



ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОЧКИ: СМОГЛИ ЛИ НОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ОТВЕТИТЬ НА СТАРЫЕ ВОПРОСЫ?



Е.А. Ворошилова,
Российский
онкологический научный
центр им. Н.Н.Блохина РАМН,
Москва

Проблема лечения диссеминированных форм почечно-клеточного рака (ПКР) занимает важное место в клинической онкологии. Ежегодно в мире регистрируется около 210 тыс. новых случаев данного заболевания. В течение последних 18 лет отмечается постепенное повышение заболеваемости раком почки в России. Стандартизированные показатели заболеваемости увеличились с 5,8 до 10,9 на 100 тыс. у мужчин и с 3,0 до 5,6 на 100 тыс. у женщин. В России в 2010 г. зарегистрировано 19 657 первичных больных ПКР, при этом показатель смертности достиг 8 586 человек. Известно, что у 50% заболевших ПКР уже имеет или приобретает позднее генерализованный характер [1].

Понимание биологических механизмов, ответственных за развитие опухолевого процесса способствовали созданию целого ряда препаратов с целевым (таргетным) механизмом действия, которое направлено в основном на подавление активности внутриклеточного сигнального белка mTOR (ингибиторы mTOR) в опухолевых клетках или факторов роста эндотелия сосудов или рецепторов к ним (ингибиторы VEGF/VEGFR). Несмотря на то, что внедрение таргетных препаратов в клиническую практику позволило значительно улучшить результаты терапии больных метастатическим ПКР (мПКР), увеличив частоту объективных эффектов до 30%, а медиану



Д.А. Носов,
Российский
онкологический научный
центр им. Н.Н.Блохина РАМН,
Москва

времени до прогрессирования до 12 мес., в целом прогноз при данном заболевании по-прежнему остается неблагоприятным, т.к. медиана продолжительности жизни в общей популяции больных, как правило, не превышает 24-х мес. [2].

В настоящее время для клинического использования, помимо иммунотерапии (ИНФ-альфа, ИЛ-2) одобрены 7 таргетных препаратов: а) ингибиторы VEGFR – сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб; б) анти-VEGF моноклональные антитела – бевацизумаб в комбинации с ИНФ; в) ингибиторы mTOR – эверолимус и темсилолимус. В соответствии с рекомендациями NCCN и ESMO стандартными препаратами для проведения терапии первой линии являются: сунитиниб, пазопаниб, бевацизумаб+ИНФ, а также темсилолимус – в группе пациентов с неблагоприятным прогнозом. В качестве возможной опции допускается использование сорафениба, а в отдельных случаях иммунотерапии (ИНФ, ИЛ-2). Для проведения терапии второй линии рекомендованы следующие препараты: а) после VEGFR-ингибиторов – сунитиниб, акситиниб или эверолимус; б) после ИНФ – акситиниб, сунитиниб, сорафениб или пазопаниб. Несмотря на существенное расширение лекарственных возможностей, связанное с появлением новых лекарственных препаратов, ключевыми вопросами на сегодняшний день остаются

выбор наиболее эффективного препарата для первой линии, выработка менее токсичных режимов применения препаратов, понимание оптимальной последовательности использования лекарственной терапии, а также поиск новых мишеней для противоопухолевого воздействия. Данные вопросы интенсивно изучались в международных клинических исследованиях и в ходе последних международных форумов, поскольку ответы на них способствовали бы дальнейшему улучшению показателей выживаемости и качества жизни пациентов.

До 2012 г. ни в одном из ранее представленных клинических исследований не проводилось прямого сравнения таргетных препаратов между собой. Как правило, таргетные препараты сравнивали либо с ИНФ, либо с плацебо. Исследование COMPARZ стало первым, в котором 2 таргетных препарата – пазопаниб и сунитиниб, сравнивались напрямую у ранее не леченных больных со светлоклеточным раком почки с хорошим или промежуточным прогнозом. Основной целью данного исследования являлось доказательство того, что пазопаниб по своей эффективности не уступает сунитинибу («не хуже», «non-inferiority» дизайн). «Non-inferiority» дизайн данного исследования допускал увеличение риска прогрессирования для пазопаниба не более чем на 25% в сравнении с сунитинибом, т.к. в соответствии с predetermined дизайном верхняя граница 95% доверительного интервала (95%CI) увеличения риска прогрессирования (HR) не должна была превышать 1,25.

Медианы времени до прогрессирования в группе пазопаниба и сунитиниба оказались сопоставимы – 8,4 vs 9,5 мес. соответственно. Общая выживаемость также оказалась практически одинаковой – 28,4 vs 29,3 мес. (p=0,275) соответственно. Токсический профиль у препаратов несколько отличался – при приеме сунитиниба чаще регистрировалась слабость (63% vs 55%) и ладонно-подошвенный синдром (50% vs 29%). На фоне приема пазопаниба достоверно чаще наблюдалось повышение уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ). При оценке качества жизни (по шкале FACIT – оценка общей

слабости) на 28 день от начала терапии данный показатель было несколько лучше в группе, получавшей пазопаниб. Соответственно, по результатам этого исследования были сделаны выводы, что эффективность пазопаниба сопоставима с эффективностью сунитиниба, препараты обладают различным токсическим профилем, а качество жизни на 28-ой день терапии выше при приеме пазопаниба [3;4].

Тем не менее, у данного исследования есть ряд серьезных недостатков, основными из которых являются дизайн самого исследования и время, выбранное для оценки качества жизни. Дизайн «non-inferiority» так и не позволил ответить на вопрос «Какой из препаратов эффективнее?», т.к. для подобного исследования потребовалось бы включить значительно большее число больных. При этом, по результатам исследования верхняя граница доверительного интервала (95%CI) риска прогрессирования (HR) была на 22% выше у пазопаниба (HR=0,898-1,22), что не позволяет полностью исключить несколько меньшую эффективность пазопаниба в сравнении с сунитинибом. Более низкие показатели качества жизни при приеме сунитиниба можно объяснить неудачно выбранным временем для оценки токсичности терапии – 28-ой день от начала лечения. Как известно, именно в этот день завершается 4-х недельный цикл приема сунитиниба и начинается 2-х недельный интервал в приеме препарата. Соответственно, токсические проявления, в том числе слабость, к этому дню достигают своей кульминации. Сложно сказать, каким было бы качество жизни, если бы его оценка проводилась не на 28-ой день, а в конце 6 недели, т.е. после завершения 2-х недельного интервала в приеме сунитиниба.

Еще одним интересным клиническим исследованием 3 фазы, результаты которого были представлены на ASCO 2012 и ASCO-GU 2013 г., является исследование TIVO-1. В данном исследовании, в которое было включено 517 больных, ранее не получавших таргетную терапию, проводилось прямое сравнение между двумя таргетными препаратами – сорафенибом и тивозанибом (более мощный и селективный ингибитор

VEGFR-1-3). Предшествующее исследование 2 фазы продемонстрировало высокую эффективность нового препарата [5]. Предполагалось, что за счет большей противоопухолевой активности и избирательности действия тивозаниб будет эффективнее ингибитора VEGFR первого поколения – сорафениба. И действительно, тивозаниб доказал свое преимущество над сорафенибом, достоверно увеличив время до прогрессирования практически на 2 месяца (с 9,1 до 11,9 мес.) в общей популяции больных и на 5 мес. (с 9,1 до 12,7 мес.) у больных ранее получавших иммунотерапию. Но при оценке общей выживаемости оказалось, что преимущество в 1 мес. наблюдалось уже в группе, получавшей сорафениб (28,8 vs 29,3 мес.) [6]. Объяснением данному феномену вновь является дизайн самого исследования, который предусматривал односторонний переход пациентов («cross-over») в случае прогрессирования из группы сорафениба в группу тивозаниба. Из 257 пациентов, получавших сорафениб в первой линии, 155 (60%) больных получили тивозаниб во второй линии. И наоборот, больные, у которых было зарегистрировано прогрессирование заболевания на фоне терапии тивозанибом, такой возможности не имели и продолжали системную терапию доступными препаратами. Необходимо также учитывать, что данное исследование проводилось в основном в странах Восточной Европы, где доступ больных к 2-ой линии таргетной терапии, как правило, ограничен. Соответственно, увеличение продолжительности жизни больных, получавших сорафениб в первой линии, произошло за счет дополнительной лекарственной опции в виде тивозаниба во второй линии. К сожалению, из-за отсутствия достоверных различий в общей выживаемости тивозаниб пока не получил одобрения FDA.

На ASCO 2013 был представлен анализ показателей общей выживаемости больных, получавших терапию в рамках клинического исследования AXIS. Ранее в 2011 г. в данном исследовании было продемонстрировано существенное преимущество акситиниба (селективный и более мощный ингибитор

11-13

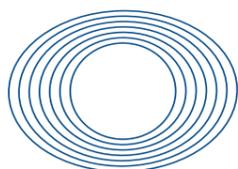
ноября 2014

Москва,

Конгресс-Центр ЦМТ

РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

- ▶ Прием заявок на лекции/доклады - до 15 мая 2014
- ▶ Прием тезисов устных, постерных докладов - до 1 сентября 2014
- ▶ Прием заявок на Всероссийский конкурс молодых ученых - до 1 сентября 2014
- ▶ Бесплатная регистрация - до 15 сентября 2014



ФГБУ РОССИЙСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ИМ. Н. Н. БЛОХИНА РАМН



RUSSCO
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ



АССОЦИАЦИЯ
ОНКОЛОГОВ РОССИИ

www.rosoncweb.ru

Начало на стр. 3

VEGFR) над сорафенибом в виде увеличения медианы времени до прогрессирования с 4.7 до 6.7 мес. у больных после неэффективной терапии первой линии. В результате акситиниб был одобрен для клинического использования во второй линии терапии больных мПКР после иммунотерапии или после сунитиниба. При анализе общей выживаемости не было выявлено достоверных различий между лечебными группами – медиана 20.1 мес. в группе акситиниба и 19.2 мес. в группе сорафениба. Выравнивание показателей общей выживаемости обусловлено последующей терапией с включением других таргетных препаратов после прогрессирования на акситинибе или сорафенибе (57% больных в обеих группах получали терапию во второй и последующих линиях). Соответственно, данная ситуация несколько напоминает ситуацию, ранее упомянутую в исследовании TIVO-1, с той лишь разницей, что один препарат (тивозаниб) не получил одобрения FDA, а другой (акситиниб) получил. При анализе факторов, ассоциированных с улучшением показателей общей выживаемости, оказалось, что в случае регистрации эпизодов повышенного диастолического АД (>90 мм.рт.ст.) в течение первых 8 недель после начала терапии медиана продолжительности жизни больных была значительно выше по сравнению с пациентами, у которых диастолическое АД оставалось в пределах нормы: 20,7 vs 12,9 мес. в группе с акситинибом и 20,2 vs 14,8 мес. в группе с сорафенибом. Данные наблюдения согласуются с результатами предыдущих исследований, в которых изучались сунитиниб, бевацизумаб+ИНФ и тивозаниб. Таким образом, еще раз было продемонстрировано, что развитие артериальной гипертензии в течение первых недель терапии отдельными VEGFR/VEGFR ингибиторами коррелирует с более высокими показателями выживаемости и может являться суррогатным маркером эффективности проводимого лечения. Безусловно, необходимо стандартизировать методы и время контроля АД в клинических исследованиях для более четкого понимания связи с результатами терапии.

