



RUSSCO

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Официальная газета общества | Выпуск 4-5 • 2016

ВАЖНАЯ НОВОСТЬ

20 АПРЕЛЯ 2016 СТАРТОВАЛА ПРОГРАММА RUSSCO ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ BRCA1 И BRCA2 У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Программа «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения» расширяется за счет включения тестирования на наличие мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у пациенток с диагнозом рак яичников.

Тестирование мутаций в генах BRCA1/2 проводится у пациенток с рецидивом рака яичников, который

развился через 6 месяцев и более от последнего введения препарата платины.

Требования к гистологическому материалу для отправки:

- Для исследования предоставляются парафиновые блоки, содержащие опухолевую ткань, стекла-отпечатки к ним и парафиновые блоки с нормальной тканью (при наличии блоков с нормальной тканью).

- Оптимальное содержание опухолевых клеток в образце – 50-70% (минимальное – 20%).

- Время забора биологического материала не имеет значения: материал, взятый при биопсии на этапе диагностики, операционный материал, а также ткань, полученная из рецидива опухоли, полностью пригодны для анализа. Допустимо запрашивать из патоморфологического архива препараты, изготовленные несколько лет назад.

- В качестве источника опухолевой ткани может использоваться как первичная опухоль, так и метастатические очаги.

- Для анализа на наличие мутаций достаточно предоставлять 1 образец опухолевого материала (блок + окрашенный срез из этого блока). Для уточнения наследственного характера мутации используется анализ ДНК из парафинового блока с нормальной тканью.

Порядок отправки материала для определения мутации генов BRCA1 и BRCA2:

Российское общество клинической онкологии и компания UNIM, специализирующаяся на морфологической диагностике онкологических заболеваний, представляют вашему вниманию совместную акцию «Месяц морфологической поддержки RUSSCO – UNIM».

С 1 июня по 1 июля 2016 года RUSSCO и компания UNIM предлагают каждому онкологу, члену RUSSCO, из любого региона России получить быстрое, качественное и точное патоморфологическое исследование по одному спорному клиническому случаю из своей практики.

В исследование входит:

- доставка биологического материала в обе стороны, пробоподготовка

- Заполнение анкеты и регистрация заявки на сайте программы www.cancergenome.ru

- Отправка материала, тест на мутации, доставка ответа осуществляются бесплатно.

- В рамках программы создана Единая электронная информационная база по лабораторной диагностике онкологических больных.

Зарегистрированные специалисты смогут:

- Получить логистическую информацию по отправке блока.

- Осуществлять контроль по факту приема биоматериала в лабораторию.

- Получить информацию о проведении анализа.

- Получить результат анализа в электронном виде в день проведения.

Подробную информацию представлена на главной странице сайта www.cancergenome.ru

СОВМЕСТНАЯ АКЦИЯ RUSSCO – UNIM: «МЕСЯЦ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ»

и оцифровка препаратов - создание случая в системе Digital Pathology®, где консилиум патоморфологов, специализирующихся по данному виду злокачественного новообразования, выскажет свое мнение

- изготовление новых гистологических препаратов в случае необходимости, а также проведение иммуногистохимического исследования

Диагностика проводится с использованием программного обеспечения Digital Pathology®

Для участия в программе или уточнения информации достаточно отправить запрос по электронной почте: info@unim.su или связаться по бесплатному телефону:

8-800-333-05-34

СИМПОЗИУМ- НАВИГАТОР RUSSCO НА КОНГРЕССЕ ASCO. КОНФЕРЕНЦИЯ «ЗАПАД» НА БЕРЕГУ БАЛТИЙСКОГО МОРЯ ПО МАТЕРИАЛАМ ЛУЧШИХ МЕЖДУНАРОДНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ 2016 ГОДА.

Российское общество клинической онкологии в четвертый раз будет проводить мероприятие в рамках конгресса ASCO в Чикаго. По единогласному мнению участников прошлых симпозиумов оптимальным форматом является симпозиум-навигатор: «Какие сессии нужно посетить на конгрессе ASCO?». Это помогает участникам сориентироваться в обширной программе конгресса и выбрать самые интересные сессии. Российское общество клинической онкологии приняло решение повторить формат такого симпозиума в 2016 году.

Симпозиум пройдет 3 июня 2016 года (начало в 17:00) в гостинице Radisson Blu Aqua Hotel Chicago (Чикаго). ASCO официально внесло симпозиум во внутреннюю программу, ассоциированную с конгрессом. По окончании симпозиума состоится дружеский ужин.

С результатами последних исследований, представленных на ASCO и на других лучших мероприятиях 2016 года, можно будет ознакомиться в Светлогорске (Калининградская область, 1-2 июля 2016) на конференции RUSSCO "Запад". В течение двух дней ведущие онкологи расскажут о главных событиях года. Молодым онкологам, находящимся в процессе обучения, на конкурсной основе выделяется грант на поездку.

ЕЖЕГОДНЫЙ СИМПОЗИУМ RUSSCO НА КОНГРЕССЕ ASCO

ЧИКАГО
3 июня 2016
Начало: 17:00

Место проведения: Radisson Blu Aqua Hotel Chicago

Адрес: 221 N Columbus Dr, Chicago

Бесплатный автобус из конгресс-центра McCormick: номер маршрута будет уточнен.

По единогласному мнению участников прошлых симпозиумов RUSSCO в рамках конгресса ASCO оптимальным форматом является симпозиум-навигатор: «Какие сессии нужно посетить на конгрессе ASCO?». Это помогает участникам сориентироваться в обширной программе мероприятия и выбрать самые интересные симпозиумы и сессии.

Российское общество клинической онкологии приняло решение повторить формат такого симпозиума в 2016 году.

Симпозиум-навигатор состоится в рамках ежегодного конгресса ASCO 3 июня 2016 года (начало в 17:00) в гостинице Radisson Blu Aqua Hotel Chicago (Чикаго). Вход свободный.

По окончании состоится дружеский ужин.

Бесплатный автобус из конгресс-центра McCormick: маршрут 11



ОДОБРЕНО FDA



FDA ОДОБРИЛО КАБОЗАНТИНИБ В КАЧЕСТВЕ ВТОРОЙ И ПОСЛЕДУЮЩИХ ЛИНИЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПОЧКИ

25 апреля 2016 г. Управлением по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) был одобрен препарат Кабозантиниб для лечения больных метастатическим раком почки, получавших терапию антиангиогенными препаратами. Кабозантиниб (Cabozantinib), также известный как Cabometyx, – препарат американской компании Exelixis, Inc. Кабозантиниб является блокатором MET/VEGFR/AXL и был ранее одобрен в лечении больных метастатическим медул-

лярным раком щитовидной железы. Настоящее одобрение FDA основано на результатах рандомизированного исследования 3 фазы METEOR, в котором приняли участие больные метастатическим раком почки с прогрессированием заболевания на одной или нескольких линиях предшествующей терапии ингибиторами VEGFR. Пациенты были рандомизированы в две группы, одна из которых (n=330) получала кабозантиниб (60 мг × 1 р/д), а вто-

рая (n=328) – эверолимус (10 мг × 1 р/д). Основным критерием эффективности была оценка выживаемости без прогрессирования (ВБП). Помимо этого проводили оценку общей выживаемости (ОВ) и частоты объективного ответа на терапию. По результатам данного исследования медиана ВБП в группе больных, получавших кабозантиниб, составила 7,4 мес. по сравнению с 3,8 мес. в контрольной группе (HR 0,58, 95% CI: [0,45-0,74]; p<0,0001). Медиана ОВ была также выше в

группе больных, получавших исследуемый препарат (21,4 и 16,5 мес. соответственно; HR 0,66, 95% CI: [0,53-0,83]; p=0,0003). Частота объективного ответа составила 17% (95% CI: [13-22]) и 3% (95% CI: [2-6]) соответственно. Среди нежелательных явлений в группе больных, получавших кабозантиниб, чаще всего встречались диарея, усталость, «ладонно-подошвенный» синдром, артериальная гипертензия, рвота, снижение веса и задержка стула. У 60% больных, получивших кабо-

зантиниб, было выполнено не менее 1 редукции дозы препарата. У 40% пациентов были выявлены серьезные нежелательные явления, среди которых чаще всего встречались боль в брюшной полости, плеврит, диарея и тошнота. Полученные результаты явились основанием для одобрения FDA кабозантиниба в дозе 60 мг перорально 1 раз в день в терапии больных данной патологией.

Источник: website FDA

FDA ОДОБРИЛО ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕТОД СКРИНИНГА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Управлением по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) был одобрен первый тест для скрининга колоректального рака, проводимый на основе забранной у пациента сыворотки крови. Данный тест – Epi proColon – был разработан немецкой компанией EpiGenomics AG, специализирующейся на создании систем молекулярной диагностики онкологических заболеваний. В настоящее время он уже доступен в Европе, Китае и ряде других стран. Тест основан на определении в крови метилированной ДНК гена септина 9 (Sept9), ассоциированной с возникновением колоректального рака. Он является одним из методов скрининга тех пациентов, кто отказался от таких методов обследования, как колоноскопия или анализ кала на скрытую кровь. Epi proColon тест был представлен на одобрение еще в 2014 г., но на тот момент ряд экспертов не были убеждены в его эффективности и необходимости применения. При оценке безопасности его использования 9 членов экспертного совета проголосовали «за» и 1 воздержался. При оценке его эффективности 5 членов экспертного совета проголосовали «за» и 6 – «против». В том же 2014 г. на вопрос, преобладают ли преимущества использования Epi proColon теста над риском его применения, 5 членов совета ответили положительно, 4 – отрицательно и 1 воздержал-

ся. Несколько членов экспертного совета возразили по поводу необходимости использовать тест как метод скрининга колоректального рака. Основанием для их возражения было то, что такой эффективный метод скрининга как иммунохимический тест кала на скрытую кровь явно превосходит Epi proColon тест. При проведении настоящего одобрения было подчеркнуто, что Epi proColon тест не является конкурентом таких методов скрининга колоректального рака, как колоноскопия или анализ кала на скрытую кровь, а будет альтернативой для тех пациентов, кто по каким-то причинам отказался проходить вышеперечисленные обследования. Тест можно выполнить в любой день. Для его проведения не требуется соблюдать диету или делать перерыв в приеме лекарственных препаратов. Анализ образцов крови можно выполнить в любой локальной или региональной диагностической лаборатории. Одобрение FDA основано на положительных результатах трех клинических исследований, где применение Epi proColon теста характеризовалось высокой диагностической эффективностью. После полученного одобрения компания планирует инициировать исследование, целью которого будет оценка долгосрочной эффективности теста.

Источник: Website FDA.



