегистрировано более 7600 специалистов и эта цифра постоянно растет.

Портал освещает и организует большинство научных онкологических мероприятий, сотрудничая с Ассоциацией онкологов России, ФГБУ Российской онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Обществом химиотерапевтов, ФГБУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, Все-

мирной организацией хирургов-онкологов World Federation Surgical Oncology Societies (WFSOS)

Один из уникальных проектов портала - это HELP-PATIENT.ru - ресурс, круглосуточно оказывающий бесплатную психологическую помощь онкологическим больным и их родственникам. Наибольший интерес на портале вызывает раздел «Онкофорум» с профессиональными ответами на часто задаваемые вопросы пациентов, а также раздел «Клиника ONCOLOGY.ru», где подробно представлен весь путь пациента от обследования до лечения злокачественной опухоли. Ежедневно за консультацией и поддержкой психологов, юристов, священников обращаются свыше 3500 посетителей.





Поддерживающая терапия в онкологии

конференц-зал Республиканского клинического онкологического диспансера
(Республика Башкортостан, г.Уфа, пр. Октября, д.73/1)

6 декабря 2013, Уфа

Программа и регистрация на сайте www.rosoncoweb.ru

Газета Общества онкологов-химиотерапевтов

Адрес редакции:
123317 Москва,
Пресненская
набережная, дом 12
Москва-Сити, башня
«Федерация», 27 этаж, офис 13
email: subscribe@rosoncoweb.ru

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 11.2013 – тираж 4000 экз. Заказ 3500.

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов необходимо получить разрешение редакции.