Гипотеза о преимуществе сочетанного воздействия на 2 разные мишени в надежде получить лучший эффект от таргетной терапии была тестирована в исследовании 3 фазы INTORACT. В этом исследовании сравнивали комбинацию двух таргетных препаратов - темзиролимус (mTOR-ингибитор) и бевацизумаб (анти-тела к VEGF), со стандартной комбинацией бевацизумаб+ИНФ у ранее не леченных больных со светлоклеточным раком почки. В результате новая комбинация (бевацизумаб+темзиролимус) не улучшило времени до прогрессирования, не было также и выигрыша в общей выживаемости (25,8 vs 25,5 мес. соответственно). В то же время появились те виды токсичности, которые более свойственны ингибиторам mTOR – стоматиты (26%), метаболические нарушения, пневмониты (51%).

Были сделаны выводы, что комбинация бевацизумаб+темзиролимус не дает никаких преимуществ над стандартной комбинацией бевацизумаб+ИНФ, увеличивая при этом частоту отдельных видов токсичности. Эта комбинация до сих пор не является стандартной и не рекомендуется для использования в клинической практике. Тем не менее, остается открытым вопрос о значении данной комбинации для больных с плохим прогнозом, которые практически не вошли в исследование INTORACT. Как известно, mTOR-ингибитор темзиролимус обладает наибольшей эффективностью именно в этой подгруппе пациентов.

Наиболее сложным вопросом в клинической практике остается определение оптимальной последовательности назначения препаратов при почечно-клеточном раке с точки зрения достижения наилучших результатов лечения и обеспечения хорошего качества жизни. Что делать в случае развившейся резистентности или непереносимости к одному из препаратов первой линии? Продолжать воздействовать на те же мишени, подавляя активность того же сигнального пути (последовательность ингибитор VEGFR - ингибитор VEGFR), или блокировать альтернативные мишени (последовательность ингибитор VEGFR - ингибитор mTOR)?

Изучению этого вопроса было посвящено рандомизированное исследование 3 фазы INTORSECT. В данном исследовании проводилось сравнение между темзиролимусом и сорафенибом у больных метастатическим ПКР с развившейся резистентностью к сунитинибу (n=511). Необходимо упомянуть, что исследование INTORSECT было спланировано и инициировано еще до того, как появились первые результаты исследования AXIS, демонстрирующее меньшую эффективность сорафениба в сравнении с акситинибом во второй линии после сунитиниба. Соответственно по этой причине именно сорафениб, а не акситиниб, был выбран в качестве возможной опции для второй линии. В исследование включались как больные со светлоклеточным, так и с несветлоклеточным вариантом почечноклеточного рака, в том числе и пациенты с плохим прогнозом. Медиана выживаемости без прогрессирования у больных, получавших темзиролимус, составила 4,28 мес. по сравнению с 3,91 мес. в группе больных, получивших сорафениб (p=0.19). Однако при оценке общей выживаемости выявлены статистически значимые преимущества в группе больных принимавших сорафениб по сравнению с группой темзиролимуса (медиана общей выживаемости составила 16,64 мес. и 12,27 мес. соответственно). Достоверных объяснений этому весьма неожиданному результату пока нет. Однако исследователи выдвинули гипотезу, что в процессе лечения ингибиторами mTOR может меняться биология опухоли и снижаться ее чувствительность к последующей терапии [7]. Более вероятным объяснением данному феномену являются различия в последующих лекарственных подходах между группами,

которые были проанализированы лишь в отношении 10% больных. Данное исследование так и не смогло ответить на вопрос: означает ли одинаковая эффективность темзиролимуса и сорафениба после сунитиниба равенство между ингибитором mTOR и ингибиторами VEGFR во 2-ой линии? Если бы вместо сорафениба использовали бы другой ингибитор, более селективный и более афинный к рецепторам (например, акситиниб), то возможно результаты этого исследования были бы несколько иными.

С целью изучения оптимальной последовательности назначения таргетных препаратов (ингибиторов mTOR и VEGFR-ингибиторов) у ранее не леченных больных мПКР было инициировано исследование RECORD-3. В исследовании проводилось сравнение между следующими группами больных: в первой группе в качестве терапии первой линии назначался сунитиниб с последующим переходом в случае прогрессирования болезни на эверолимус, во второй группе использовалась обратная последовательность – эверолимус-сунитиниб. Основной целью являлась оценка времени до прогрессирования на первой линии и суммарный показатель безпрогрессивной выживаемости на обеих линиях. Назначение сунитиниба в 1-ой линии показало безусловное преимущество над эверолимусом в виде увеличения медианы времени до прогрессирования с 7.8 до 10.7 мес. При подгрупповом анализе данная тенденция отмечена, в том числе, у пациентов с плохим прогнозом, еще раз демонстрируя эффективность ингибиторов VEGFR в данной популяции больных. Более того, при оценке общего времени до прогрессирования и медианы продолжительности жизни пациентов преимущество последовательности сунитиниб-эверолимус оказалось еще более явным, чем

ким образом, назначение терапии ингибиторами VEGFR в первой линии по-прежнему остается стандартом лекарственного лечения больных мПКР.

Безусловно, появление в клинической практике ингибиторов VEGF/VEGFR и ингибиторов TOR позволило значительно улучшить результаты терапии больных мПКР. В то же время, помимо различных токсических осложнений, часто препятствующих использованию данных препаратов в полных и оптимальных дозах, основной проблемой по-прежнему остается неминуемое развитие резистентности к ним. Соответственно одним из наиболее приоритетных направлений предклинических и клинических исследований является поиск новых мишеней для противоопухолевого воздействия и эффективных таргетных препаратов для подавления этих мишеней.

На ESMO 2013 были представлены результаты рандомизированного исследования 3 фазы (GOLD), в котором проводилось прямое сравнение между сорафенибом и довитинибом (мультитаргетный тирозинкиназный ингибитор) у 570 пациентов, ранее получивших две линии таргетной терапии: ингибиторы VEGF/VEGFR и ингибиторы mTOR. Предполагалось, что довитиниб, воздействуя не только на VEGFR, PDGFRβ, но и на рецепторы к фактору роста фибробластов (FGFR1-3), будет эффективнее сорафениба у данной группы пациентов. Но в результате анализа не было выявлено достоверных различий в медиане времени до прогрессирования - 3,7 мес. в группе довитиниба и 3,6 мес. в группе сорафениба, не было также и выигрыша в общей выживаемости (11,1 vs 11,0 мес. соответственно) [9]. Учитывая одинаковую эффективность данных препаратов, исследователями был сделан вывод, что противоопухолевый эффект довитиниба, вероятнее всего, ре-

к VEGFR-ингибиторам связана с активацией альтернативного сигнального пути через рецепторы к FEGF, не позволяя эффективно использовать новые лекарственные возможности. Другие, более специфичные ингибиторы FGFR второго поколения в настоящий момент изучаются в рамках клинических исследований.

Одним из новых и перспективных направлений в терапии больных мПКР является «таргетная» иммунотерапия, основанная на регуляции противоопухолевой активности цитотоксических лимфоцитов. Потенциальной мишенью для данного подхода является рецептор программируемой смерти лимфоцитов PD-1.

Данный рецептор экспрессируется на поверхности активированных Т-лимфоцитов и принимает участие в регуляции клеточного иммунного ответа. При контакте данного рецептора с соответствующими лигандами (PDL1 и PDL2) подавляется активация Т-клеток и индуцируется их апоптоз, тем самым, блокируется иммунный ответ. Таким образом, блокируя данный рецептор либо напрямую или за счет связывания лиганда к нему, можно ожидать реактивацию противоопухолевого иммунного ответа. Эффективность и переносимость анти-PDL моноклональных антител (BMS 936558) была изучена в исследовании 1-2 фазы у 266 пациентов с различными распространенными формами опухолей. Объективные эффекты зарегистрированы у 27% больных почечноклеточным раком, 28% больных меланомой и 18% немелкоклеточным раком легкого. Продолжительность ответа составляла от 20 до 31 месяца [10]. Также была отмечена корреляция между эффективностью терапии и уровнем экспрессии лиганда (PDL) в опухолевом материале – у 9 из 25 пациентов при высоком уровне экспрессии был зафиксирован ре-

Таблица №1. Основные рандомизированные клинические исследования, представленные на ESMO и ASCO в 2012-2013 г.г.

Клиническое исследование	Фаза	Число больных, группа риска	Линия терапии	Медиана PFS, мес.	Медиана OS, мес.
COMPARZ пазопаниб vs сунитиниб	3	1110 хороший и промежуточный	1	8,4 vs 9,5 HR: 1.047; 95% CI: 0.898-1.220	28,4 vs 29,3 p=0,275
TIVO-1 тивозаниб vs сорафениб	3	517 все группы риска	1	11,9 vs 9,1 p=0,042	28,8 vs 29,3 p=0,105
AXIS акситиниб vs сорафениб	3	723 Все группы риска	2	8,3 vs 5,7 p < 0,001	20,1 vs 19,2 p=0,3744
INTORACT темзиролимус+бевацизумаб vs ИНФ+бевацизумаб	3	791 хороший и промежуточный	1	9,1 vs 9,3 p=0,759	25,8 vs 25,5 p=0,638
INTORSECT темзиролимус vs сорафениб	3	512 все группы риска	2	4,3 vs 3,9 p=0,193	12,3 vs 16,6 p=0,014
RECORD-3 сунитиниб→эверолимус vs эверолимус → сунитиниб	2	471 все группы риска	1	25,8 vs 21,1	32,03 vs 22,41
GOLD довитиниб vs сорафениб	3		3	3,7 vs 3,6 p=0,063	11,1 vs 11,0 p=0,357

при использовании последовательности эверолимус-сунитиниб (время до прогрессирования: 25.8 мес. vs 21.1 и общая выживаемость 32 vs 22.4 мес. соответственно) [8]. Та-

ализуются преимущественно за счет воздействия на VEGFR. Отсутствие надежного инструмента для выделения пациентов, у которых развившаяся резистентность

грессия и, наоборот, у 17 больных с отсутствием экспрессии лиганда не отмечено ни одного клинического

ответа. Была выдвинута гипотеза, что экспрессия PDL-1 в опухолевой ткани может быть маркером эффективности лечения, что, безусловно, требует своего подтверждения в более крупных клинических исследованиях.

Таким образом, результаты клинических исследований 2012-2013 г.г. не внесли четкую определенность в ответы на большинство вопросов, волнующих клиницистов. Это произошло по нескольким причинам, основной из которых является не очень удачный и не до конца продуманный дизайн самих исследований с точки зрения выбора препаратов и конечной цели. Одновременно, все острее ощущается потребность как в новых мишенях, так и в новых препаратах, способных сделать «таргетную» терапию при мПКР по настоящему таргетной.