СВЕТЛОГОРСК

Калининградская область
побережье Балтийского моря
гостиница «Русь»

1-2
ИЮЛЯ
2016



КОНФЕРЕНЦИЯ «ЗАПАД»

ЛУЧШЕЕ ПО МАТЕРИАЛАМ МЕЖДУНАРОДНЫХ СИМПОЗИУМОВ И КОНГРЕССОВ 2016

Организатор:
Российское общество клинической онкологии (RUSSCO)
Регистрация на сайте www.rosoncoweb.ru

ВАКЦИНАЦИЯ К ВИРУСУ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА КАК ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД ПРОФИЛАКТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ



Тюляндин Сергей Алексеевич
ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», Москва

Профилактика злокачественных опухолей – одно из важнейших и эффективных направлений борьбы с этой болезнью. Понимание этиологических факторов заболевания помогает разработать профилактические мероприятия, направленные на снижение риска заболевания. Известно, что как минимум 10% всех злокачественных опухолей являются следствием вирусной инфекции, что составляет примерно 1,4 млн. новых случаев заболевания по всему миру ежегодно. Примерно половина пациентов из этих заболевших погибнут в результате прогрессии. Наиболее частым возбудителями вирусной инфекции, ассоциированной с развитием злокачественной опухоли, являются

вирус папилломы человека (HPV), вирус гепатита В (HBV) и С (HCV) и вирус Эпштейн-Барра (EBV), которые ответственны за 600 000, 380 000, 220 000 и 110 000 новых случаев заболевания в год соответственно.

Одним из эффективных методов борьбы с вирусной инфекцией является вакцинопрофилактика. Если для HCV и EBV вакцины находятся в стадии разработки, то для HBV и HPV уже существуют вакцины, доказавшие свою клиническую эффективность. Так, начиная с 70-х годов проводится широкая вакцинация населения Тайваня и Южной Кореи, в которых отмечалась высокая инфицированность HBV, заболеваемость гепатитом и гепатоцеллюлярным раком. Вакцинация привела к драматическому сокращению числа инфицированных, снижению заболеваемости гепатитом и снижению смертности от гепатоцеллюлярного рака. В России отмечается существенное увеличение числа инфицированных HBV, рост заболеваемости гепатитом С и гепатоцеллюлярным раком. Понимание опасности HBV послужило основанием для вакцинопрофилактики всех новорожденных, а также всех лиц с повышенным риском инфицирования, включая работников здравоохранения. Можно надеяться, что и в России данные меры со временем приведут к снижению инфицированности, заболеваемости гепатитом В и гепатоцеллюлярным раком.

Для HPV существует бивалентная (к вирусам 16 и 18 типов – Церварикс) и четырехвалентная (к вирусам 6, 11, 16 и 18 типов – Гардасил) вакцины. Проведенные исследования позволили рекомендовать данные вакцины для профилактики инфицирования HPV девочек и молодых женщин в возрасте 9-26 лет, вакцина Гардасил

рекомендуется также мальчикам в возрасте 9-17 лет. Также вакцина Гардасил рекомендуется бисексуальным и гомосексуальным мужчинам в возрасте 26 лет и старше для профилактики HPV-ассоциированного рака анального кольца. Данные вакцины зарегистрированы в большинстве стран мира и в 180 странах являются обязательными. Начиная с 1982 года более одного миллиарда человек во всем мире были вакцинированы к вирусу HPV. В США вакцинация HPV является рекомендательной, но не обязательной. Данные статистики показывают, что только 36% девочек и 14% мальчиков закончили трехступенчатую процедуру профилактики. Это контрастирует с результатами вакцинации в таких странах, как Австралия, Великобритания, Новая Зеландия. Там вакцинация является обязательной и проводится в школах, что позволило вакцинировать 90-92% школьников. Поэтому ASCO в своем специальном заявлении по этому поводу бьет тревогу, предлагает сделать вакцинацию к HPV обязательной и проводить ее на базе школьных учреждений. ASCO призывает всех онкологов проводить работу по информированию населения об опасностях вирусной инфекции и всячески популяризировать профилактическую вакцинацию.

К сожалению, Россия не включила данные вакцины в Национальный календарь обязательных прививок по неизвестным нам причинам. Вероятно, как всегда, недостаток бюджета на здравоохранение не позволяет сделать вакцинацию к HPV обязательной. Известно, что HPV ответствен за возникновение не только рака шейки матки. К HPV-ассоциированным ракам относятся также рак ротоглотки, рак анального кольца, рак влагалища и половых губ, рак полового члена.

Результаты клинических исследований вакцинации и опыт других стран, где вакцинация является обязательной, свидетельствуют, что при вакцинации не менее 50% девочек и молодых женщин отмечается снижение инфицированности HPV 16 и 18 типов на 68%. Исходя из этой цифры можно посчитать, на сколько новых случаев сократится заболеваемость злокачественными опухолями с помощью вакцинации ежегодно. Показатели заболеваемости и смертности в России известны только для рака шейки матки и рака полости рта и глотки. В 2013 году зарегистрировано 15 427 новых случаев рака шейки матки и 12 884 случая рака ротоглотки. Отсюда следует, что при вакцинации 50% и более школьников обеих полов мы можем рассчитывать на ежегодное снижение заболеваемости от этих двух опухолей с 28 111 новых случаев до 8 996 (минус 19 115 новых случаев). Известно, что как минимум половина заболевших погибнет от прогрессирования опухолевого процесса. Следовательно, вакцинация способна предотвратить примерно 10 000 смертей, что при сохраняющихся тенденциях заболеваемости означает снижение смертности от злокачественных опухолей на 3,4% ежегодно. И это без учета более редких HPV-ассоциированных раков. Если подсчитать, сколько сэкономил бы бюджет за счет отказа от лечения и предотвращения преждевременной смерти спасенных больных, то это многократно превысит расходы на вакцинацию. Это приведет к многократному снижению расходов на лечение предопухолевых заболеваний, обусловленных HPV. Кто-то скажет, что снижение смертности на 3,4% не стоит тех усилий и затрат на реализацию столь трудной задачи. Однако будет уместно вспомнить, что про-

грамма модернизации онкологических учреждений, реализованная в 2009-2014 гг. и стоившая около 50 млрд. руб., не оказала существенного влияния на показатели смертности. Это не значит, что ее не надо было проводить. Это лишь означает, что каждый шаг по снижению смертности от онкологических заболеваний будет стоить нам дорого, и дешевых путей нет и, вероятно, не будет. Все это заставляет нас, онкологов, занять более активную позицию по популяризации вакцинопрофилактики HPV, всемерно содействовать широкой вакцинации школьников и лиц высокого риска вирусносительства. Необходимо объединить наши усилия с профессиональными сообществами гинекологов, педиатров, инфекционистов по созданию совместной обязательной национальной программы вакцинации к HPV, которую следует предложить Минздраву и правительству. Одновременно мы должны информировать общество об угрозе вирусной инфекции, в частности HPV, и наличии эффективного способа ее профилактики. Ассоциация онкологов России должна, наконец, взяться за работу по созданию новой программы противораковой борьбы. Россия – одна из немногих стран мира, которая не имеет данной программы. Вакцинация к HPV должна быть одной из важнейших составляющих этой программы действия.

Литература:

Bailey HH, Chuang LT, DuPont NC, et al. American Society of Clinical Oncology statement: human papillomavirus vaccination for cancer prevention. *J. Clin. Oncol.* 2016, published ahead of print on April 11.

МЕТФОРМИН СПОСОБЕН ПРЕДУПРЕЖДАТЬ РАЗВИТИЕ ПОЛИПОЗА ТОЛСТОЙ КИШКИ

Колоректальный рак – одна из наиболее часто диагностируемых опухолей. Известно, что предшествующий полипоз толстой кишки является фактором, повышающим риск развития рака. Не все полипы и аденомы перерождаются в злокачественные опухоли, но большинство случаев колоректального рака возникло из предшествующей аденомы на фоне полипоза толстой кишки. Эндоскопическое удаление полипов приводит к уменьшению заболеваемости раком толстой кишки. Поэтому такой важной представляется профилактика возникновения полипов и последующего рака. Проведены многочисленные исследования по использованию различных агентов для профилактики полипоза и рака толстой кишки, включая нестероидные противовоспалительные препараты (аспирин) и COX-2 ингибиторы. Последние показали свою способность уменьшать частоту возникновения рака толстой кишки, но их прием сочетался с высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений.

Метформин – препарат, используемый для лечения сахарного диабета. Метформин уменьшает содержание глюкозы в крови за счет подавления ее образования в печени и повышения потребления мышечной тканью. Поскольку он не стимулирует продукцию инсулина, прием метформина не сопровождается гипогликемическими состояниями. В эпидемиологических исследованиях было показано, что больные сахарным диабетом 2 типа, принимающие метформин, демонстрируют меньшую частоту развития колоректального рака по сравнению с общей популяцией. Поскольку диабет является одним из факторов риска возникновения рака, остается неясным, за счет чего реализуется превентивный эффект метформина: за счет успешного лечения диабета или за счет прямого действия препарата на клетки эпителия толстой кишки. В связи с этим огромный интерес вызывает исследование по оценке способности приема метформина снижать частоту образования полипов в толстой кишке, проведен-

ное в Японии. Это было многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое исследование, в котором пациенты без наличия диабета и с наличием удаленных полипов или аденом толстой кишки рандомизировались в группу плацебо или группу метформина. Пациенты последней группы получали препарат в дозе 250 мг (1 таблетка) ежедневно в течение года. На момент включения в исследование участники не должны были иметь полипы или аденомы. Через год выполнялась колоноскопия с оценкой частоты полипов и аденом и их последующим удалением. Основным критерием эффективности было наличие и число вновь образованных полипов и аденом в группе плацебо и метформина после одного года наблюдения. Вторичными критериями были частота побочных эффектов, концентрация глюкозы и инсулина в крови после утреннего приема пищи, масса тела и индекс массы тела. Статистическая гипотеза строилась на предположении, что прием метфор-

мина снизит частоту вновь образованных полипов и аденом на 40%, для чего предполагалось включить по 75 пациентов в каждую группу. За период 2011-2014 гг. в исследование был включен 151 пациент: в группу метформина – 79 и в группу плацебо – 72. Колоноскопия через один год после включения была проведена у 71 и 62 пациентов соответственно. В группе метформина вновь образованные гиперпластические полипы и аденомы диагностированы у 27 (38%) пациентов, а в группе плацебо – у 32 (51,5%), что соответствует снижению риска на 40% (HR=0,60 p=0,016). При эндоскопии через 1 год было обнаружено 110 полипов: 96 аденом и 14 гиперпластических полипов. В группе метформина было 44 полипа (37 аденом и 7 гиперпластических полипов), в группе плацебо – 66 полипов (59 аденом и 7 гиперпластических полипов). Локализация и гистологическое строение полипов были одинаковыми в обеих группах. Исследователи не выявили ни одного случая рака толстой кишки. Побочные эффекты

были отмечены у 15 (11%) пациентов, включая боли в брюшной полости, диарею, кожную сыпь, запоры. Все побочные эффекты имели 1 степень выраженности. Один пациент, получавший плацебо, прекратил прием досрочно в связи с диареей. Таким образом, это первое исследование, продемонстрировавшее способность метформина предотвращать развитие полипов толстой кишки у пациентов без наличия диабета. Возможно, период наблюдения в один год является слишком коротким для определения истинного превентивного эффекта метформина. Небольшое число больных требует проведения более масштабного проспективного исследования, без которого рекомендовать метформин пациентам с наличием полипоза толстой кишки было бы опрометчиво.

Литература:

Higurashi T, Hosono K, Takahashi H, et al. Metformin for chemoprevention of methronous colorectal adenoma or polyps in post-polypectomy patients without diabetes: a multicenter double-blind, placebo-controlled, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016, 17: 475-83.

Продолжение на стр. 11

ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 1 ФАЗЫ, НАПРАВЛЕННЫХ НА ИЗУЧЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

В 2013 г. журнал Science назвал иммунотерапию злокачественных новообразований «прорывом года». Подобное лестное определение было основано на многообещающих результатах исследования 3 фазы с ипилимумабом (Ервой, Bristol-Myers Squibb), рекомбинантным человеческим моноклональным антителом (МоА), действующим против цитотоксического антигена CTLA-4, и исследований 1 фазы с МоА к рецептору запрограммированной гибели клеток (PD-1) и его лиганду (PD-L1) [1-6]. Спустя всего лишь два года достижения в иммунотерапии опухолей не вызвали ни у кого сомнений. Прогресс был достигнут не только в лечении метастатической меланомы (мМ), где впервые были использованы анти-CTLA-4 антитела, но и в лечении более 15 видов солидных опухолей, где с успехом изучались анти-PD-1/PD-L1 антитела [7]. Более того, если по предварительным результатам по изучению анти-PD1 антител в исследованиях 1 фазы было выявлено лишь достижение значимого противоопухолевого ответа, то в исследованиях 3 фазы, проведенных у больных мМ и немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), было показано, что новые препараты влияют на увеличение показателя общей выживаемости [8-11]. Признанием полученных результатов является одобрение Управлением по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) ниволумаба (Опдиво, Bristol-Myers Squibb) в лечении мМ, метастатического плоскоклеточного и неплоскоклеточного НМРЛ (декабрь 2014 г., март 2015 г., октябрь 2015 г. соответственно). За ниволумабом последовало одобрение пембролизумаба (Кейтруда, Merck Sharp & Dohme) в лечении мМ (сентябрь 2014 г.), а также в терапии метастатического PD-L1 позитивного НМРЛ (сентябрь 2015 г.). После того как данные МоА зарекомендовали себя в монотерапии, они стали активно изучаться в комбинациях друг с другом [12-14]. Следствием полученных положительных результатов является увеличивающееся с каждым днем число МоА, действующих на иммунные контрольные точки [15]. Как бы то ни было, опыт применения анти-CTLA-4 и анти-PD-1/PD-L1 антител внес определенные изменения в концепцию проведения клинических исследований 1 фазы с их участием. Знание подобных особенностей необходимо для успешного изучения следующего поколения подобных антител.

Появление МоА, нацеленных на контрольные молекулы, является вторым значимым событием в онкологии за последние 15 лет. Первым по праву считается появление таргетных препаратов, действующих селективно на определенные мишени молекулярных путей, вовлеченные в процессы поддержания опухолевого роста. Их изучение коренным образом изменило принципы проведения

клинических исследований 1 фазы, когда исследователям пришлось уйти от существовавшего на тот момент традиционного подхода (1 препарат подходит всем пациентам с данной патологией) и начать проводить лечение с учетом молекулярных особенностей опухоли каждого отдельно взятого больного. Подобный подход позволил успешно изучить ряд новых препаратов, включая олапариб, кризотиниб и церитиниб [16-19]. Появление ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ) явилось в определенной степени вызовом для врачей, занимающихся проведением клинических исследований 1 фазы. Помимо того, что нужно было кардинальным образом изменить ставшие уже традиционными подходы к изучению лекарственных средств, их нужно было приспособить к принципиально новому классу препаратов. Смешно сказать, но появление ИИКТ заставило ряд онкологов открыть книги по иммунологии. По своей сути, новый класс препаратов представляет собой ту же самую таргетную терапию, но направленную против цитотоксических антигенов, находящихся на поверхности клеток иммунной системы или опухолевых клеток. Ответ на лечение, так же как и его продолжительность, свидетельствует о том, что подход к терапии больных данными препаратами должен сконцентрироваться на возможном развитии резистентности к ним. Одним из вариантов ее преодоления является комбинация ИИКТ с другими классами препаратов [13], которая в то же время может оказаться чрезвычайно токсичной. В связи с этим одной из причин разработки новых подходов к изучению данных препаратов является создание эффективных и малотоксичных режимов на их основе. Безусловно, подобный подход должен включать в себя рекомендации по выбору оптимальной дозы, режима и способа введения препарата, а также должен проводиться с учетом особенностей опухоли больных, иных критериев оценки эффективности проводимого лечения, так же как и выбора оптимального дизайна исследования.

Обобщая все выше изложенное, нужно сказать о том, что впечатляющие результаты, которые демонстрирует новый класс препаратов, с одной стороны, диктуют необходимость внести изменения в дизайн и концепцию проведения клинических исследований 1 фазы, а с другой, подобные «вынужденные приспособления» позволят оптимизировать проведение исследований с данными препаратами, что в конечном итоге будет способствовать скорейшему их изучению и внедрению в клиническую практику.

Особенность 1: профиль безопасности и определение максимальной переносимой дозы препарата

Основной целью проведения кли-

Таблица 1. Корреляция дозы ингибиторов иммунных контрольных точек с частотой объективного ответа.

Ингибитор иммунных контрольных точек	Доза	ЧОО (%)	Ссылка
Анти-CTLA-4			
Ипилимумаб	0,3 мг/кг каждые 3 нед., 4 курса	0	Wolchok et al. [36]
	3 мг/кг каждые 3 нед., 4 курса	11	Robert et al. [10]
	10 мг/кг каждые 3 нед., 4 курса; затем каждые 12 нед. в комбинации с дакарбазином	15,2	Robert et al. [2]
Тремелимуаб	15 мг/кг каждые 90 дней	10,7	Ribas et al. [37]
Анти-PD-1			
Пембролизумаб	2 мг/кг каждые 3 нед.	26	Robert et al. [38]
	10 мг/кг каждые 3 нед.	26	
	10 мг/кг каждые 2 нед.	33,7	Robert et al. [10]
	10 мг/кг каждые 3 нед.	32,9	
Ниволумаб	0,1 мг/кг каждые 2 нед.	35,3	Topalian et al. [39]
	0,3 мг/кг каждые 2 нед.	27,8	
	1 мг/кг каждые 2 нед.	31,4	
	3 мг/кг каждые 2 нед.	41,2	
	10 мг/кг каждые 2 нед.	20	
	2 мг/кг каждые 3 нед.	40	Robert et al. [8]

нических исследований 1 фазы традиционно являлось определение профиля безопасности препарата, его переносимости и рекомендуемой дозы для проведения исследования 2 фазы. Методом достижения данной цели обычно являлась эскалация дозы исследуемого препарата. При этом предполагали, что существует линейная или прямо пропорциональная зависимость между дозой препарата, его эффективностью и токсичностью. Появление ИИКТ изменило данный подход к изучению новых препаратов. В первую очередь, это связано с невозможностью определения максимально переносимой дозы (МПД) препарата, а во-вторых – с существованием большого разнообразия доз препаратов и режимов их введения, которые были ранее исследованы.

Дозолимитирующая токсичность и определение МПД

Из 13 основных клинических исследований 1 фазы по изучению анти-CTLA-4 и анти-PD-1/PD-L1 антител [3-6, 20-30] только в одном исследовании была идентифицирована дозолимитирующая токсичность (ДЛТ) препарата [24]. В большинстве исследований выбор рекомендуемой дозы препарата для проведения исследования 2 фазы исходил из максимальной вводимой дозы препарата (МВД; 10 исследований) или данных фармакокинетики (ФК; 2 исследования). В другом исследовании слиш-

ком поздно выявили ДЛТ, которую не приняли во внимание при выборе рекомендуемой дозы препарата [25]. Интересно, что для ИИКТ характерны определенные особенности развития острой и кумулятивной токсичности (за исключением анафилактических реакций, возникающих непосредственно при введении препарата). Нежелательные явления, связанные с действием препаратов, как правило, не развиваются во время первого курса терапии, а возникновение иммуно-опосредованных нежелательных явлений может произойти в достаточно отдаленные сроки. Например, независимо от степени выраженности иммуно-опосредованные нежелательные явления обычно развиваются на 8-10 неделе после начала терапии ипилимумабом [31]. В связи с тем, что ряд нежелательных явлений могут представлять угрозу для жизни пациентов, в большинстве протоколов клинических исследований оговаривается необходимость хранения препарата, на который возникла реакция, до ее разрешения до 2 степени токсичности. Несмотря на то, что формально подобные нежелательные явления не считаются ДЛТ, их расценивают как ДЛТ [34, 35]. Следовательно, традиционное определение ДЛТ, когда в расчет принимаются нежелательные явления 3-4 степени, возникшие во время первого курса терапии, неуместно в данном контексте.

Интересно, что в большинстве исследований 1 фазы с ИИКТ были использованы заранее определенные уровни эскалации дозы, включая максимально допустимую дозу. По-

мимо этого, в двух последних исследованиях период ДЛТ был продлен до 2 курсов [4, 30]. Несмотря на то, что для анти-CTLA-4 антител токсичность является относительно дозозависимой, величина дозы этих препаратов не коррелирует с выраженностью частоты объективного ответа (ЧОО) (таблица 1) [31]. С другой стороны, анти-PD-1/PD-L1 антитела не имеют корреляцию между дозой, эффективностью и токсичностью. Доказательством этого служит то, что ответ на терапию, так же как и степень выраженности нежелательных явлений, является одинаковым, будь то препарат, введенный в дозе 1-2 мг/кг или 20 мг/кг каждые 2 недели или каждые 3 недели [3, 4, 6, 26, 27]. Подобное полное отсутствие ДЛТ и относительно безопасный профиль токсичности ИИКТ предполагают создание альтернативных дизайнов клинических исследований [40].

Профиль безопасности ИИКТ должен кардинальным образом отличаться от действия агонистов иммунных контрольных точек. Ярким примером подобной токсичности является неудачный опыт применения агониста антитела анти-CD28 TGN1412 и развившийся при этом синдром высвобождения цитокинов [41]. Несмотря на это, по данным последних публикаций опыт безопасного применения первых агонистов моноклональных антител анти-OX4-40 и анти-CD137 в клинических исследованиях 1 фазы был успешным [42, 43].

Продолжение на стр. 7

Начало на стр. 6

Оптимальная доза и выбор режима введения препарата

Второй особенностью исследований 1 фазы, в которых изучаются ИИКТ, является сложность определения оптимальной дозы и выбор режима введения препарата. Из 13 известных исследований в 6 проводилось изучение препарата лишь в одной дозе [5, 20-24, 27]. В других исследованиях изучались различные режимы введения препарата, включая повторные введения его в 1, 3, 5 дни [43] или каждые 2, 3 или 4 недели вплоть до 3 месяцев лечения [33, 37]. Максимальное количество курсов при этом могло и не оговариваться.