Литература

1. *Global cancer statistics*. Jemal A, Bray F, Center MM, et al *CA Cancer J Clin*. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90.
2. *Prognostic Factors for Survival in Previously Treated Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma*. Robert J. Motzer, Jennifer Bacik, Lawrence H. Schwartz, Victor Reuter, Paul Russo, Stephanie Marion, Madhu Mazumdar. *J Clin Oncol* 22: 454-463. 2004.
3. *Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial*. Sternberg CN, Davis ID et al. *Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):1061-8.
4. *Randomized open-label phase III trial of pazopanib versus sunitinib first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC): Results of the COMPARZ trial*. Motzer RJ et al. *ESMO 2012 Congress. Abstract LBA8*. Presented Oct. 1, 2012.
5. *Antitumor activity and safety of tivozanib (AV-951) in a phase II randomized discontinuation trial in patients with renal cell carcinoma*. Nosov DA, Esteves B, Lipatov ON, et al. *J Clin Oncol* 2012;30:1678-85.
6. *Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial*. Motzer RJ, Nosov D et al *J Clin Oncol*. 2013 Oct 20;31(30):3791-9. doi: 10.1200/JCO.2012.47.4940.
7. *Temsirolimus vs sorafenib as second line therapy in metastatic renal cell carcinoma: results from the INTORSECT trial*. Hutson TE et al. *Ann. Oncol.Suppl (Proc. ESMO)*, Abstract LBA22 (2012).
8. *First-line everolimus followed by second-line sunitinib versus the opposite treatment sequence in patient with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (abstract)*. Knox JJ, Kay AC et al. *J Clin Oncol/ 2010(29):15s Abstract TPS232*.
9. *Phase 3 trial of dovitinib vs sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma after 1 prior VEGF pathway-targeted and 1 prior mTOR inhibitor therapy*. Motzer R, Szczylak C, Vogelzang NJ, et al. Presented at: *European Cancer Congress 2013; September 27-October 1, 2013*.
10. *Phase I study of single agent antiprogrammed death 1 (MDX1106) in refractory solid tumors: Safety clinical activity, pharmacodynamics and immunologic correlates* Brahmer J.R., Drake C.G., Wollner I. et al. *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol.28. – P.31673175.

ПО МАТЕРИАЛАМ СИМПОЗИУМА ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ УРОЛОГИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ 2014 (ASCO-ASTRO-SUO).

Сорафениб не лучше сунитиниба в первой линии терапии метастатического рака почки: результаты рандомизированных исследований SWITCH и CROSS-J-RCC

На Симпозиуме по диагностике и лечению урологических опухолей (ASCO-ASTRO-SUO) в Сан-Франциско были представлены результаты двух долгожданных рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность сорафениба и сунитиниба в первой линии метастатического почечно-клеточного рака (мПКР).

В исследовании SWITCH [1] больные мПКР с хорошим или промежуточным прогнозом по MSKCC критериям, ECOG PS 0/1, не получавшие ранее терапию, были рандомизированы в две группы:

- сорафениба (в первой линии) с последующим назначением сунитиниба (во второй линии) при прогрессировании заболевания (N=182),
- сунитиниба (в первой линии) с последующим назначением сорафениба (во второй линии) при прогрессировании заболевания (N=183).

Обе группы были хорошо сбалансированы по основным факторам (возраст, предшествующая нефрэктомия, гистологический подтип, критерии MSKCC).

Первичной конечной точкой была суммарная выживаемость без прогрессирования (сВВП) от момента рандомизации до прогрессирования на второй линии терапии. Исследование было спланировано так, чтобы доказать преимущество в сВВП на 47% при использовании последовательности сорафениб/сунитиниба по сравнению с последовательностью сунитиниб/сорафениб.

На момент окончательного анализа данных было выявлено 220 случаев прогрессирования болезни после второй линии: 117 (64%) при использовании последовательности сорафениб/сунитиниба и 103 (56%) – сунитиниб/сорафениб. Преимущества

Акситиниб в неoadъювантном режиме у больных местно-распространенным ПКР: результаты исследования II фазы

Акситиниб - низкомолекулярный ингибитор рецепторов фактора роста эндотелия сосудов 2 поколения, одобренный для лечения мПКР. В исследовании II фазы, проведенном в MD Anderson Cancer Center [3], изучалась роль неoadъювантной терапии акситинибом.

24 больных местно-распространенным светлоклеточным ПКР, подтвержденным гистологически (биопсия), со стадиями T2-T3b N0 M0 были включены в протокол и начинали принимать акситиниб ежедневно за 12 недель до планирующейся операции. Первичной конечной точкой эффективности была частота объективного ответа опухоли на терапию по критериям RECIST. Вторичные точки включали переносимость и качество жизни.

23 из 24 больных получили весь курс терапии. 1 пациент был снят с лечения в связи с развившейся токсичностью. Медиана сокращения размера первичной опухоли составила 28,3 % (5,3-42,9%). У 11 (45,8%)

применения последовательности сорафениб/сунитиниба не было ни в сВВП (HR 1.01, p=0.54), ВВП в первой линии (HR 1.19, p=0.92), ни в общей выживаемости (HR 0.997, p=0.49). Следовательно, первичная конечная точка в исследовании не достигнута. Частота отмены терапии в связи с побочными явлениями была 18,6% и 29,5% в первой и второй группах соответственно.

В исследовании 3 фазы CROSS-J-RCC [2] пациенты со светлоклеточным мПКР, не получавшие ранее терапию, были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы:

- сунитиниба (N=57),
- сорафениба (N=63).

Медиана ВВП составила 8,7 мес. для сунитиниба и 7,0 мес. для сорафениба (HR 0.67, p=0.095). В группе хорошего прогноза по критериям MSKCC у пациентов с первичными опухолями T1 и T2, а также без метастазов в головной мозг медиана ВВП была для сунитиниба и сорафениба соответственно:

- 31,2 и 6,2 мес. (HR 0.27, p=0.023),
- 11,9 и 6,5 мес. (HR 0.31, p=0.035),
- 11,6 и 7,0 мес. (HR 0.41, p=0.038).

Частота объективных ответов в группе сунитиниба и сорафениба составила 35,3% и 27,8% (p=0.407). Медиана общей выживаемости не достигнута.

Авторы делают вывод, что первичная конечная точка не была подтверждена, однако использование сунитиниба в первой линии приводило к достоверно лучшим показателям ВВП в отдельных группах больных.

Таким образом, сорафениб не оказался лучше сунитиниба в первой линии терапии мПКР, основываясь на результатах двух рандомизированных исследований 3 фазы, представленных на симпозиуме.

пациентов был зарегистрирован частичный ответ, еще у 13 больных отмечена стабилизация болезни. Ни у одного пациента не было выявлено прогрессирования. Из общих побочных явлений чаще отмечались гипертония, усталость, мукозит, гипотиреоз и ладонно-подошвенный синдром. Все явления были не выше 3 степени токсичности. Несмотря на ухудшение качества жизни на фоне терапии к 7 неделе (p = 0.0004), общее качество жизни (с момента скрининга до 19 недели) достоверно не изменилось (p = 0.3344).

Результаты исследования II фазы свидетельствуют об активности и удовлетворительной переносимости акситиниба в неoadъювантном режиме. Крупное исследование III фазы, изучающие снижение риска прогрессирования после операции, может ответить на вопрос о целесообразности неoadъювантной терапии акситинибом у больных метастатическим ПКР.

Таргетные препараты в лечении несветлоклеточного рака почки

До настоящего времени только один таргетный препарат одобрен для лечения несветлоклеточного рака почки и имеет наивысший уровень доказательности - темсиролимус. Его нужно использовать у пациентов с плохим прогнозом.

В ретроспективном исследовании [4] изучалась эффективность первой линии и поддерживающей терапии на основе пазопаниба у больных несветлоклеточным мПКР. Пациенты (N=29) имели папиллярный (24%), хромофобный (17%), неклассифицируемый (17%) рак и другие типы (45%) ПКР. Медиана ВВП в первой линии составила 8,1 мес. (95% ДИ 5,7-не достигнут) и 4,0 мес. (95% ДИ 2,1-9,9) - в последующих. Медиана ОВ была 31 мес. (95% ДИ 9,2-не достигнут) в первой линии и 13,6 мес. (95% ДИ 6,4-не достигнут) в последующих линиях. Как в первой, так и в последующих линиях достигнута высокая частота контроля над болезнью - 88% (в т.ч. частота ответов 33%) и 88% (в т.ч. частота ответов 6%) соответственно. Неожиданных побочных явлений препарата отмечено не было.

В этом небольшом исследовании было показано возможное значение пазопаниба у больных несветлоклеточным ПКР.

Ответ на терапию у больных не-

светлоклеточным мПКР изучали E Vera-Badillo с соавт. [5]. В мета-анализе были обобщены данные 7799 пациентов с мПКР, участвующих в 49 исследованиях эффективности бевацизумаба, леналидомида, линефаниба, сорафениба, сунитиниба, пазопаниба, эверолимуса и темсиролимуса. 903 больных (12%) имели несветлоклеточный рак почки; 6425 (88%) - светлоклеточный. Медианы ВВП и ОВ в группе несветлоклеточного рака почки составили 7,9 и 13,4 мес. соответственно.

Частота ответов на терапию была главным критерием в данном анализе. Ее показатели для несветлоклеточного рака почки составили 9% в сравнении с 15% для светлоклеточного мПКР (отношение риска для наступления ответа RR=0,67, p=0,002). Среди всех изучаемых агентов по частоте ответов сунитиниб оказался более эффективным для светлоклеточного мПКР (RR=0,56). Для других агентов выраженных отличий в частоте ответов для разных гистологических типов не было (сорафениб (RR=0,64), другие препараты (RR=1,1)).

Авторы делают вывод, что, несмотря на небольшие различия в абсолютных цифрах, частота ответов на таргетную терапию в группе больных с несветлоклеточным мПКР достоверно ниже.

Энзалутамид в первой линии терапии больных метастатическим раком предстательной железы: представлены результаты исследования III фазы PREVAIL

Энзалутамид является пероральным ингибитором рецепторов андрогенов, ранее продемонстрировавшим улучшение общей выживаемости у больных метастатическим раком предстательной железы (мРПЖ), которые ранее получали доцетаксел (Scher et al, *NEJM* 367:13, 2012). T. Beer [6] представил результаты исследования 3 фазы эффективности энзалутамида в первой линии.

1717 пациентов с мРПЖ были рандомизированы в группу энзалутамида 160 мг/день или группу плацебо. Общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВВП) были главными критериями эффективности.

Уже в промежуточном анализе были получены достоверные преимущества для энзалутамида: риск смерти снижался на 30% (HR 0.70; 95% ДИ

0.59-0.83; P<0,0001), а риск прогрессирования, доказанного при рентгенологическом обследовании, - на 81% (HR 0.19; 95% ДИ: 0.15-0.23; P<0,0001). На момент анализа 28% больных в группе энзалутамида и 35% в группе плацебо погибли. Оценочная медиана ОВ составила 32,5 мес. для энзалутамида и 30,2 мес. для плацебо. Медиана ВВП была 3,9 мес. в группе плацебо и не была достигнута в группе энзалутамида. Основываясь на достоверных отличиях в снижении риска смерти и прогрессирования для энзалутамида, независимый комитет, контролирующий исследование, разрешил остановить набор и признать препарат эффективным.

Таким образом, энзалутамид улучшает ОВ и ВВП у больных мРПЖ, не получавших ранее терапию.

Рандомизированное исследование I/II фазы эффективности комбинации паклитаксела и трастузумаба в сочетании с лучевой терапией в сравнении с только паклитакселем и лучевой терапией у больных инвазивным раком мочевого пузыря - RTOG 0524

До 50% больных мышечно-инвазивным уротелиальным раком мочевого пузыря имеют гиперэкспрессию HER2/neu, которая ассоциирована со снижением чувствительности к химиолучевой терапии и в конечном итоге - с худшей выживаемостью.