Ярким примером может служить история изучения ипилимумаба: несмотря на то, что препарат изучался в нескольких исследованиях 1 фазы [20, 22, 23], впоследствии различные дозы препарата, так же как режимы его назначения, изучались в клинических исследованиях более поздних фаз. Например, в клиническом исследовании 2 фазы, в котором приняли участие больные мМ, проводилось сравнение между собой трех различных доз назначения ипилимумаба (0,3; 3 и 10 мг/кг [36] каждые 3 недели, 4 курса), и пациенты, заболевшие которых контролировались, могли получать поддерживающую терапию ипилимумабом каждые 12 недель. Казалось бы, что ЧОО должна возрастать с увеличением дозы препарата (0%; 4,2% и 11% для каждой группы соответственно; $p=0,002$), но это не было подтверждено на большей популяции больных [1, 10, 45]. Несмотря на то, что одобренной дозой ипилимумаба является 3 мг/кг каждые 3 недели [1], в одном из исследований 3 фазы проводилось изучение ипилимумаба в дозе 10 мг/кг с последующим проведением поддерживающей терапии в дозе 10 мг/кг каждые 12 недель [2]. Что касается, анти-PD-1 антител, то они неэффективны в дозе <1 мг/кг, но ЧОО при лечении ими не зависит ни от дозы (2-10 мг/кг), ни от режима введения (каждые 2 недели – каждые 3 недели) [35, 38, 46]. Комбинация ниволюмаба с ипилимумабом изучалась в различных дозах (1-3 мг/кг) и режимах (последовательная или сочетанная терапия) [13, 14, 47]. Подобное огромное разнообразие режимов введения и доз ИИКТ поднимает один из наиболее сложных вопросов: должны ли они рассматриваться как «препараты таргетной терапии», которые требуют постоянного введения, или как «вакцины», для реализации эффекта которых достаточно введение 1 дозы препарата с последующим назначением ограниченного числа аналогичных доз.

Особенность 2: дизайн исследования и когорты больных

Существует большая разница между числом пациентов, включенных в первые исследования, направленные на изучение ипилимумаба (9-46 больных), и числом пациентов, включаемых в исследования сегодня, в ряде случаев превышающим тысячу больных [48]. Данные изменения являются ярким примером того, как за последние 3-5 лет изменился подход

к проведению исследований 1 фазы [18, 19, 49]. Подобная стратегия позволяет сократить время от момента проведения исследований 1 фазы до регистрации бесспорно эффективных препаратов, как было, например, в случае с кризотинибом или церитинибом [18, 19]. На сегодняшний день несколько исследований 1 фазы (NCT01375842 и NCT01295827), изучающих ИИКТ, следуют по аналогичному пути.

Это несколько противоречит традиционному пути развития препарата. Основной задачей исследований 1 фазы всегда была идентификация МПД и определение дозы для проведения исследования 2 фазы. Затем в исследованиях 2 фазы проводилась оценка эффективности препарата и в случае ее выявления инициировались рандомизированные исследования 3 фазы, направленные на сравнение существующего препарата с изучаемым. История появления пембролизумаба явилась полной противоположностью, где уже в 1 фазе исследования приняли участие большие когорты больных, а целью исследования 1 фазы было выявление эффективности исследуемого препарата (рис. 1). Исследования с новыми ИИКТ следуют по аналогичному пути. Безусловно, основным преимуществом подобной тактики является сокращение времени, затрачиваемого на «становление» нового препарата. В истории с пембролизумабом FDA присвоило статус «прорывной» терапии препарату, что сократило его изучение и последующее одобрение до <4 лет [26], в то время как среднее время, затрачиваемое от начала проведения 1 фазы до одобрения, обычно составляло около 10 лет.

Особенность 3: отбор пациентов, биомаркеры и персонализированный подход

С идентификацией опухолевых антигенов и соматических мутаций таргетный подход в терапии злокачественных новообразований вступил в эру становления персонализированной медицины и появления маркеров, предсказывающих ответ на лечение. Развитие иммуно-таргетной терапии показало, что должны быть разграничения между понятиями «стабильный» и «динамичный» биомаркер. Несмотря на опухолевую гетерогенность, такие мишени для таргетной терапии, как амплификация HER2, мутации в структуре гена EGFR, транслокация ALK, мутация BRAF, считались постоянными во времени. Экспрессия PD-L1 является более лабильной величиной, которая может быстро изменяться в течение времени в зависимости от ответа на терапию цитокинами. Несмотря на то, что позитивный статус PD-L1, как на опухолевых клетках [3, 4], так и на клетках иммунной системы [28], тесно коррелирует с ответом больных мМ и НМРЛ [9, 47], терапевтический ответ также зарегистрирован у больных, имеющих отрицательный PD-L1 статус [7, 8, 11]. Информация о таких дополнительных биомаркерах, как СТЛА-4 или фракталкин, может быть весьма полезной в данной клинической ситуации [28]. Особенности изменения экспрессии PD-L1 в процессе терапии также изучались: если изменение экспрессии PD-L1 тесно коррелировало с ответом, то отсутствие подобных изменений ассоциировалось с недо-

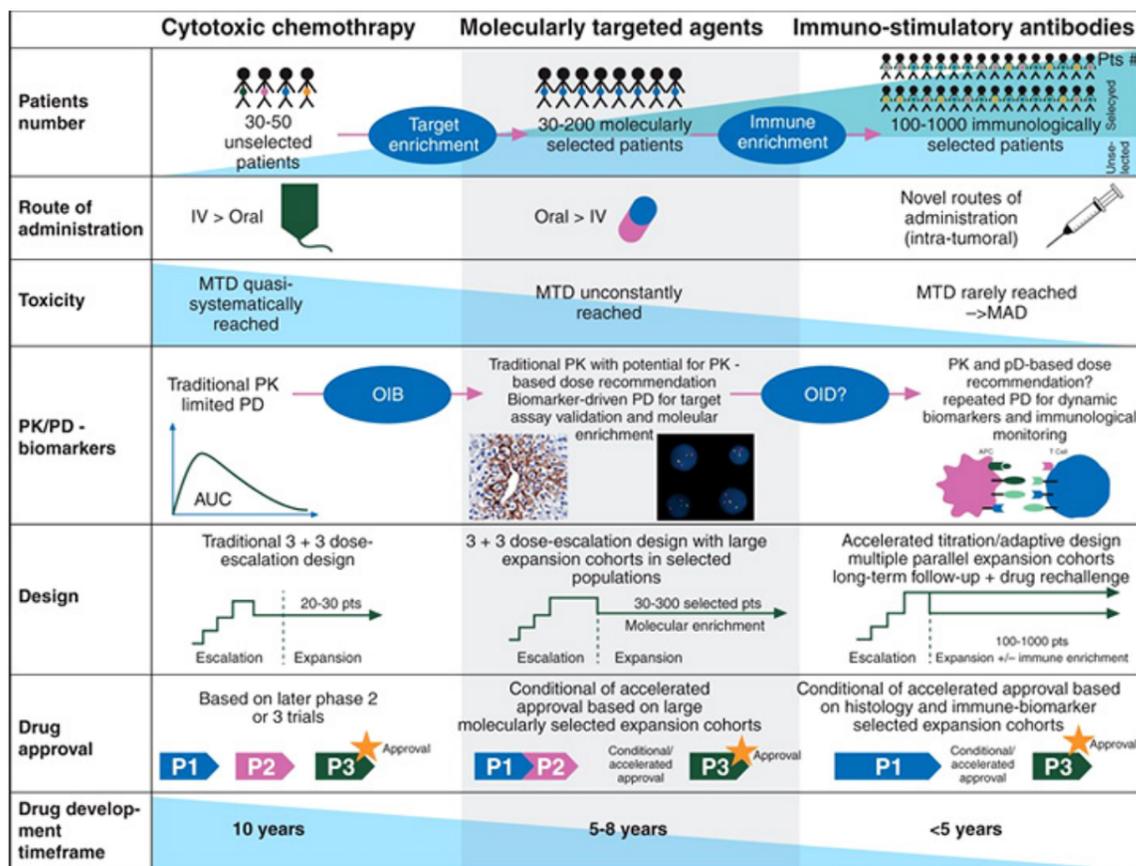


Рисунок 1. Изменение концепции проведения клинических исследований 1 фазы – от эры цитотоксических химиопрепаратов до ингибиторов ИИКТ. В исследования стали включаться большие когорты тщательно отобранных больных. Изменился способ введения и профиль безопасности препаратов – вместо максимально переносимой дозы (MTD) рассчитывают максимально назначаемую дозу (MAD). Для большинства препаратов параметры фармакокинетики (PK) и фармакодинамики (PD) продолжают иметь большое значение, в частности, для определения оптимальной биологической дозы (OBD) для таргетных препаратов. По аналогии с OBD для препаратов иммунотерапии вводится понятие оптимальной иммунологической дозы (OID). Изменяется дизайн исследования: с целью раннего определения эффективности препарата ускоряется фаза эскалации дозы с последующим проведением параллельного исследования на больших когортах больных. Следствием этого является постепенная замена исследований 1 фазы на исследования 1-2 фазы и одобрение препаратов на основании результатов исследований 1 фазы. Результатом подобных изменений является сокращение времени, затрачиваемого на развитие препарата. Если раньше от момента введения исследовательского препарата человеку до регистрации препарата проходило >10 лет, то сейчас на это требуется <5 лет.

статочным ответом [28]. Интересно, что корреляция между экспрессией PD-L1 и ответом на терапию анти-PD-1/PD-L1 препаратами была выявлена на образцах, ряд из которых был заготовлен за несколько лет до появления терапии ИИКТ [4]. Иммунологический мониторинг таких биомаркеров, как ИЛ-18, индуцированный интерфероном Т-клеточный альфа хемоаттрактант, ИНФ-γ и активированный Т-клеточный CD8+, не выявил подобной корреляции.

Особенность 4: критерии участия в исследовании

Учитывая специфический профиль безопасности ИИКТ и наметившуюся стратегию развития данных препаратов, возникает вопрос, насколько строго мы должны придерживаться существующих критериев для участия пациентов в клинических исследованиях 1 фазы, направленных на их изучение. Безусловно, данные препараты являются менее токсичными, чем цитотоксические химиопрепараты (рис. 1). В традиционных дизайнах клинических исследований 1 фазы пациенты, имеющие статус по шкале ECOG ≥2, высокий уровень ЛДГ, низкий уровень альбумина, большое количество очагов метастатического поражения или метастазы в головном мозге, не могли быть включены в исследование [51-53]. Напротив, у больных с метастатическим поражением головного мозга терапия ИИКТ позволяла получить объективный ответ и улучшение клинических симптомов заболевания без нарастания токсичности [54, 55]. Аналогичным образом, не было отмечено допол-

нительной токсичности у пациентов с высоким уровнем ЛДГ, получающих тремелимуаб [25], участников исследования со статусом по шкале ECOG 2, находящихся на терапии BMS-936559 [4], или у больных уротелиальным раком мочевого пузыря с наличием неблагоприятных факторов прогноза и получающих атезолизумаб [29]. В связи с этим было бы логичным расширить критерии включения для участия пациентов в клинических исследованиях 1 фазы, направленных на изучение ИИКТ. Следует оговориться, что разумнее это было бы делать после четкого определения профиля безопасности исследуемого препарата после прохождения его через фазу эскалации дозы и одной большой когорты больных. Подобный подход позволит не только идентифицировать дозу препарата, но и ускорит его развитие.