В исследовании RTOG 0524 изучалась эффективность «тройной» терапии на основе паклитаксела, трастузумаба и лучевой терапии у больных, не подлежащих цисектомии, со стадиями T2-T4a, N0-1, M0. Экспрессия

HER2/neu изучалась иммуногистохимически в материале, полученном при цистоскопии. На основе гиперэкспрессии большие определялись:

- при экспрессии 2+3+ - в группу паклитаксела (еженедельно, 50 mg/m2) и трастузумаба (еженедельно) и ежедневной лучевой терапии (суммарная доза - 64,8 Гр, 36 фракций), N=21

- при экспрессии 0 или 1+ - в группу паклитаксела и лучевой терапии в том же режиме, N=47.

Лечение продолжалось в течение 7

недель.

Острая токсичность была отмечена у 33% (7/21) и 30% (14/47) больных групп с трастузумабом и без него. Наиболее частыми побочными эффектами 3 степени токсичности и выше были миелосупрессия (43% и 17% в группах 1 и 2 соответственно) и гипонатриемия (14% и 4% в группах 1 и 2 соответственно). В трех случаях

токсичность была 5 степени с летальным исходом (перфорация кишки, пневмония, внезапная смерть). Лучевая терапия была полностью проведена у 72% и 85% больных, а химиотерапия у 52% и 51% пациентов в группах тройной и двойной терапии. Частота полных ответов на лечение на основании результатов цистоскопии с биопсией была лучше в группе с трастузума-

бом - 69% (9/13) против 58% (19/33) в другой группе.

Таким образом, «тройная» терапия на основе паклитаксела, трастузумаба и лучевой терапии приводит к повышению частоты полных ответов и может быть использована у пациентов с инвазивным раком мочевого пузыря, не являющихся кандидатами для цистэктомии. При этом необходимо

помнить о возможных серьезных нежелательных явлениях такого лечения.

Литература:

1. Maurice Stephan Michel et al. J Clin Oncol 32, 2014 (suppl 4; abstr 393)
2. Yoshihiko Tomita et al. J Clin Oncol 32, 2014 (suppl 4; abstr 502)
3. Jose A. Karam, Catherine E Devine et

- al. J Clin Oncol 32, 2014 (suppl 4; abstr 441A)
4. Marc Ryan Matrana et al. J Clin Oncol 32, 2014 (suppl 4; abstr 456)
5. Francisco Emilio Vera-Badillo et al. J Clin Oncol 32, 2014 (suppl 4; abstr 425)
6. Tomasz M. Beer et al. J Clin Oncol 32, 2014 (suppl 4; abstr LBA1)
7. M. Dror Michaelson et al. J Clin Oncol 32, 2014 (suppl 4; abstr LBA287).

ЭВЕРОЛИМУС ПОСЛЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НА БЕВАЦИЗУМАБЕ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ CRAD001LRU02T



И.В. Тимофеев

Бюро по изучению рака почки, Общество онкологов-химиотерапевтов, Москва

Последовательная терапия метастатического рака почки с использованием бевацизумаба в первой и второй линиях

В нескольких крупных мета-анализах показано, что последовательная терапия метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) приводит к улучшению показателей продолжительности жизни больных. Так, Heng с соавторами (Международный консорциум по раку почки) [1] продемонстрировали достоверное влияние числа линий таргетной терапии на выживаемость пациентов с мПКР (N=2.705). Если пациенту проводилась 1 линия терапии, то медиана выживаемости составляла 14,9 мес., а при проведении 2 и 3 линий она достоверно увеличивалась до 21 и 39,2 мес. соответственно (HR=0,738 и 0,626, p<0,0001). Следовательно, правильное планирование лечения может существенно отразиться на общей выживаемости.

Бевацизумаб в комбинации с интерфероном-альфа (ИФН) является одной из стандартных опций первой линии терапии мПКР согласно международным рекомендациям ESMO и NCCN [2,3]. Кроме того, на основании стандартов медицинской помощи Минздрава РФ от 15.07.2010 комбинация бевацизумаба и ИФН в качестве терапии первой линии также рекомендуется в России [4]. Бевацизумаб в монорежиме рассматривается в качестве второй линии терапии у некоторых больных после таргетной терапии (категория доказательности 2B) или после иммунотерапии (категория доказательности 2A) [2]. По данным двух рандомизированных исследований III фазы (AVOREN, CALGB) более половины больных через 8,5-10,2 ме-

сяцев будут нуждаться в последующей терапии в связи с прогрессированием болезни на бевацизумабе в комбинации с ИФН [5,6].

Что назначить пациентам при прогрессировании на бевацизумабе?

Два таргетных препарата - эверолимус и акситиниб - могут быть назначены в качестве терапии второй и последующих линий при прогрессировании больных мПКР на ингибиторах тирозинкиназы (уровень доказательности 1) [2].

Эверолимус - ингибитор mTOR, изучавшийся в многоцентровом исследовании III фазы RECORD-1, продемонстрировал достоверные преимущества в выживаемости без прогрессирования по сравнению с плацебо как во второй (5,4 против 1,9 мес., HR=0,32, P<0,001), так и в третьей (4,0 против 1,8 мес., HR=0,32, P<0,001) линиях терапии [7,8]. Однако большинство пациентов (n=277) до включения в исследование с эверолимусом получили сунитиниб или сорафениб; только некоторые (24 больных, 9%) - получили бевацизумаб. Этих данных для проведения подгруппового анализа и выводов об эффективности после бевацизумаба было недостаточно (табл. 1).

В ретроспективном исследовании AVATOR с включением 47 пациентов изучалась эффективность эверолимуса после бевацизумаба ± ИФН [9]. Частота ответов составила 9,5%, стабилизация болезни - 50%. 8-месячная выживаемость без прогрессирования была 52,3%. Авторы делают вывод об эффективности терапии эверолимусом в этой группе больных.

Акситиниб - ингибитор тирозинкиназы 2 поколения, блокирующий рецепторы фактора роста эндотелия сосудов. В рандомизированном исследовании AXIS [10] препарат по-

казал значимые отличия в медиане выживаемости без прогрессирования по сравнению с сорафенибом у больных мПКР, получавших ранее таргетные препараты (4,8 против 3,4 мес., HR=0,741, P=0,0107) или иммунотерапию (12,1 против 6,5 мес., HR=0,464, P<0,0001). Если говорить о предшествующей таргетной терапии, в этом исследовании большинство пациентов получили акситиниб после сунитиниба (194 больных, 54%). Акситиниб после бевацизумаба был назначен только 29 (8%) пациентам. В этой группе больных он не показал преимуществ по сравнению с сорафенибом (HR=1,147).

Таким образом, в настоящее время убедительных результатов эффективности таргетных препаратов при прогрессировании на предшествующей терапии бевацизумабом ± ИФН не существует. Механизм развития резистентности к терапии бевацизумабом, учитывая его сродство к фактору роста эндотелия сосудов, может быть принципиально иным, чем при использовании ингибиторов тирозинкиназы, блокирующих активность рецептора. Следовательно, важным представляется изучение эффективности таргетных препаратов при прогрессировании на бевацизумабе.

Российское проспективное исследование CRAD001LRU02T, изучающее эффективность эверолимуса после бевацизумаба

Задачей настоящего пилотного исследования, проводившегося на базе РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Манзюк Л.В., Снеговой А.В.), Алтайского онкологического диспансера (Варламов С.А.), Республиканского онкологического диспансера - Казань (Сафина С.С.), Приморского онкологического диспансера (Гурина Л.В.), была оценка эффективности эверо-

лимуса у больных светлоклеточным мПКР, получавших бевацизумаб ± ИФН в первой или последующих линиях терапии. Двухстадийный дизайн Simon's MINIMAX предполагал включение 23 пациентов в I стадию с оценкой эффекта по критериям RECIST после 2 месяцев лечения эверолимусом и переход на 2 стадию, если у 13 больных по результатам 1 стадии не будет выявлено прогрессирования болезни. Во 2 стадию предполагалось включить еще 14 пациентов. Если по результатам обеих стадий у ≥24 больных прогрессирование болезни не определялось, лечение эверолимусом признавалось эффективным.

На Российском онкологическом конгрессе 2013 Снеговым А.В. с соавторами [11] были доложены результаты 1 стадии исследования, согласно которым прогрессирования не было выявлено у 19 больных, следовательно, был открыт набор во 2 стадию.

В настоящее время в исследование включено 37 пациентов (характеристика представлена в таблице 2)

[12]. У 31 (84%) больного не было выявлено прогрессирования после 2 месяцев лечения эверолимусом, что означает достижение главного критерия эффективности в исследовании. Частота объективных ответов составила 14%, стабилизации болезни - 70%. Медиана выживаемости без прогрессирования была 11,5 мес. (95% ДИ 8,8-14,2), рис. 1 45,9% больных продолжают получать эверолимус. Нежелательные явления 3 или 4 степени токсичности в исследовании не встречались. Наиболее частыми побочными эффектами 2 степени были усталость (19%) и пневмонит (8%).

По результатам проспективного исследования CRAD001LRU02T эверолимус оказался эффективным и безопасным препаратом у больных мПКР, прогрессировавших на предшествующей терапии бевацизумабом ± ИФН. Окончательные выводы будут сделаны после достижения медианы общей выживаемости, которая является вторичной конечной точкой в исследовании.

Рис. №1. Выживаемость без прогрессирования

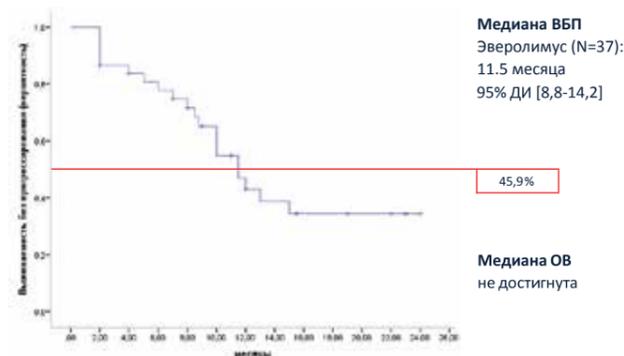


Таблица №2. Характеристика пациентов

	N (%)
Прогноз по MSKCC	
Благоприятный	14 (38)
Промежуточный	23 (62)
Возраст (медиана), года	60,5 (41-66)
Пол	
Мужчины	28 (76)
Женщины	9 (24)
ECOG PS	
0,1	29 (89)
2, 3	8 (11)
Нефрэктомия в анамнезе	37 (100)
Подтип ПКР	
Светлоклеточный	37 (100)
Предшествующая терапия	
1 линия	19 (51)
≥ 1 линия	18 (49)

Литература:

1. Heng et al. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 4586).
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (Kidney Cancer version 2.2014).
3. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23 (Suppl 7): vii65-vii71.
4. Веб-сайт Минздрава РФ, <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/projects/451>.
5. Escudier BJ, et al. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). May 20, 2009;27(15S):Abstract 5020.
6. Rini BI, et al. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). June 20, 2009;27(18S):LBA5019.
7. Motzer RJ et al. Lancet. 2008;372:449-456.
8. Calvo et al. European Journal of Cancer, Volume 48, Issue 3, Pages 333-339.
9. Thierry-Vuillemin et al. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr e15607).
10. Rini B et al. Lancet. 2011 Dec 3;378(9807):1931-9.
11. Снеговой А.В. с соавт. Журнал «Злокачественные опухоли» №2 2013, с. 120.
12. Snegovoy A. et al. ASCO meeting 2014, abstract e15603.

Таблица №1. Таргетная терапия после бевацизумаба в первой линии

Исследование	Количество (%) пациентов, получавших бевацизумаб	Групповой анализ
RECORD-1 эверолимус против плацебо	24 (9) 14 (10)	нет данных
AXIS акситиниб против сорафениба	29 (8) 30 (8)	акситиниб не оказался эффективным после бевацизумаба HR=1,147 (0,573-2,295)
AVATOR ретроспективное исследование эверолимус после бевацизумаба ± ИФН	43	частота ответов - 9,5% стабилизация болезни - 50% 8-месячная ВБП - 52,3%

Motzer et al. Lancet 2008. Rini et al. Lancet 2011. Thierry-Vuillemin et al. ASCO 2013.

РОССИЙСКИЙ СТАНДАРТ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ РАКЕ ПОЧКИ (IV СТАДИЯ) С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ ГАРАНТИРУЕТ БОЛЬНОМУ ЛЕЧЕНИЕ В СООТВЕТСТВИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМИ СТАНДАРТАМИ.

Приказом Минздрава России от 20.12.2012 N 1148н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях почки IV стадии при неблагоприятном прогнозе (таргетная терапия, группа неблагоприятного прогноза)" установлен объем медицинской помощи для пациентов с данным заболеванием в условиях дневного стационара. Действие стандарта распространяется на взрослых пациентов с первичным злокачественным новообразованием почки (стадия: Т любая, N любая, М1), получающих плановую

государственных гарантий бесплатно оказания гражданам медицинской помощи. Обеспечение наличия в учреждениях здравоохранения лекарственных препаратов, входящих в стандарты оказания медицинской помощи, подкрепляется подпунктом «а» пункта 5 Положения о лицензировании медицинской деятельности, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 16.04.2012 №291 (о соблюдении порядков оказания медицинской помощи). В соответствии с Постановлением Правительства Российской Федера-

ции специализированной медицинской помощи в стационарных условиях и в дневных стационарах на основе групп заболеваний, в том числе клинико-статистических групп (КСГ) и клинико-профильных групп (КПГ) за счет средств системы обязательного медицинского страхования» рекомендовано следующее распределение расходов при разработке тарифа:

Для получения возмещения затрат на оказание помощи в соответствии с обсуждаемым стандартом организации необходимо

с неблагоприятным прогнозом, производить корректное оформление врачебной и отчетной документации и своевременно предоставлять ее в страховые организации и ТФОМС для отсутствия задержек в оплате оказанных медицинских услуг.

Критерии для оценки прогноза течения заболевания и оценки потока пациентов

Прогноз при метастатическом почечно-клеточном раке (ПКР) опреде-

лен гноз такого пациента неблагоприятный¹.

В исследовании профессора R. Motzer было выявлено, что среди всей популяции пациентов с метастатическим ПКР примерно 20% приходится на долю пациентов с неблагоприятным прогнозом¹.

Согласно рекомендациям NCCN и ESMO, на сегодняшний день темсиrolimus является стандартом лечения пациентов с неблагоприятным прогнозом с уровнем доказательности 1 и 2А, соответственно.^{2,3}

Код СМП	Наименование стандарта медицинской помощи	Тариф (руб.)	Длительность		Нозологии (МКБ-10)	Примечание
			Мин.	Ср.		
2.22.502.0	Стандарт специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях почки IV стадии при неблагоприятном прогнозе (таргетная терапия, группа неблагоприятного прогноза)	123 126	3	4	С64	Решение Комиссии по разработке Московской областной программы ОМС от 27.01.2014 (протокол №23). Применение с январских счетов.

специализированную медицинскую помощь. Расчет стандарта произведен на 4 дня лечения, включая ежедневный осмотр врача-онколога, использование необходимых лабораторных и инструментальных методов исследования, а также введение таргетного препарата темсиrolimus с частотой предоставления 1, т.е. для всех пациентов, получающих медицинскую помощь в соответствии с этим стандартом. В рамках одного законченного случая с длительностью лечения 4 дня по такому стандарту возможно однократное введение темсиrolimus, что соответствует инструкции по медицинскому применению (в РФ темсиrolimus доступен под торговым наименованием «Торизел»).

В соответствии с ч.3 ст.80 Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ, «при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и

ции от 18.10.2013 №932 при оплате медицинской помощи, оказанной в стационарных условиях и в условиях дневного стационара установлен способ оплаты исключительно за законченный способ лечения заболевания. При этом в соответствии с Приказом ФФОМС от 14.11.2013 №229 каждый субъект федерации самостоятельно определяет размер вознаграждения за оказание медицинскими организациями помощи, рассчитывая его в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи на основании методики, утвержденной тем же приказом ФФОМС. Размер и способы оплаты, а также необходимые расчетные коэффициенты фиксируются в Тарифном соглашении, принятом на территории субъекта федерации. Например, в Московской области решением Комиссии по разработке Московской областной программы ОМС от 27.01.2014 (протокол №23) в соответствии с новым стандартом принят следующий тариф:

КСГ	Наименование	Профиль	Доля расходов			
			Заработная плата	Медикаменты и расходные материалы	Питание	Остальные (мягкий инв., прочие 226, 221, 224, 225, 290, 310, 340)
76	Химиотерапия при ЗНО других локализаций (кроме ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей)	Онкология	24%	68%	1%	7%

территориальных программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи не подлежат оплате за счет личных средств граждан: ...оказание медицинских услуг, назначение и применение лекарственных препаратов ... по медицинским показаниям в соответствии со стандартами медицинской помощи». Таким образом, предоставление указанных в упомянутом стандарте услуг и лекарственных препаратов происходит из средств программы

Очевидно, что все организации, оказывающие медицинскую помощь онкологическим больным и имеющие в своей структуре дневной стационар, заинтересованы во внедрении нового стандарта для совершенствования доступности и качества медицинской помощи в соответствии с требованиями п.4 ст.10 Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ Приказом ФФОМС от 14.11.2013 N 229 об утверждении "Методических рекомендаций по способам оплаты

произвести следующие действия:

- Оценить количество пациентов со злокачественными новообразованиями почки IV стадии с неблагоприятным прогнозом, которые находятся на учете в данной организации или потенциально могут обратиться за медицинской помощью по данному заболеванию в течение планового периода;
- Сравнить реальные затраты на лечение указанной категории пациентов в соответствии с рассматриваемым стандартом и установленным территориальным Тарифным соглашением размером оплаты по законченному случаю и/или клинико-статистической группы, включающей данную категорию заболевания. В случае недостаточности установленного размера оплаты предоставить расчет реальной стоимости лечения на основании стандарта оказания медицинской помощи в ТФОМС для рассмотрения на

Таблица 1. Шкала Карновского.

Показатель	Индекс Карновского	Шкала ECOG
Состояние нормальное, жалоб нет, пациент способен к нормальной деятельности	90% - 100%	0
Обслуживает себя самостоятельно, однако не способен к активной работе, часть времени проводит в постели	70% - 80%	1
Обслуживает себя самостоятельно, но время от времени нуждается в помощи. Примерно 50% времени проводит в постели	50% - 60%	2
Инвалид, нуждается в специальной помощи, в том числе медицинской	30% - 40%	3
Тяжелый больной, необходима госпитализация и интенсивное лечение	10% - 20%	4
Смерть	0%	5

Таблица 2. Критерии MSKCC.

Оценка статуса активности по шкале Карновского	< 80%
Время от момента постановки диагноза до начала системной терапии	< 12 месяцев
Уровень гемоглобина	< нижней границы нормы
Уровень лактатдегидрогеназы	В 1,5 раза выше нормы
Уровень скорректированного кальция	> 10 мг/дл (или 2,5 ммоль/л)
Дополнительный фактор риска	2 и более органа, пораженных метастазами

Прогноз	Количество факторов
Благоприятный	0
Промежуточный	1 - 2
Неблагоприятный	3 и более

Motzer RJ et al. Journal of Clinical Oncology 2002; 20 (1): 289-296

Литература

ляется на основе критериев MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)¹, к которым относятся функциональный статус пациента (в соответствии со шкалой Карновского, таблица 1), время от диагностики ПКР до прогрессирования заболевания менее 12 месяцев, а также лабораторные показатели (концентрация гемоглобина ниже нижней границы нормы; уровни лактатдегидрогеназы и скорректированного кальция выше верхней границы нормы – таблица 2). Если у пациента выявляется 3 и более вышеперечисленных факторов, про-

1. Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A. et al. Interferon-Alpha as a Comparative Treatment for Clinical Trials of New Therapies Against Advanced Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol 2002; Vol. 20, No1, pp: 289-296.
2. B. Escudier, T. Eisen, C. Porta et al. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii165-vii171, 2012.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. Version 2.2012. NCCN.org.

КАСТРАЦИОННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

На вопросы редакции газеты RUSSCO ответил Президент Российского общества онкоурологов, заведующий отделением урологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, профессор МАТВЕЕВ ВСЕВОЛОД БОРИСОВИЧ



- В какой группе больных раком предстательной железы (РПЖ) в процентном отношении развивается кастрационная резистентность?

У 20% больных РПЖ развивается кастрационная резистентность в течение 5 лет наблюдения.

≥ 84% таких больных имеют метастазы на момент установки диагноза. У больных без метастазов последние развиваются у 33% в течение 2 лет. Медиана выживаемости больных кастрационно-рефрактерным раком варьирует от 9 до 30 месяцев, в среднем составляя около 14 месяцев

- Что вкладывается в понятие "кастрационная резистентность"? Есть ли разница между гормонорезистентностью и кастрационной резистентностью?

Понятие кастрационная резистентность на сегодняшний день немного изменилось и относится к больным, прогрессирующим на кастрационной терапии, имеющим кастрационный уровень тестостерона и трехкратное повышение ПСА с интервалом более недели более чем на 50% от исходного уровня, который должен быть более 2 нг/мл. Ранее, кастрационно рефрактерными больными считали только пациентов, прогрессирующих на кастрационной терапии после отмены антиандрогенов, теперь это понятие более соответствует клиническому течению заболевания.

- Почему она развивается?

Кастрационная резистентность развивается по мере увеличения

пула так называемых андроген независимых опухолевых клеток. На самом деле, в основе развития кастрационной резистентности лежит нарушение регуляции и функционирования андрогенового рецептора (АР) и сигнального пути, связанного с АР. К механизмам развития КР относят мутации АР, амплификацию АР, парадоксальную гиперактивацию АР другими стероидными гормонами и различными факторами роста и цитокинами. Важную роль играет внутриклеточный, внутриопухолевый синтез андрогенов из холестерина, который активизируется при кастрационных уровнях тестостерона в крови.

- Какое стандартное обследование рекомендуется этим пациентам для постановки диагноза?

Определение уровня тестостерона, 3-х кратное определение уровня ПСА с интервалом не менее 1 недели.

- Какая терапия первой линии проводится пациентам с кастрационно-резистентным РПЖ?

Возможности лекарственного лечения КРРПЖ значительно расширились за последние 5 лет. На сегодняшний день в арсенале в России имеется доцетаксел, абиратерон, энзалутамид и кабазитаксел для второй линии.

- А в чем преимущества каждого препарата?

Я бы поставил вопрос по-другому, потому, что каждый препарат является эффективным и увеличивает выживаемость пациентов. Поэтому главной задачей врача является выбор правильной последовательности назначения препаратов в каждом конкретном случае.

- Какое среднее время до прогрессирования на первой линии?