Особенность 5: фармакокинетика и фармакодинамика

Фармакокинетика

По своей сути, клинически активные ИИКТ являются иммуноглобулинами (Ig или антителами). Они состоят из двух высокоспецифичных антиген-связывающих фрагментов (Fab – fragment of antigen binding) и одного фрагмента, способного к кристаллизации (Fc – fragment crystallizable). В зависимости от строения, аминокислотного состава тяжелых цепей и выполняемых ими эффекторных функций выделяют пять классов Ig (IgA, IgD, IgE, IgG, IgM). Основными Ig сыворотки крови человека являются IgG, поэтому все одобренные антитела, так же как

ИИКТ, относятся к данному классу. Единое происхождение объясняет схожий ФК профиль между отдельными ИИКТ, в том числе дозозависимую максимальную концентрацию препарата в плазме крови (Cmax) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC), а также медиану периода полураспада 16 дней (9-21 дней). Тем не менее, существуют и различия: если большинство ИИКТ являются IgG1 (ипилимуаб, атезолизумаб или дувалумаб), то некоторые из них относятся к IgG2 или IgG4 (тремелимуаб и ниволюмаб соответственно). Подобные различия определяют биоактивность препаратов: IgG1 и IgG3 оказывают антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, тогда как IgG4 более задействован в альтернативных путях активации комплемента.

Помимо этого, ФК профиль антител является более сложным, чем у малых молекул, и характеризуется определенными особенностями процессов абсорбции, распределения и элиминации [56]. Например, ограничение растворимости препаратов ведет к ряду технических вопросов, касающихся введения их только внутривенно, внутримышечно, подкожно или непосредственно в опухолевый очаг и невозможности их перорального назначения. Помимо этого, такие особенности, как «селективная элиминация», могут привести к неправильной оценке распределения препарата в стабильном состоянии [57]. Более того, такие особенности, как рецепторно-опосредованный эндоцитоз, дозозависимый период полураспада, рециркуляция рецепто-

Продолжение на стр. 9

Начало на стр. 7

ров и влияние циркулирующих растворимых форм таргетных молекул (растворимый PD-L1), определяют сложность ФК IgG [56, 58, 59]. Все вышечисленные параметры приводят к различию между ФК профилем отдельных ИИКТ, что отражается на активности препаратов и, в конечном счете, выживаемости пациентов [60, 61]. И, наконец, несмотря на то, что большинство ИИКТ представляют собой полностью человеческие антитела, описано несколько случаев существования нечеловеческих МоА [30]. Последнее необходимо принимать во внимание не только при тщательном мониторинговании участников исследования 1 фазы, но и при выборе рекомендуемой дозы препарата, режима и способа его введения.

Фармакодинамика

Данные по фармакодинамике (ФД) представлены лишь в ограниченном количестве исследований. В исследованиях, направленных на изучение ниволумаба [3] и анти-PD-L1 BMS-936559 [4], медиана связывания PD-1 и PD-L1 рецептора составила 64-70%. Интересно то, что она была идентичной как для анти-PD1/PD-L1 молекул, так и для доз в диапазоне от 0,1 до 10 мг/кг. Иммунологический мониторинг, включая CD4+ и CD8+ Т-клеточный мониторинг, был также выполнен лишь в ряде исследований, так же как определение повторных доз цитокинов врожденного или приобретенного иммунного ответа [29]. Подобные оценки иммунологических показателей в процессе лечения следует более широко использовать в связи с тем, что они не только могут являться потенциальными биомаркерами иммунного ответа, но и являться критериями лекарственного ответа клеточной иммунной системы. Способны ли другие показатели, действующие на ФД таких зарегистрированных антител, как, например, ритуксимаб [62], аналогичным образом влиять на ФД ИИКТ, пока остается предметом обсуждения. В ряде недавно опубликованных работ было показано, что некоторые фракции FcγR являются критичными для функционирования нескольких изоформ ИИКТ [63-65]. В связи с этим те знания и опыт, которые были приобретены при изучении особенностей показателей ФД зарегистрированных антител, должны быть использованы для изучения ИИКТ.

Обобщая вышесказанное, необходимо отметить, что существует разительный контраст между тем незначительным объемом знаний о ФК и ФД ИИКТ, который представлен в результатах исследований 1 фазы, и тем объемом информации, который только предстоит изучить. Это касается механизмов антитело-зависимой клеточной токсичности, ее

динамики в зависимости от изотипа антитела, наличие комплемента и экспрессии мишени, взаимодействие между иммунными эффекторными клетками. Более глубокое понимание данной информации представляет большой интерес.

Особенность 6: оценка эффективности проводимого лечения

На сегодняшний день критерии оценки ответа на терапию ИИКТ остаются предметом оживленных дискуссий. В ранних исследованиях 1 фазы по изучению ИИКТ традиционно использовали модифицированные критерии, разработанные Всемирной Организацией Здравоохранения (мВОЗ) или критерии RECIST 1.0/1.1 (при изучении ипилимумаба и анти-PD1/PD-L1 антител соответственно). С целью оценки того разнообразия ответов, которое может быть связано с действием ИИКТ, совсем недавно был введен критерий оценки иммунного ответа [66]. Интересные нововведения, касающиеся особенности оценки иммунного ответа, были предложены для больных мМ, получающих ипилимумаб. Подобные изменения включают в себя редукцию числа таргетных очагов и одномерных измерений [67, 68]. Должны ли подобные особенности учитываться при оценке ответа на терапию другими ИИКТ или при других видах злокачественных новообразований? Более того, интересно, что при оценке ответа на терапию ИИКТ был описан ряд необычных типов ответа, таких как диссоциированный ответ, отсроченный ответ и псевдопрогрессия, механизмы возникновения которых остаются неясными. Несомненно, при терапии данными препаратами может возникнуть псевдопрогрессия заболевания, могут появиться новые нетаргетные очаги, но до сих пор остается невозможным охватить весь спектр вариантов ответа, которые бывают при лечении ими. Необходимо внести ряд изменений, в том числе касающихся особенности статистического анализа, оценки КТ-снимков, метаболической визуализации и маркеров иммунного ответа. В связи с тем, что время развития ответа широко варьирует, начиная от 6 недель до нескольких месяцев после начала лечения, или ответ развивается после прекращения лечения, должны быть введены такие понятия, как скорость контроля заболевания и скорость роста опухоли [69, 70]. Более того, такие альтернативные подходы, как метаболическая визуализация или иммунологический мониторинг, могут оказаться весьма ценными, особенно в самом начале изучения препарата – при проведении исследований 1 фазы. В конце концов, традиционные подходы терапии, проводимые при прогрессировании заболевания после терапии ИИКТ, могут вызвать

совершенно неожиданные ответы со стороны опухоли [71, 72]. Подобные отсроченные ответы приводят к тому, что появляется расхождение в понятиях выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость у пациентов, получающих терапию ИИКТ. Сегодня это не всегда учитывается при оценке эффекта во время проведения исследований 1 фазы.

Возможные будущие особенности

На сегодняшний день преодоление первичной и вторичной резистентности к терапии ИИКТ является первоочередней задачей современной иммуноонкологии. Комбинация существующих препаратов, так же как модернизация способов их введения, является одним из вариантов решения данной проблемы. Подобные комбинации могут потребовать изменения доз препаратов или режима их введения. Следует предвидеть, что в большинстве случаев при применении комбинации двух ИИКТ могут возникнуть различного вида серьезные нежелательные явления, как, например, было в случае комбинации ипилимумаба с ниволумабом [13, 14, 47]. Подобным же образом комбинация одного ИИКТ с любым другим противоопухолевым препаратом ставит вопрос оптимальности последовательности назначения, доз и режима введения препаратов. Например, исследование 1 фазы по оценке эффективности комбинации ипилимумаба с вемурафенибом [73] было досрочно прекращено в связи с высокой (III-IV ст.) частотой печеночной токсичности (у 4 и 3 из 6 пациентов соответственно), несмотря на то, что она была бессимптомна и обратима. В исследовании 1 фазы, направленном на изучение комбинации ипилимумаба с ниволумабом [14], также была выявлена высокая частота нежелательных явлений (III-IV ст.) и ДЛТ (53% и 21% соответственно), но данные нежелательные явления были контролируемы и их спектр соответствовал аналогичному, наблюдаемому при применении препаратов в монорежиме. Комбинации с иммунологическими противоопухолевыми препаратами также должны быть тщательно продуманы. В подобных исследованиях наиболее активный препарат должен назначаться в максимальной эффективной дозировке, тогда как доза экспериментального препарата должна исходить из его ФК, ФД особенностей (введение с интервалами максимальных доз препаратов, чья активность зависит от достижения максимальной концентрации, и непрерывное введение в низких дозах препаратов, действие которых достигается с течением времени). При этом во всех протоколах исследования, направленных на изучение комбинаций этих препаратов, должна содержаться информация об

особенностях снижения дозы или длительных перерывах в лечении. Интересно, что при терапии ИИКТ высокую эффективность при минимальной токсичности можно достигнуть за счет способов введения препарата, например, вводя препарат локально инъекционно. Этот подход активно изучается в исследованиях 1 фазы [74]. Как бы то ни было, данная область еще требует дальнейшего изучения и развития.

Таким образом, современная терапия злокачественных новообразований вступила в новую эру – эру иммуноонкологии, с целью более успешного развития которой необходимо изменить существующие или создать новые принципы проведения клинических исследований.

Литература:

- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711-723.
- Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2517-2526.
- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443-2454.
- Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2455-2465.
- Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3167-3175.
- Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 134-144.
- Marabelle A, Routy B, Michels J, et al. Prime time for immune-checkpoint targeted therapy at ASCO 2015. *Oncoimmunology* 2015; doi:10.1080/2162402X.2015.1068494.
- Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372: 320-330.
- Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 2018-2028.
- Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 2521-2532.
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123-135.
- Antonia S, Gettinger S, Chow LQ, et al. Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) and ipilimumab in first-line NSCLC: Interim phase I results. *Abstract number 8023* 2014.
- Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 2006-2017.
- Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 122-133.
- Aranda F, Vacchelli E, Eggermont A, et al. Trial watch: immunostimulatory monoclonal antibodies in cancer therapy. *Oncoimmunology* 2014; 3: e27297.
- Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase

- in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009; 361: 123-134.
- Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:1382-1392.
- Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 1693-1703.
- Shaw AT, Engelman JA. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 370: 2537-2539.
- Tchekmedyian S, Korman A, Keler T, et al. MDX-010 (human anti-CTLA4): a phase I trial in malignant melanoma. *In The American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. The American Society of Clinical Oncology*, VA, USA. 2002.
- Hodi FS, Mihm MC, Soiffer RJ, et al. Biologic activity of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody blockade in previously vaccinated metastatic melanoma and ovarian carcinoma patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 4712-4717.
- Maker A, Yang J, Sherry R, et al. Inpatient dose escalation of anti-CTLA-4 antibody in patients with metastatic melanoma. *J Immunother* 2006; 29: 455-463.
- Weber JS, O'Day S, Urba W, et al. Phase I/II study of ipilimumab for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5950-5956.
- Ribas A, Camacho LH, Lopez-Berestein G, et al. Antitumor activity in melanoma and anti-self responses in a phase I trial with the anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody CP-675,206. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8968-8977.
- Camacho LH, Antonia S, Sosman J, et al. Phase I/II trial of tremelimumab in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1075-1081.
- Patnaik A, Kang SP, Rasco D, et al. Phase I study of pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 monoclonal antibody) in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 4286-4293.
- Berger R, Rotem-Yehudar R, Slama G, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of CT-011, a humanized antibody interacting with PD-1, in patients with advanced hematologic malignancies. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 3044-3051.
- Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014; 515: 563-567.
- Powles T, Eder JP, Fine GD, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014; 515: 558-562.
- Lutzky J, Antonia S, Blake-Haskins A, et al. A phase I study of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2014;32: 5s; abstr 3001.
- Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2691-2697.
- Gao J, He Q, Subudhi S, et al. Review of immune-related adverse events in prostate cancer patients treated with ipilimumab: MD Anderson experience. *Oncogene* 2015; 34: 5411-5417.
- Fecher LA, Agarwala SS, Hodi FS, et al. Ipilimumab and its toxicities: a multidisciplinary approach. *Oncologist* 2013; 18: 733-743.
- Postel-Vinay S, Collette L, Paoletti X, et al. Towards new methods for the determination of dose limiting toxicities and the assessment of the recommended dose for further studies of molecularly

Продолжение на стр. 11



На конференции «Запад» в Светлогорске (1 июля 2016) **Дмитрий Павлов**, директор статистических методов и теории принятия решений в онкологическом бизнес-подразделении Pfizer Inc. (Нью-Йорк, США) расскажет о современных дизайнах клинических исследований в онкологии.