Среднее время до ПСА прогрессии и рентгенологической прогрессии составляет от 7 до 9 месяцев.

- Если случилось прогрессирование болезни, какие варианты лекарственной терапии еще есть?

После прогрессирования на первой линии терапии назначается вторая линия лечения, которая зависит от того, что больной получает в первой линии, его общего состояния, сопутствующей патологии, характеристики заболевания и ответа на первую линию терапии.

- Вы бы могли описать идеального кандидата для лечения кабазитакселем?

Идеальный кандидат для лечения кабазитакселем - это пациент, получивший в первой линии химиотерапию доцетакселем, имеющий хорошие показатели периферической

крови. Кроме того, мы знаем, что если длительность ответа на кастрационную терапию была менее 16 месяцев, пациент плохо отвечал на доцетаксел и опухоль имеет Глисон 8-10, то шансов хорошего ответа на абиратерон не много. Соответственно, этим пациентам предпочтительнее в качестве второй линии назначать кабазитаксел.

- Является ли вклад второй линии терапии в общую выживаемость значимым?

Ответ на вторую линию терапии может быть более длительным, чем на первую. Это происходит потому, что пациенты не чувствительные к доцетакселу и абиратерону, могут рассчитывать на хороший эффект от кабазитаксела.

- Последний номер газеты "Урология сегодня" был посвящен роли гормонозаместительной терапии тестостероном, в том числе у пациентов с РПЖ. На ваш взгляд, оправдано ли применение тестостерона в группе больных кастрационно-резистентным РПЖ с целью улучшения качества жизни? Есть ли в этом какой-то смысл, учитывая механизмы развития и течение болезни?

Ничего не могу сказать по этому поводу.

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



А.С. Маркова, Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Как известно, рак предстательной железы (РПЖ) - гормонально-зависимая опухоль, а основой лечения распространенного рака РПЖ является кастрационная терапия. Однако, эффективность последней ограничена, и через 2-3 года неизменно следует прогрессирование болезни, развивается резистентная к кастрационной терапии форма заболевания. Сегодня КРРПЖ находится в центре внимания мировой научной общественности, так как на смену симптоматической и поддерживающей терапии приш-

ли новые современные препараты, позволяющие продлить жизнь и улучшить ее качество больным КРРПЖ.

Понимание биологии распространенного прогрессирующего РПЖ показало, что в основе патогенеза КРРПЖ лежат не только нарушения работы генов-супрессоров опухолевого роста, но, главным образом, изменение нормального функционирования андрогенового рецептора (АР). Причинами резистентности могут быть мутации и амплификации гена АР, гиперактивация АР за счет стимуляции различными факторами роста, лиганд-независимая активация факторами роста, цитокинами и др. Также была зафиксирована повышенная концентрация андрогенов в клетках самой опухоли при кастрационных значениях тестостерона в сыворотке крови. Следовательно, развитие опухоли предстательной железы по-прежнему остается зависимым от андрогенов, что создает предпосылки для продолжения патогенетического для рака простаты лечения - гормональной терапии - даже при развитии кастрационной резистентности. Доказательством может также служить эффективность новых гормональных препаратов, таких как специфический ингибитор биосинтеза андрогенов - абиратерона ацетата и энзалутамид, мишенью которого является андрогенный рецептор. Вследствие

этого, более корректным является именно термин «кастрационно-резистентный», а не «гормоно-независимый» или «гормоно-резистентный» РПЖ, подчеркивающий резистентность именно к кастрационной терапии (1,2).

Согласно рекомендациям Европейской Ассоциации Урологов (EAU Guidelines 2013) диагностировать стадию кастрационной рефрактерности РПЖ можно при наличии следующих критериев: 1) наличие кастрационного уровня тестостерона (<50 нг/мл или 1,7 нмоль/л), 2) двукратное повышение уровня ПСА на 50% выше надира, подтвержденное в трех измерениях с разницей во времени оценки не менее 1 недели, при исходном ПСА > 2 нг/мл, 3) отмена антиандрогенов (флутамида - не менее 4 недель назад, бикалутамида - не менее 6 недель), 4) дальнейший рост ПСА, несмотря на последовательные стандартные модификации гормональной терапии (3).

С 2004 по 2010 годы доцетаксел был первым и единственным цитостатическим препаратом, показавшим увеличение общей выживаемости (ОВ) при метастатическом КРРПЖ (мКРРПЖ) при сравнении с митоксантроном (4,5). На сегодняшний день помимо доцетаксела разработано и внедрено в практику еще пять препаратов с различными механизмами действия, такие как кабазитаксел, абиратерона ацетат, энзалутамид, радий-223 хлорид,

аутовакцина Sipuleucel-T. Исследование эффективности этих препаратов проводилось у пациентов, получавших и не получавших доцетаксел по поводу КРРПЖ. Таким образом, доцетаксел стал промежуточным звеном в лечении, разделяя препараты на те, которые используются до и после химиотерапии доцетакселем. Однако, прямых сравнительных исследований эффективности новых лекарственных препаратов не проводилось, и оптимальная последовательность терапии пока не определена.

Когда начинать лечение мКРРПЖ? Показанием для начала химиотерапии доцетакселем в стандартном 3-недельном режиме является мКРРПЖ при наличии выраженных симптомов заболевания и/или висцеральных метастазов. Другие новые препараты либо также показаны у пациентов с выраженными симптомами, либо еще находятся на этапе исследования. До недавних пор, для пациентов с мКРРПЖ и минимально выраженной симптоматикой эффективных терапевтических агентов, позволяющих достоверно увеличить общую ОВ и время до рентгенологической прогрессии, не существовало. При этом проводимые манипуляции с традиционными препаратами гормональной терапии, к сожалению, приводят лишь к увеличению частоты побочных эффектов терапии. Поэтому вопрос лечения пациентов без симптомов или минимальными симптомами заболевания, у которых

единственным проявлением прогрессирования метастатического РПЖ является рост ПСА на фоне кастрационного уровня тестостерона, особенно актуален.

В этом случае представляется логичным продолжить патогенетическое лечение РПЖ, усилив стандартную андрогенную депривацию гормональными препаратами нового поколения. Ранее таким пациентам приходилось продолжать попытки использования мало эффективных при развитии мКРРПЖ различных комбинаций стандартных гормональных препаратов или, напротив, начинать химиотерапию, расходуя одну из последних лечебных опций в нашем арсенале раньше времени. При этом нельзя не учитывать и позицию самого пациента, который проявляет беспокойство из-за нарастающего уровня маркера и, тем самым, вынуждая врача прибегнуть к химиотерапии.

Эффективной альтернативой стандартным модификациям гормональной терапии на сегодняшний день является новый пероральный гормональный препарат абиратерона ацетат, мишенью которого является ключевой фермент синтеза тестостерона 17-альфа-гидроксисилаза/C17,20-лиаза в яичках, надпочечниках и опухолевых клетках ткани предстательной железы. Благодаря уникальному

механизму действия абиратерона удаётся полностью заблокировать синтез андрогенов во всех источниках, включая внутриопухольевый синтез, и тем самым полностью исключить воздействие андрогенов на специфические рецепторы. В 2013 году абиратерон был одобрен для применения у пациентов с мКРПЖ, не получавших доцетаксел и другую цитостатическую химиотерапию, на основании результатов протокола COU-AA-302. В исследование включались пациенты с минимальными симптомами заболевания, хорошим функциональным статусом, не имеющие висцеральных метастазов (включались столько пациенты с метастазами в кости и мягкие ткани). Испытуемые были рандомизированы в соотношении 1:1 на получавших абиратерона ацетат 1000 мг/сут+преднизолон 10 мг/сут (n=546) и плацебо+преднизолон 10 мг/сут (n=542). Медиана ОВ в группе абиратерона составила 35,5 мес против 30,1 мес в контрольной группе (p=0,0151). Было получено значимое увеличение медианы времени до прогрессирования при терапии абиратероном по сравнению с плацебо, 16,5 мес и 8,3 мес, соответственно. Кроме того, назначение абиратерона сразу же после регистрации кастрационной резистентности метастатического РПЖ позволяет сохранить качество жизни и отсрочить время до применения наркотических анальгетиков и

химиотерапии. Медиана времени до начала химиотерапии составила 26,5 мес в группе абиратерона по сравнению с 16,8 мес в группе плацебо (6). Применение абиратерона сразу после регистрации кастрационной резистентности считается более оправданным у пациентов с длительным ответом на предшествующую гормональную терапию. Так, по данным Loriot et al. (2012) длительность ответа на андрогендепривационную терапию >16 мес является единственным достоверным фактором прогноза эффективности последующих модификаций гормональной терапии (7). Пациенты с низкодифференцированными опухолями также могут быть кандидатами для терапии абиратероном. Согласно результатам анализа трех исследований абиратерона ацетата, доложенным на ASCO (2014), исходная сумма баллов по Глиссону не оказывает влияния на эффективность терапии абиратерона ацетатом (8). Применение абиратерона ацетата также является эффективным и после прогрессии на фоне химиотерапии таксанами, о чем свидетельствуют результаты исследования COU-AA-301, в котором показано преимущество абиратерона по сравнению с преднизолоном в отношении увеличения общей и беспрогрессивной выживаемости (9). Важно отметить, необходимость

продолжения пожизненной кастрационной терапии аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона для поддержания кастрационного статуса, несмотря на развитие кастрационной резистентности и проводимого лечения, как цитотоксическими, так и гормональными препаратами. Данная рекомендация поддерживается EAU, ESMO, AUA и NCCN. В ряде работ говорится также о возможной перекрестной резистентности доцетаксела и абиратерона. Однако, сравнительных исследований последовательного применения данных препаратов не проводилось, а определенное снижение эффективности закономерно для последовательного лечения в виду прогрессирования заболевания. На сегодняшний день доступны данные о препаратах, которые назначались пациентам в исследовании COU-AA-302 после абиратерона. Более половины пациентов после прекращения терапии абиратероном в первой линии получали препараты группы таксанов. Анализ результатов медианы ОВ, времени до рентгенологической прогрессии и времени до назначения химиотерапии позволяет сделать выводы о более оправданном назначении гормональной терапии абиратероном при регистрации кастрационной резистентности по сравнению с назначением химиотерапии доцетакселом в первой линии терапии мКРПЖ у пациентов с наличием

минимальной симптоматики заболелания. Таким образом, в прогрессирующей КРПЖ андроген-зависимые механизмы продолжают играть важную роль, а своевременное установление диагноза КРПЖ позволит продолжить патогенетическое лечение. Раннее назначение абиратерона ацетата в комбинации с преднизолоном сразу же после регистрации кастрационной резистентности достоверно улучшает ОВ и выживаемость без прогрессирования у пациентов с мКРПЖ без висцеральных метастазов и с минимальной выраженностью симптомов заболелания, представляя привлекательную возможность отсрочить начало прогрессирования заболелания и применения химиотерапии. Следует ожидать расширения возможностей применения новых гормональных препаратов и комбинаций терапии на основе абиратерона в первой линии лечения мКРПЖ. Клинические исследования этих препаратов сейчас находятся в активной фазе.

Литература

1. Aschelter AM, Giacinti S, Caporello P, Marchetti P. Genomic and epigenomic alterations in prostate cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2012.
2. Locke J.A., Guns E.S., Lubik A.A. et al. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis

- during progression of castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res*. 2008;68:6407-15.
3. Heidenreich A, Bastian P.J., Bellmunt J. et al. «EAU Guidelines on Prostate Cancer». - *European Association of Urology Guidelines*, 2013. - p. 1-154.
4. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513-20.
5. Tannock IA, de Wit R, Berry W.R. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502-12.
6. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368 (2):138-148.
7. Loriot Y, Massard C., Albiges L. et al. Personalizing treatment in patients with castrate-resistant prostate cancer: A study of predictive factors for secondary endocrine therapies activity. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl 5; abstr 213).
8. Fizazi K., Flaig Th., Ohlmann C. Does Gleason score (GS) predict efficacy of abiraterone acetate (AA) therapy in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)? An analysis of AA phase 3 trials. *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 4; abstr 20).
9. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.

ГЛАВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СОБЫТИЯ В МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ: ФЕВРАЛЬ 2014



Е.Н. Имянитов
Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Применение высоких доз витамина С приобрело огромную популярность в 1970-хх гг., и зачастую рассматривалось как «панacea от всех болезней». Во многом злоупотребление «лечением» аскорбиновой кислотой связано с авторитетом лауреата Нобелевской премии Лайнуса Полинга, который с большим энтузиазмом доказывал существование особых лечебных свойств данного препарата. Некоторые ранние клинические испытания продемонстрировали противоопухольевый эффект ви-

тамина С, однако этот феномен не подтвердился в последующих исследованиях. Существенно, что в 1970-е гг. внутривенный и пероральный пути введения аскорбиновой кислоты рассматривались в качестве сопоставимых лечебных схем; лишь более поздние эксперименты выявили, что фармакокинетика и фармакодинамика витамина С критическим образом зависят от способа приёма препарата. Ma et al., 2014 в серии элегантных экспериментов продемонстрировали, что миллимолярные концентрации аскорбиновой кислоты, достигаемые внутривенным введением препарата, могут способствовать регрессу опухолей в экспериментах на животных. Небольшое клиническое испытание фазы 1/2a на пациентках с карциномами яичника установило, что назначение высоких доз витамина С сопровождается значительным улучшением переносимости комбинации карбоплатина с паклитакселом. Обнаружение мутаций в генах изоцитрат-дегидрогеназы (IDH1 и IDH2) является первым заметным успехом экспериментов по полному секвенированию опухолей [Yan et al., 2009]. Эти генетические нарушения встречаются преимущественно в новообразованиях олигодендроглиального происхождения, а также в некоторых других разновидностях неоплазм.

Cairncross et al., 2014 установили, что мутации IDH имеют выраженное предиктивное значение, а именно ассоциированы с заметной эффективностью химиорadiотерапии. Напротив, у пациентов с нормальным статусом IDH добавление алкилирующих цитостатиков к радиотерапии не сопровождалось увеличением общей продолжительности жизни.

Роль избыточного ультрафиолетового (УФ) излучения в этиопатогенезе меланомы считается несомненным фактом. Большинство исследователей данного процесса уделяют приоритетное внимание мутагенному действию УФ-лучей, которое приводит к накоплению мутаций в онкогенах и антионкогенах с последующим появлением опухолевых клонов. Bald et al., 2014 провели исследование, которое привлекло интерес самого престижного научного журнала – Nature. Они выявили, что УФ не только инициирует образование опухолевых клеток посредством индукции мутаций, но и создаёт благоприятную среду для прогрессии и метастазирования меланомы – этот эффект достигается посредством направленного воздействия на тканевое микроокружение трансформированных клеток. В прошлом месяце мы сообщали об обнаружении нового класса мутаций – генетических событий, инак-

тивирующих функцию отдельных протеин-фосфатаз и приводящих к гиперфосфорилированию сигнальных белков [Lui et al., 2014]. Gunawardana et al., 2014 представили ещё один пример подобного события – они продемонстрировали частую инактивацию фосфатазы PTPN1 в некоторых разновидностях лимфом.

Литература

1. Bald T, Quast T, Landsberg J, Rogava M, Glodde N, Lopez-Ramos D, Kohlmeyer J, Riesenberger S, van den Boorn-Konijnenberg D, Hömig-Hölzel C, Reuten R, Schadow B, Weighardt H, Wenzel D, Helfrich I, Schadendorf D, Bloch W, Bianchi ME, Lugassy C, Barnhill RL, Koch M, Fleischmann BK, Förster I, Kastenmüller W, Kolanus W, Hölzel M, Gaffal E, Tüting T. Ultraviolet-radiation-induced inflammation promotes angiogenesis and metastasis in melanoma. *Nature*. 2014 Mar 6;507(7490):109-13.
2. Cairncross JG, Wang M, Jenkins RB, Shaw EG, Giannini C, Brachman DG, Buckner JC, Fink KL, Souhami L, Laperriere NJ, Huse JT, Mehta MP, Curran WJ Jr. Benefit From Procarbazine, Lomustine, and Vincristine in Oligodendroglioma Tumors Is Associated With Mutation of IDH. *J Clin Oncol*. 2014 (in press).
3. Gunawardana J, Chan FC, Telenius

- A, Woolcock B, Kridel R, Tan KL, Ben-Neriah S, Mottok A, Lim RS, Boyle M, Rogic S, Rimsza LM, Guiter C, Leroy K, Gaulard P, Haioun C, Marra MA, Savage KJ, Connors JM, Shah SP, Gascoyne RD, Steidl C. Recurrent somatic mutations of PTPN1 in primary mediastinal B cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. *Nat Genet*. 2014 (in press).
2. Lui VW, Peyser ND, Ng PK, Hritz J, Zeng Y, Lu Y, Li H, Wang L, Gilbert BR, General JJ, Bahar I, Ju Z, Wang Z, Pendleton KP, Xiao X, Du Y, Vries JK, Hammerman PS, Garraway LA, Mills GB, Johnson DE, Grandis JR. Frequent mutation of receptor protein tyrosine phosphatases provides a mechanism for STAT3 hyperactivation in head and neck cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014 Jan 21;111(3):1114-9.
3. Ma Y, Chapman J, Levine M, Polireddy K, Drisko J, Chen Q. High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy. *Sci Transl Med*. 2014 Feb 5;6(222):222ra18.
4. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, Kos I, Batinic-Haberle I, Jones S, Riggins GJ, Friedman H, Friedman A, Reardon D, Herndon J, Kinzler KW, Velculescu VE, Vogelstein B, Bigner DD. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med*. 2009 Feb 19;360(8):765-73.

**С.А. Тюляндин**

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

Эритропоэтины широко используются для коррекции анемии у больных злокачественными опухолями, получающих химиотерапию. Назначение эритропоэтинов приводит к достоверному повышению гемоглобина и уменьшению потребности в переливании эритроцитов. Одновременно была выдвинута гипотеза, что высокий уровень гемоглобина на фоне введения эритропоэтинов приводит к лучшей оксигенации опухоли и делает ее более чувствительной к проведению химиотерапии. Было организовано несколько рандомизированных исследований, в частности при метастатическом раке молочной железы, в которых больные при проведении химиотерапии получали плацебо или эритропоэтины для поддержания уровня гемоглобина более 10 г/дл. Неожиданно для сторонников этой гипотезы добавление эритропоэтинов привело к увеличению смертности и более короткой продолжительности жизни [1-3]. В связи с этим

НЕГАТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ЭРИТРОПОЭТИНОВ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ МОЖЕТ ОБЪЯСНЕН ИХ АНТИАПОПТИЧЕСКИМ ЭФФЕКТОМ НА СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ.

FDA опубликовало специальный меморандум, в котором рекомендовало назначение эритропоэтинов больным на фоне химиотерапии только для коррекции анемии при его снижении менее 10 г/дл [4]. Вместе с тем причина более высокой смертности при назначении эритропоэтинов не была объяснена. Высокий риск прогрессирования и смертности больных не могли быть следствием развития побочных эффектов, в частности тромбозов. Было предположено, что эритропоэтины способны стимулировать пролиферацию и метастазирование опухолевых клеток, однако для этих теоретических предсказаний отсутствовали сведения о влиянии эритропоэтинов на опухолевую клетку. Обнаружение рецепторов эритропоэтина на мембране опухолевых клеток показывает вероятный механизм влияния эритропоэтинов на физиологические процессы в опухолевой ткани. В последующих экспериментальных работах было показано, что эритропоэтины уменьшают противоопухолевый эффект трастузумаба и снижают эффективность химиотерапии в экспериментальных моделях рака молочной железы *in vitro* и *in vivo* [5,6].

В последние годы получены интересные данные, что немногочисленная популяция клеток рака молочной железы ответственна за опухолевую прогрессию и метастазирование. Эти клетки, названные стволовыми или опухоль-иницирующими клетками, имеют особый фенотип (экспрессия CD44- и одновременно отсутствие экспрессии CD24+, а также высокая экспрессия ALDH, CD49f, DLL1 и дру-

гих), позволяющий их выделение и изучение [7,8]. В работе M.Todaro и соавторов проведено изучение влияния эритропоэтина на стволовые клетки рака молочной железы, ответственные за прогрессирование и метастазирование [9].

Было обнаружено, что стволовые клетки, выделенные из биоптатов опухолей молочной железы человека, содержат на своей мембране рецепторы эритропоэтинов, что подтверждает их потенциальную роль в регуляции пролиферации и жизнеобеспечения. Высокая концентрация рецепторов была характерна для клеток тройного негативного рака, в меньшей степени определялась на мембране стволовых клеток HER2-позитивного и люминального B, и в небольшом количестве на клетках люминального A фенотипа. Культивирование стволовых клеток *in vitro* показало, что добавление эритропоэтина увеличивает их пролиферацию и формирование большего числа колоний. Совместное культивирование стволовых клеток и противоопухолевых препаратов показало, что добавление в культуру эритропоэтина делает стволовые клетки резистентными к химиотерапии. Было показано, что резистентность в противоопухолевым препаратам осуществляется за счет активации Akt и ERK-сигнальных путей.

Культивируемый стволовый клетки человека были пересажены бестимусным мышам, чтобы оценить эффект эритропоэтинов *in vivo*. При достижении размеров пересаженной опухоли 50 мм³ начинали введение доксорубина и 5-фторурацила только или совместно с эритропоэтином. Назначение эри-

тропоэтина невелировало эффект химиотерапии и все мыши погибли одновременно с контролем, в то время как в группе, получавшей химиотерапию отмечено достоверное ингибирование опухолевого роста. Изучение стволовых клеток, подвергнутых лечению комбинацией химиотерапии и эритропоэтина показало уменьшение апоптоза в опухоли за счет высокой концентрации антиапоптотического белка Bcl-xl. Такой же эффект отмечен при лечении метастатического поражения легких комбинацией паклитаксела и эритропоэтина. Таким образом, данная работа демонстрирует один из возможных механизмов, ответственных за увеличение смертности больных раком молочной железы, получающих химиотерапии совместно с эритропоэтинами. Мишенями для эритропоэтинов в этом случае могут быть стволовые клетки. Это не скажется на реализации непосредственного противоопухолевого эффекта, но сохранение жизнеспособности стволовых клеток приводит к увеличению метастазирования и развития прогрессирования, обуславливающих смерть больной.

Литература.

1. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008;299:914-24.
2. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and

mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009;373:1532-42. 5.

3. Ludwig H, Crawford J, Osterborg A, Vansteenkiste J, Henry DH, Fleishman A, et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2009;27:2838-47

4. Continuing reassessment of the risks of erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) administered for the treatment of anemia associated with cancer chemotherapy. In: U.S. Food and Drug Administration ODA, editor; 2007.