С.А. ТЮЛЯНДИН: ГАСТРЭКТОМИЯ НЕ УЛУЧШАЕТ ПРОГНОЗ БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Имеет ли клиническое значение удаление первичной опухоли у больного с метастатическим процессом? Это не праздный вопрос. Нефрэктомия у больных раком почки с наличием отдаленных метастазов улучшает качество жизни больного, повышает эффективность последующего лекарственного лечения и достоверно увеличивает продолжительность жизни. А как насчет рака желудка? Сегодня показанием к выполнению гастрэктомии у больных метастатическим раком желудка является кровотечение из распадающейся опухоли или угроза его повторения, а также стеноз кардиоэзофагеального или пилорического отделов. Можно ли надеяться, что выполнение плановой гастрэктомии у больных с метастатическим процессом улучшит прогноз больного? Теоретически возможно. Гастрэктомия существенно уменьшит объем опухолевой массы и иммуносупрессию, элиминирует потенциальный источник новых метастазов и симптомы болезни, обусловленные первичной опухолью. Все это может способствовать повышению эффективности последующей химиотерапии. С другой стороны, выполнение гастрэктомии может сочетаться с послеоперационными осложнениями, откладывает начало и повы-

шает токсичность лекарственной терапии, что негативно отразится на результатах лечения. На этот вопрос попыталось ответить исследование REGATTA, выполненное в Японии и Корее. В это исследование включались больные с подтвержденным диагнозом рака желудка в возрасте 20-75 лет и наличием первичной опухоли T1-3 и лишь одного проявления метастатического процесса по данным КТ и диагностической лапароскопии из следующих: N1 – наличие 2-4 метастазов в печени с размером >1 см и <5 см; P1 – метастазы по диафрагме и брюшине выше поперечноободочной кишки без массивного асцита и кишечной обструкции; L1 – метастазы в забрюшинные параортальные лимфоузлы выше чревного ствола или ниже a. inferior mesenterica (16a1/b2). В исследование не разрешалось включать больных с клинически значимым плевритом или асцитом, инвазией пищевода 3 см и более, затрудненным питанием и признаками кровотечения из первичной опухоли, ранее проведенной химиотерапией или лучевой терапией. Больные были рандомизированы в группу гастрэктомии с последующим проведением химиотерапии или группу только химиотерапии. Стратификация осуществлялась по характеру N (N0-1 vs N2-3) и ло-

кализации метастатического процесса (N1 vs P1 vs L1). Всем больным в группе операции выполняли гастрэктомию с D1 лимфодиссекцией, после чего в течение 8 недель после ее выполнения начинали химиотерапию. Все больные в данном исследовании получали S-1 80 мг/м² ежедневно в 1-21 дни и цисплатин 60 мг/м² в день 8, леченные повторяли каждые 5 недель до признаков прогрессирования или непереносимой токсичности. Основным критерием эффективности была медиана продолжительности жизни, вторичными критериями – медиана времени до прогрессирования и токсичность. За период 2008-2013 гг. в исследование было включено 175 больных: 86 – в группу химиотерапии и 89 – в группу операции и химиотерапии. Запланированное лечение не было проведено 12 и 13 больным соответственно, эти больные вошли в анализ продолжительности жизни, но у них не производилась оценка токсичности. Медиана возраста больных составила 60 лет, 30% из них были женщины, T3 составляли 90% всех опухолей, а N2-3 – 53%, основной локализацией метастазов была P1 – 75%. Тотальная гастрэктомия была выполнена у 64%, дистальная и проксимальная – у 30%, пробная лапаротомия – у 2%.

Исследование было остановлено после промежуточного анализа, который показал равную эффективность лечения в обеих группах и низкий шанс того, что гастрэктомия улучшит результаты лечения, если в исследование будут включены запланированные 330 больных. При медиане наблюдения 14,5 месяца медиана продолжительности жизни в группе химиотерапии составила 16,6 мес. и 14,3 мес. в группе операции и химиотерапии (HR=1,09 p=0,7). При исключении 25 больных, не получивших запланированного лечения, результаты не изменились (HR=1,01). Показатель 2-летней общей выживаемости составил в группах 31,7% и 25,1%, а 2-летняя безрецидивная выживаемость – 8,4% и 13% соответственно. Подгрупповой анализ показал, что выполнение гастрэктомии достоверно ухудшает прогноз больных с локализацией первичной опухоли в верхней трети желудка и с N0-1. Число проведенных курсов химиотерапии составило 7 в группе химиотерапии и 4,5 в группе хирургического лечения и химиотерапии. Частота побочных эффектов, особенно лейкопении, анорексии, тошноты и гипермагниемии, была выше в группе операции и химиотерапии. Таким образом, это исследование показывает, что выполнение га-

стрэктомии с последующей химиотерапией у больных раком желудка с ограниченным метастатическим процессом не приводит к улучшению прогноза по сравнению с проведением стандартной химиотерапии. Более того, у больных с локализацией опухоли в верхней трети желудка или N0-1 хирургическое лечение и химиотерапия приводят к ухудшению результатов лечения по сравнению с только химиотерапией. Проведение химиотерапии оперированным больным сопровождалось большей токсичностью и худшей переносимостью, что частично объясняет меньшее число проведенных курсов лечения по сравнению с группой химиотерапии. Таким образом, для больных с метастатическим процессом химиотерапевтическое лечение остается стандартным подходом. Гастрэктомия, даже у больных с ограниченным метастатическим поражением, не улучшает отдаленные результаты лекарственной терапии.

Литература:

Fujitani K, Yang H-K, Misuzawa J, et al. *Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomized controlled trial. Lancet Oncol. 2016, 17: 309-18.*

Начало на стр. 9

targeted agents – Dose-Limiting Toxicity and Toxicity Assessment Recommendation Group for Early Trials of Targeted therapies, an European Organisation for Research and Treatment of Cancer-led study. *Eur J Cancer* 2014; 50: 2040-2049.

35. Paoletti X, Le Tourneau C, Verweij J, et al. Defining dose-limiting toxicity for phase 1 trials of molecularly targeted agents: results of a DLT-TARGETT international survey. *Eur J Cancer* 2014; 50: 2050-2056.

36. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 155-164.

37. Ribas A, Kefford R, Marshall MA, et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 616-622.

38. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* 2014; 384: 1109-1117.

39. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1020-1030.

40. Ji Y, Wang SJ. Modified toxicity probability interval design: a safer and more reliable method than the 3 + 3 design for practical phase I trials. *J Clin Oncol*

2013; 31: 1785-1791.

41. Hunig T. The storm has cleared: lessons from the CD28 superagonist TGN1412 trial. *Nat Rev Immunol* 2012; 12: 317-318.

42. Sznol M, Hodi FS, Margolin K, et al. Phase I study of BMS-663513, a fully human anti-CD137 agonist monoclonal antibody, in patients (pts) with advanced cancer (CA). *J Clin Oncol* 2008; 26 (15S, May 20 Suppl): 3007.

43. Curti BD, Kovacs-Bankowski M, Morris N, et al. OX40 is a potent immune-stimulating target in late-stage cancer patients. *Cancer Res* 2013; 73: 7189-7198.

44. Calabro L, Morra A, Fonsatti E, et al. Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1104-1111.

45. Robert C, Schadendorf D, Messina M, et al. Efficacy and safety of retreatment with ipilimumab in patients with pretreated advanced melanoma who progressed after initially achieving disease control. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 2232-2239.

46. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, et al. Overall survival and long-term safety of nivolumab (anti-programmed death 1 antibody, BMS-936558, ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2004-2012.

47. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 23-34.

48. Postel-Vinay S, Soria JC. Phase I trials in oncology: a new era has started. *Ann Oncol* 2015; 26: 7-9.

49. Dahlberg SE, Shapiro GI, Clark JW, et al. Evaluation of statistical designs in phase

I expansion cohorts: the Dana-Farber/Harvard Cancer experience. *J Natl Cancer Inst* 2014; 7.

50. Akbay EA, Koyama S, Carretero J, et al. Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors. *Cancer Discov* 2013; 3: 1355-1363.

51. Arkenau HT, Barriuso J, Olmos D, et al. Prospective validation of a prognostic score to improve patient selection for oncology phase I trials. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2692-2696.

52. Bellmunt J, Choueiri TK, Fougerey R, et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1850-1855.

53. Bedikian AY, Johnson MM, Warneke CL, et al. Prognostic factors that determine the long-term survival of patients with unresectable metastatic melanoma. *Cancer Invest* 2008; 26: 624-633.

54. Hodi FS, Oble DA, Drappatz J, et al. CTLA-4 blockade with ipilimumab induces significant clinical benefit in a female with melanoma metastases to the CNS. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5: 557-561.

55. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 459-465.

56. Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 548-558.

57. Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci* 2004; 93: 2645-2668.

58. Rehlaender BN, Cho MJ. Antibodies as carrier proteins. *Pharm Res* 1998; 15: 1652-1656.

59. Rossille D, Gressier M, Damotte D, et al. High level of soluble programmed cell death ligand 1 in blood impacts overall survival in aggressive diffuse large B-cell lymphoma: results from a French multicenter clinical trial. *Leukemia* 2014; 28: 2367-2375.

60. Wang E, Kang D, Bae KS, et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of tremelimumab in patients with metastatic melanoma. *J Clin Pharmacol* 2014; 54: 1108-1116.

61. Lameris R, de Bruin RC, Schneiders FL, et al. Biospecific antibody platforms for cancer immunotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 92: 153-165.

62. Cartron G, Dacheux L, Salles G, et al. Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcγRIIIa gene. *Blood* 2002; 99: 754-758.

63. Romano E, Kusio-Kobialka M, Foukas PG, et al. Ipilimumab-dependent cell-mediated cytotoxicity of regulatory T cells ex vivo by nonclassical monocytes in melanoma patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: 6140-6145.