5. Liang K, Esteva FJ, Albarracin C, Stemke-Hale K, Lu Y, Bianchini G, et al. Recombinant human erythropoietin antagonizes trastuzumab treatment of breast cancer cells via Jak2-mediated Src activation and PTEN inactivation. *Cancer Cell* 2010;18:423-35.

6. Hedley BD, Chu JE, Ormond DG, Beausoleil MS, Boasie A, Allan AL, et al. Recombinant human erythropoietin in combination with chemotherapy increases breast cancer metastasis in preclinical mouse models. *Clin Cancer Res* 2011;17:6151-62.

7. Badve S, Nakshatri H. Breast-cancer stem cells-beyond semantics. *Lancet Oncol* 2012;13:e43-8.

8. Gong C, Yao H, Liu Q, Chen J, Shi J, Su F, et al. Markers of tumor-initiating cells predict chemoresistance in breast cancer. *PLoS ONE* 2010;5:e15630.

9. Matilde Todaro, Alice Turdo, Monica Bartucci, et al. Erythropoietin activates cell survival pathways in breast cancer stem-like cells to protect them from chemotherapy. *Cancer Res* 2013;73:6393-6400.

ДИНАМИКА ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ SWOG S0500.

Обнаружение циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) в крови больных раком молочной железы является плохим прогностическим признаком. Появление ЦОК у больных раком молочной железы после выполнения радикальной операции сопровождается повышением частоты развития отдаленных метастазов и уменьшением продолжительности жизни. Наличие в 7,5 мл крови 5 и более ЦОК у больных метастатической процессом сочетается с агрессивным течением болезни и меньшей чувствительностью опухоли к проводимой системной терапии. Повышение числа ЦОК на фоне химиотерапии у больных метастатической процессом ассоциировано с короткой продолжительностью жизни и, возможно, может служить маркером резистентности опухоли к проводимому лечению.

Таким образом, проведенные исследование сделали актуальным вопрос о возможности использования динамики количества ЦОК в качестве маркера эффективности проводимой химиотерапии у больных метастатической раком молочной железы. В исследование SWOG S0500 было включено 595 пациенток с метастатическим раком молочной железы. У 276 больных обнаружено низкое содержание ЦОК (менее 5 клеток/7,5 мл крови) и они составили группа А, которая получала 6-8 курсов запланированной химиотерапии первой линии. Высокое содержание ЦОК в крови перед началом терапии были обнаружены у 319 больных, из них повторное определение ЦОК на 21 день (перед вторым курсом химиотерапии) был выполнено у 286. Из них у 163 пациенток отмечалось снижение числа ЦОК и они про-

должали получать 6-8 курсов изначально запланированной химиотерапии (группа В). У 123 больных отмечено повышение количества ЦОК на 21 день по сравнению с исходным, и они были рандомизированы на две группы. Одна (группа С1 - 64 больных) продолжала за планируемую химиотерапию, несмотря на рост ЦОК, а другой (группа С2 - 59 больных) проводили смену режима химиотерапии. Критериями эффективности были медиана времени до прогрессирования и продолжительности жизни.

Оказалось, что больные с низким содержанием ЦОК демонстрируют наилучшие отдаленные результаты, медиана продолжительности жизни составила 35 месяцев для группы А. В группе с высоким содержанием ЦОК и снижением их количества на 21 день (группа В)

продолжительность жизни составила 23 месяца. В группе С, в которой наблюдалось повышением ЦОК на 21 день химиотерапии продолжительность жизни была наихудшей и составила 12 месяцев. Смена режима химиотерапии не привело к достоверному улучшению результатов лечения: медиана времени до прогрессирования в группе С1 и С2 составили 3,5 и 4,6 месяцев и статистически не различались.

Таким образом, авторы сделали вывод, что определение динамики ЦОК на фоне проведения химиотерапии не может сегодня служить основанием для смены режима химиотерапии. Подтверждено, что высокое содержание ЦОК достоверно ухудшает прогноз больным метастатическим раком молочной железы. Эти пациенты нуждаются в разработке более эффективных

методов лечения. Что касается ЦОК, то они остаются потенциальным маркером прогноза и эффективности лечения. Вероятно, важно не сколько количество, а качество ЦОК, которое может быть охарактеризовано с помощью определения фенотипа клеток (содержание рецепторов стероидных гормонов, HER2 статус).

Литература

Smerage J. B., Barlow W.E., Hortobagay G.N. et al. SWOG S0500: a randomized phase III trial to test the strategy of changing therapy versus maintaining therapy for metastatic breast cancer patients who have elevated circulating tumor cell (CTC) levels at first follow-up assessment. San Antonio breast cancer symposium 2013, abstract S5-07.

КОНСУЛЬТАТИВНЫЙ ЦЕНТР ПО БИОТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ



Л.В. Демидов, профессор, д.м.н., руководитель отделения биотерапии опухолей ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН (в центре)

Г.Ю. Харкевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения биотерапии опухолей (слева)

И.В. Самойленко, к.м.н., старший научный сотрудник отделения биотерапии опухолей (справа)

21 февраля 2014 года в ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН (ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН) состоялась научная конференция, посвященная практическому применению препарата ипилимумаб в рамках программы расширенного доступа в России. Отделение биотерапии опухолей под руководством профессора Л.В. Демидова, которое в 2013 году отметило свой десятилетний юбилей, стало пионером в области применения ипилимумаба в рамках этой программы, и к настоящему времени лечение получили более 80 пациентов диссеминированной меланомой.

Учитывая большой опыт применения ипилимумаба в отделении биотерапии, было принято решение использовать накопленные знания в качестве консультативного центра по биотерапии опухолей при поддержке фармацевтической компании «Бристол-Майерс Сквибб». Необходимость в создании подоб-

ного консультативного центра назрела с появлением лекарственных препаратов нового поколения, влияющих на формирование противоопухолевого иммунного ответа, а также клеточных технологий нового поколения.

В отделении биотерапии опухолей с момента создания активно ведется работа по изучению различных противоопухолевых клеточных технологий: лимфокин-активированные киллеры, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, цельноклеточные вакцины, вакцины на основе аутологичных дендритных клеток – вот неполный список инновационных биотерапевтических подходов, которые изучались и изучаются в отделении.

Наиболее яркие результаты были продемонстрированы сотрудниками отделения при использовании лимфокин-активированных киллеров и цитокинов отечественного производства для лечения опухолевых серозитов (плевритов, перикардитов, асцитов) при опухолях

различных локализаций: частота объективного ответа на лечение (исчезновение серозита без облитерации полости) может достигать 95%.

Впечатляющие результаты были также получены у больных меланомой кожи, которые получали аутологичную дендритноклеточную вакцину в адъювантном режиме (более 80 пациентов, снижение риска прогрессирования в группе иммунотерапии по сравнению с наблюдением превысило 50%) и в комбинированном режиме с химиотерапией у больных с метастатической меланомой (более 100 пациентов, снижение риска прогрессирования превысило 65% для больных, получавших иммунотерапию).

В планах отделения осваивать новейшие и высокотехнологичные подходы персонализированной биотерапии злокачественных опухолей: речь идет о TIL - адоптивной иммунотерапии, а также о применении CAR-технологии для получения устойчивого клона лимфоцитов с экспрессией специфического T-клеточного рецептора.

Во вступительном слове профессор Л.В. Демидов отметил, что, несмотря на неоспоримые достижения методов хирургии, лучевой и химиотерапии опухолей, актуальной остается проблема элиминации опухолевых клеток, достижения длительного контроля над опухолями, мало чувствительными к цитостатическим препаратам.

Иммунотерапевтические препараты нового поколения представляют собой моноклональные антитела, блокирующие или активирующие сигнальные молекулы на лимфоцитах, тем самым направляя иммунную реакцию по пути элиминации опухолевых клеток и позволяют преодолеть иммунологическую толерантность.

Новые лекарственные препараты, воздействующие на сигнальные молекулы лимфоцитов – CTLA4 (ипилимумаб, тремелимуаб), PD1 (ниволумаб, ламбролизумаб и т.д.) демонстрируют яркие результаты, коренным образом изменившие наши представления о возможностях биотерапевтических подходов в онкологии.

Особый механизм действия препаратов, не встречающийся у других противоопухолевых средств, определяет некоторые особенности применения данных лекарств. Так, например, следует учитывать, что эффект от блокирования CTLA4 часто не развивается в сроки, привычные для оценки эффекта цитостатических лекарств, а может наблюдаться гораздо позднее. Еще

одной важной особенностью таких препаратов является принципиально иной спектр побочных эффектов, которые в своем патогенезе также имеют иммунологический механизм, что обуславливает соответствующие особые подходы к их предупреждению, выявлению и лечению.

Очевидно, что опыт работы с такими препаратами и четко отлаженная кооперация со специалистами в смежных областях медицины являются ключом к безопасному применению таких инновационных препаратов.

Этот опыт был накоплен в отделении биотерапии опухолей за несколько лет участия в различных программах международного сотрудничества в области иммунотерапии опухолей, в которых изучали препараты, блокирующие CTLA-4.

Целью создания консультативного центра является координационная и консультативная помощь практикующим врачам в применении новых методов иммуноонкологии для лечения злокачественных новообразований.

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН является ведущим учреждением страны, оказывающим высокоспециализированную медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями. Консультативный центр на

базе отделения биотерапии опухолей РОНЦ им. Н.Н.Блохина обеспечивает возможность привлечения квалифицированных специалистов широкого профиля для сотрудничества в области иммуноонкологии.

Инициативу открытия консультативного центра поддержала компания «Бристол-Майерс Сквибб», производитель нового эффективного и наиболее изученного на настоящий момент препарата из этой серии – моноклонального антитела против сигнальной молекулы лимфоцитов CTLA4. Препарат получил название ипилимумаб и уже зарегистрирован в большинстве стран Европейского союза и США под названием «Yervoy». «Бристол-Майерс Сквибб» предполагает сотрудничество с Центром в плане образовательных программ по иммуноонкологии.

Перспективы работы открывшегося консультативного центра не исчерпываются лишь упомянутыми сферами деятельности, впереди широкие возможности для обеспечения эффективной помощи онкологическим больным. Иммуноонкология – интенсивно развивающаяся область терапии рака, в основе которой лежат принципы и методы, разрабатываемые с учетом передовых достижений науки и технологий.

На правах рекламы

Летний цикл мероприятий RUSSCO

Сочи, гостиница Mercure

1-3
июля
2014

Школа для онкологов-химиотерапевтов «Диагностика и лечение рака предстательной железы»

4
июля
2014

Конференция «Опухоли головного мозга»

4-6
июля
2014

Конференция «Лучшее по материалам международных конференций и симпозиумов 2014: «Запад-Восток»

Газета Общества онкологов-химиотерапевтов

Издается 1 раз в месяц. Выпуск 3.2014 – тираж 2000 экз. Заказ 3500.

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

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов необходимо получить разрешение редакции.

TIL (tumor infiltrating lymphocytes) – опухоль-инфильтрирующие лимфоциты

Ипилимумаб - первый препарат иммуноонкологического направления компании «Бристол-Майерс Сквибб», зарегистрированный в 2011 году для лечения метастатической меланомы в США и странах Европы. Регистрация Ипилимумаба в России открывает новые возможности в терапии пациентов с метастатической меланомой и в нашей стране