64. Lux A, Yu X, Scanlan CN, et al. Impact of immune complex size and glycosylation on IgG binding to human FcγRIIIa. *J Immunol* 2013; 190: 4315-4323.

65. DiLillo DJ, Ravetch JV. Fc-receptor interactions regulate both cytotoxic and immunomodulatory therapeutic antibody effector functions. *Cancer Immunol Res* 2015; 3: 704-713.

66. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune

therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 7412-7420.

67. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Gargano M, et al. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 3936-3943.

68. Nishino M, Gargano M, Suda M, et al. Optimizing immune-related tumor response assessment: does reducing the number of lesions impact response assessment in melanoma patients treated with ipilimumab? *J Immunother Cancer* 2014; 2: 17.

69. Weber J. Review: anti-CTLA-4 antibody ipilimumab: case studies of clinical response and immune-related adverse events. *Oncologist* 2007; 12: 864-872.

70. Saenger YM, Wolchok JD. The heterogeneity of the kinetics of response to ipilimumab in metastatic melanoma: patient cases. *Cancer Immun* 2008; 8: 1.

71. Golden EB, Demaria S, Schiff PB, et al. An abscopal response to radiation and ipilimumab in a patient with metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Res* 2013; 1: 365-372.

72. Postow MA, Callahan MK, Barker CA et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med* 2012; 366: 925-931.

73. Ribas A, Hodi FS, Callahan M, et al. Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab. *N Engl J Med* 2013; 368: 1365-1366.

74. Marabelle A, Kohrt H, Caux C, et al. Intratumoral immunization: a new paradigm for cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 1747-1756.

В ТУРИНЕ СОСТОЯЛАСЬ КОНФЕРЕНЦИЯ ESTRO 2016



Черных Марина Васильевна
ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», Москва

В самом сердце Северной Италии, в Турине, с 29 апреля по 3 мая 2016 года состоялась ежегодная наиболее масштабная конференция радиотерапевтов – ESTRO35. В мероприятии приняли участие 4000 радиотерапев-

тов, которые представили 400 постеров и 2000 электронных постеров. 102 компании продемонстрировали на выставке оборудование для проведения лучевой терапии, фиксирующие приспособления, модели аппликаторов, средства для борьбы с лучевыми осложнениями. Программа форума, как всегда, была крайне насыщена. Традиционно в первый день конференции, еще до официального открытия, прошли pre-meeting курсы по таким важным темам, как поиск новых биологических агентов в комбинации с радиотерапией. Отдельное внимание было

уделено вопросам повторного облучения. Ведущие специалисты прочитали тематические лекции для физиков и дозиметристов. В течение 8 часов на конференции прошли курсы FALCON по оконтуриванию облучаемых объемов. В этом году детально были обсуждены такие темы как: «Выбор объема после простатэктомии», «Рак анального канала», «Оконтуривание критических органов при лечении «верхнего этажа» пищеварительного тракта», «Выбор объема облучения при метастатическом поражении позвоночника». Теперь такой интересный формат ме-

роприятия доступен и нам в рамках конференций RUSSCO. Президент ESTRO35, проф. Philip Poortmans (Нидерланды), в своей лекции уделил особое внимание планам по развитию Европейского Радиотерапевтического Общества, обучению радиотерапевтов, проведению ESTRO-школ, коллаборации стран и специалистов, для оптимизации помощи онкологическим больным. Понимая всю важность подготовки нового поколения радиотерапевтов,

Продолжение на стр. 14

ПРОВЕДЕНИЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ХИМИОТЕРАПИИ ПРОКАРБАЗИНОМ, ССНУ И ВИНКРИСТИНОМ У БОЛЬНЫХ ГЛИОМОЙ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ (ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 3 ФАЗЫ RTOG 9802)

Глиомы второй степени злокачественности являются относительно редким злокачественным новообразованием, на долю которого приходится 5-10% от всех видов первичных опухолей головного мозга у взрослых. Прогрессирующая неврологическая симптоматика развивается практически у всех пациентов, большинство из которых умирает в молодом возрасте. По данным литературы режимы химиотерапии с включением прокарбазина, ломустина (CCNU) и винкристина [1], кармустина (BCNU) и интерферона [2], меклорэтамидина, винкристина и прокарбазина [3], проведенные у больных рецидивирующей глиомой низкой степени злокачественности, способствуют регрессии опухоли. Аналогичным образом режимы химиотерапии с включением прокарбазина, CCNU и винкристина, проведенные в первой линии химиотерапии больных глиомой, вызывают регрессию опухоли [4-6]. Предварительные результаты рандомизированного исследования 3 фазы RTOG 9802, продемонстрировавшего увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) больных глиомой после последовательного проведения лучевой терапии и химиотерапии прокарбазином, CCNU и винкристином по сравнению только с лучевой терапией, были опубликованы в 2012 г. [7]. По результатам раннего анализа выигрыша в общей выживаемости (ОВ) в группе больных, получивших сочетанное лечение, не было. На сегодняшний день появились отдаленные результаты данного исследования, опубликованные недавно в журнале The New England Journal of Medicine [8]. В исследовании RTOG 9802 приняли участие больные

астроцитомой, олигодендроглиомой или олигоастроцитомой 2 степени злокачественности с гистологически подтвержденным диагнозом, не получившие лечение по поводу распространенного процесса. Все участники исследования были ≥ 18 лет, имели статус по шкале Карновского $\geq 60\%$ и неврологический статус ≤ 3 баллов. Все больные были рандомизированы 1:1 в две группы, одна из которых получала только лучевую терапию, а вторая – лучевую терапию и проводимую после нее химиотерапию. Суммарная доза облучения, которое проводили в течение 6 недель, составила 54 Гр (30 фракций по 1,8 Гр). Объем облучения определялся по данным МРТ. Химиотерапия проводилась после завершения курса лучевой терапии и включала в себя 6 курсов терапии прокарбазином (60 мг/м² × 1 р/день 8-21 дни каждого курса), CCNU (110 мг/м² × 1 р/день в 1 день каждого курса) и винкристином (1,4 мг/м² [максимальная доза 2,0 мг] в/в 1 р/день в 8 и 29 дни каждого курса). Продолжительность 1 курса терапии была 8 недель. До начала лечения всем пациентам была выполнена оценка неврологического статуса и МРТ головного мозга. Оценка эффективности терапии проводилась после 2-го и 4-го курсов, после завершения лечения, а затем каждые 4 месяца во время первого года наблюдения, каждые 6 месяцев во время второго года наблюдения и каждый год до прогрессирования заболевания. У всех участников исследования определяли мутацию гена IDH1. С октября 1998 г. по июнь 2002 г. в исследование были включены 254 пациента, 128 из которых получили только лучевую терапию и 126 – лучевую терапию в комбинации с химиотерапией прокарбазином, CCNU и винкристином. Два пациента из первой группы и один из второй не соответствовали критериям включения. В общей сложности лечение получил 251 больной. Медиана наблюдения составила 11,9 лет. На момент анализа результатов у 67% больных было зарегистрировано прогрессирование заболевания, 55% участников иссле-

дования умерло. В общей сложности 98% пациентам, рандомизированным в группу проведения лучевой терапии, и 93% больным, рандомизированным в группу сочетанной терапии, была проведена лучевая терапия. Химиотерапия в рамках исследования была проведена 56% больным. Среднее число курсов составило: 3 – прокарбазином, 4 – CCNU и 4 – винкристином. У 57/126 (45%) больных из группы, получившей лучевую терапию, и 56/125 (45%) участников исследования, получивших сочетанную терапию, блоки были пригодны для определения мутации IDH1 R132H. Длительная мутация была выявлена у 35/57 (61%) больных из первой группы и 36/56 (64%) пациентов из второй группы. В отличие от предварительных результатов исследования, в представленных отдаленных результатах медиана ОВ в группе больных, получивших лучевую терапию с химиотерапией, была выше по сравнению с ОВ больных, получивших только лучевую терапию (13,3 и 7,8 лет соответственно; HR 0,59; p=0,003). Показатели 5-летней ОВ составил 72% и 63% соответственно, 10-летней ОВ – 60% и 40% соответственно. Разница в показателе ОВ между сравниваемыми группами становилась очевидной лишь спустя 4 года после рандомизации. При анализе ОВ в зависимости от статуса гена IDH1 оказалось, что независимо от проводимого лечения у пациентов с мутацией IDH1 R132H ОВ была выше по сравнению с ОВ участников исследования, у которых данной мутации не было (13,1 лет и 5,1 лет соответственно, p=0,02). В группе больных с мутацией IDH1 R132H, получивших оба вида терапии, показатель ОВ был также выше по сравнению с группой больных, получивших только лучевую терапию (p=0,02). При проведении многофакторного анализа были выделены следующие факторы благоприятного прогноза относительно ОВ: проведение лучевой терапии и химиотерапии (p=0,001), гистологический вариант

олигодендроглиомы (p=0,001), возраст <40 лет (p=0,01). По аналогии с ранее представленными результатами [7] ВБП в группе больных, получивших оба вида терапии, была выше. Медиана ВБП составила 10,4 и 4,0 года соответственно (p<0,001). Показатель 5-летней ВБП составил 61% и 44% соответственно. Показатель 10-летней ВБП в группе, получившей оба вида лечения, составил 51%, тогда как во второй группе – 21%. Разница в ВБП становилась очевидной лишь спустя 2 года после рандомизации, несмотря на то, что у 25% больных к тому времени уже было прогрессирование заболевания. При анализе ВБП в зависимости от статуса гена IDH1 оказалось, что независимо от проводимого лечения у пациентов с мутацией IDH1 R132H ВБП была выше по сравнению с ВБП пациентов, у которых данной мутации не было (p=0,003). В группе больных с мутацией IDH1 R132H, получивших оба вида терапии, показатель ВБП был также выше по сравнению с группой больных, получивших только лучевую терапию (p<0,001). При проведении многофакторного анализа были выделены следующие факторы благоприятного прогноза относительно ВБП: проведение лучевой терапии и химиотерапии (p<0,001), гистологический вариант олигодендроглиомы (p=0,04), наличие мутации IDH1 R132H (p=0,02). Из нежелательных явлений чаще всего встречались усталость, анорексия, тошнота и рвота, Они были преимущественно 1-2 степени тяжести и чаще встречались в группе больных, получивших сочетанную терапию. На основании полученных отдаленных результатов авторы пришли к выводу о том, что ВБП и ОВ выше у больных глиомой 2 степени злокачественности моложе 40 лет (после проведения субтотальной резекции опухоли) или старше 40 лет при дополнении их лечения (лучевой терапией) химиотерапией. У больных олигодендроглиомой или олигоастроцитомой, а также у пациентов с наличием мутации IDH1 R132H терапевтический эффект наиболее вы-

ражен.
Литература

1. Cairncross G, Macdonald D, Ludwin S, et al. Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2013-2021.
2. Buckner JC, Brown LD, Kugler JW, et al. Phase II evaluation of recombinant interferon alpha and BCNU in recurrent glioma. *J Neurosurg* 1995; 82: 430-435.
3. Galanis E, Buckner JC, Burch PA, et al. Phase II trial of nitrogen mustard, vincristine, and procarbazine in patients with recurrent glioma: North Central Cancer Treatment Group results. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2953-2958.
4. Mason WP, Krol GS, DeAngelis LM. Low-grade oligodendroglioma responds to chemotherapy. *Neurology* 1996; 46: 203-207.
5. Buckner JC, Gesme D Jr, O'Fallon JR, et al. Phase II trial of procarbazine, lomustine, and vincristine as initial therapy for patients with low-grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma: efficacy and associations with chromosomal abnormalities. *J Clin Oncol* 2003; 21: 251-255.
6. Stege EM, Kros JM, de Bruin HG, et al. Successful treatment of low-grade oligodendroglial tumors with a chemotherapy regimen of procarbazine, lomustine, and vincristine. *Cancer* 2005; 103: 802-809.
7. Shaw EG, Wang M, Coons SW, et al. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3065-3070.
8. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med* 2016; 374: 1344-1355.

Начало на стр. 13

для формирования высококвалифицированных специалистов, молодые доктора в течение целого рабочего дня имели возможность обсудить волнующие их вопросы: Как правильно выбирать темы для научных исследований? Как правильно писать статьи для журналов? ESTRO провело заседание комитета молодых радиотерапевтов, на котором доктор из Франции, Израиля, Великобритании, Италии и Нидерландов представили свои школы. Очень жаль, что на сегодняшний день российская школа не участвовала в этом мероприятии, но мы точно знаем к чему нам стремиться.

На ESTRO35 большее внимание уделялось вопросам лечения рака молочной железы, рака предстательной железы, рака прямой кишки, учитывая актуальность проблем.

В лекции С.Сcoles (Великобритания) по частичному облучению молочной железы были подробно обсуждены вопросы кому, когда и как возможно проведение данной вида лучевой терапии, а также детально разобраны показания и противопоказания к применению этой методики.

На эту же тему состоялись дебаты о технике проведения частичного облучения молочной железы (PBI). Лекторы, несомненные специалисты в данной области, из Германии, Италии, Дании и Венгрии очень эмоционально доказывали преимущества различных методик. Каждый приводил неоспоримые доказательства того, что именно его технология, лучшая. Слушатели смогли оценить плюсы и минусы мультикатетерной брахитерапии, интраоперационной лучевой терапии и интенсивно модулированной лучевой терапии.

На симпозиуме, посвященном выбору объемов облучения регионарных лимфатических узлов при раке молочной железы, лекторы обсудили вопросы необходимости проведения лучевой терапии на аксиллярную зону.

Проф. P.Poortmans затронул крайне важную проблему лучевой терапии - парастерального коллектора.

В этом году большое внимание уделили вопросам кардиотоксичности лучевой терапии и поиску путей решения этой проблемы.

Все очень ждали результатов исследования Fast Forward. Оно должно было быть окончено в 2016 году, включило в себя 4000 пациентов, которым проводилась дистанционная лучевая терапия молочной железы в режиме ускоренного гипофракционирования РД 5,4Гр, 5 фракций, СД 27 Гр, в сравнении с режимом РД 2,67, 15 фракций, СД 40 Гр. Однако столь долгожданные результаты, способные перевернуть взгляды и подходы к лечению, доложены не были.

Отдельно хочется отметить подробнейший разбор выборов объемов облучения при раке прямой кишки, который был блестяще представлен V.Valentini (Италия). Лектор продемонстрировал результаты интернационального консенсуса, рассказал как было непросто прийти к единому мнению и, тем самым, подтвердил всю сложность, важность и необходимость взаимодействия при выборе СТВ.

Особое место занял доклад S.Bach (Великобритания) на тему «Путь вперед в стратегии сохранения органа при раке прямой кишки. Смело

идти!». Несмотря на невысокую радиочувствительность аденокарциномы к лучевой терапии, есть пациенты, у которых возможно достичь полного клинического ответа, и, тем самым, избежать калечащей операции. Совершенно невозможно пренебрегать этими фактами. Очень надеемся, что этот подход, который в Европе набирает популярность, найдет свое место и у нас.

К.Haustermans (Бельгия) детально в своей лекции разобрала вопросы поиска новых инструментов для снижения токсичности при облучении органов малого таза. Безусловно, обсуждение начали с современных технологий лучевой терапии. При применении технологии IMRT возможно снизить нагрузку на критические органы и ткани. Так, например, было продемонстрировано фиксирующее приспособление «Belly Board», на котором пациент находится в положении лежа на животе во время сеанса лучевой терапии, тем самым, значительно уменьшается нагрузка на тонкую кишку. Эндоректальные гели, маркеры, пробиотики, беклеме-тазон, сульфасалазин и даже статины – это средства, которые могут помочь нашим пациентам минимизировать грозные осложнения лучевой терапии.

Также были проведены мультидисциплинарные разборы 4 клинических случаев рака молочной железы и 2 случаев рака прямой кишки. В обсуждении выбора правильной тактики хирургического лечения, схем химиотерапии и объемов лучевой терапии приняли участие 75 специалистов. Активное обсуждение, большое количество затронутых вопросов, споры, сопровождающиеся интерактивным голосованием аудитории еще раз продемонстрировали важность проведения мероприятий именно в таком формате.

10 секций было посвящено вопросам применения брахитерапии, на которых обсуждались локализации, где наиболее часто применяется контактная лучевая терапия: рак предстательной железы, рак шейки и тела матки, рак влагалища. Исследователи доложили результаты лечения рака бронхов, рака желчных протоков, рака пищевода, рака прямой кишки, хотя применение брахитерапии в лечении данных нозологий не так распространено. Хочется отметить тот факт, что на всех секциях по брахитерапии залы были полные, что подчеркивает неослабевающий интерес к данному виду лучевой терапии.

Особое внимание было уделено терапии рака легкого, опухолей головы и шеи, лимфом, вопросам дозиметрии и планирования.

В завершении обзора хочется уделить внимание очень важному социальному мероприятию. 1 мая во второй раз в рамках конференции ESTRO был проведен благотворительный забег против рака, собранные средства пойдут на борьбу с онкологическими заболеваниями. В этом году зарегистрировано 128 команд, 500 участников. Врачи и их пациенты бежали вместе. Победила команда FIATO из Италии, преодолевшая дистанцию в 5 км за 16 минут.

Конгресс был проведен на высочайшем уровне, и даже дождливая погода не испортила впечатление, а лишь помогла участникам сосредоточиться на научной программе и не отвлекаться на очарование Турина. В 2017 году радиотерапевтов ждет Вена.



ОТСРОЧЕННОЕ ПРОВЕДЕНИЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ УВЕЛИЧИВАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ ИПСИЛАТЕРАЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

По результатам исследования, представленного на ежегодной конференции Американской ассоциации по исследованию рака (American Association for Cancer Research), отсроченное проведение лучевой терапии увеличивает риск развития рецидива рака молочной железы (РМЖ) у женщин, перенесших оперативное вмешательство по поводу внутрипротоковой карциномы (DCIS).

В исследовании приняли участие больные, занесенные в раковый регистр штата Миссури в 1996-2011 гг., которым было выполнено хирургическое вмешательство по поводу DCIS. Под отсроченным проведением лучевой терапии подразумевалось начало ее проведения спустя более 8 недель от выполнения операции. Целью проведения исследования явилась оценка корреляции между началом проведения лучевой терапии и риском рецидива опухоли в ипсилатеральной молочной железе. Помимо этого, исследователи поставили цель проанализировать, какие факторы способствуют проведению отсроченной лучевой терапии.

В общей сложности в исследовании были проанализированы данные 5916 больных DCIS, которым была выполнена операция. У 3159/5916 (53,4%) пациенток лучевая терапия была проведена в течение 8 недель после операции, у 1053/5916 (17,8%) больных – спустя более 8 недель после операции, а 1702/5916 (28,8%) пациенток ко времени начала проведения первого курса химиотерапии еще не получили лучевую терапию.

Медиана наблюдения составила 72 месяца. За это время у 182/5916 (3,1%) больных был диагностирован ипсилатеральный РМЖ. По результатам данного исследования отсроченное проведение лучевой терапии увеличивало риск развития ипсилатерального РМЖ на 26% (HR 1,26; 95% ДИ1,00-1,59; p=0,049). Сравнение проводилось со временем проведения лучевой терапии в общепринятые сроки. Отсутствие лучевой терапии увеличивало риск развития ипсилатерального РМЖ на 35%.

Как ни странно, но причинами отсроченного проведения лучевой терапии были раса пациентки, незамужнее положение, пожилой возраст, большой размер опухоли и наличие опухолевых клеток в краях послеоперационного рубца.

Авторы исследования сделали вывод о том, что проведение лучевой терапии больным DCIS спустя более 8 недель от выполнения операции увеличивает риск развития ипсилатерального РМЖ.

Источник: Liu Y, Yun S, Lian M, et al. Radiation therapy delay after DCIS treatment linked to increased risk of ipsilateral breast tumours. American Association for Cancer Research 2016, abstract № 2576.

МОСКВА, КРОКУС ЭКСПО
15-17 НОЯБРЯ 2016

XX

РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

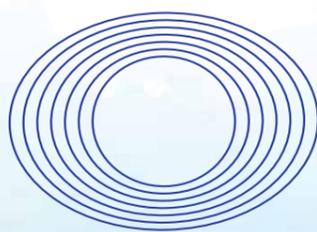
20 ЛЕТ ОБЪЕДИНЯЯ СООБЩЕСТВО

ВАЖНЫЕ ДАТЫ:

ДО 18 МАЯ 2016 ОТКРЫТ ПРИЕМ ЗАЯВОК НА ЛЕКЦИИ И ДОКЛАДЫ

ДО 12 СЕНТЯБРЯ 2016 ОТКРЫТ ПРИЕМ ТЕЗИСОВ ДОКЛАДОВ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ДО 14 СЕНТЯБРЯ 2016 ОТКРЫТА БЕСПЛАТНАЯ ОНЛАЙН РЕГИСТРАЦИЯ



ФГБУ РОНЦ
ИМ. Н.Н.БЛОХИНА
МИНЗДРАВА РОССИИ



АОР
Ассоциация
Онкологов
России

WWW.ROSONCOWEB.RU

ФОКУС НА РАК ЛЕГКОГО

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АДЬЮВАНТНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ВАКЦИНОЙ MAGE-A3 У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

(Результаты рандомизированного исследования 3 фазы MAGRIT)

Рак легкого (РЛ) является основной причиной смерти от злокачественных новообразований во всем мире [1]. Около 85% всех случаев РЛ приходится на долю немелкоклеточного РЛ (НМРЛ). Несмотря на то, что стандартом терапии I, II и в ряде случаев IIIA стадии заболевания является хирургическое вмешательство, выполняемое в радикальном объеме [2], 5-летняя общая выживаемость (ОВ) при этом не превышает 50% [3]. Проведение адъювантной химиотерапии режимами на основе цисплатина позволяет увеличить данный показатель на 5-8% у больных II-IIIА стадиями НМРЛ [4]. В связи с тем, что у большинства пациентов ко времени диагностирования НМРЛ имеются сопутствующие заболевания, индуцированные табакокурением, лишь немногие из них могут переносить химиотерапию без развития тех или иных нежелательных явлений [5]. Этим обусловлена необходимость создания более безопасных и эффективных схем адъювантной терапии больных с данной патологией.

Основной целью проведения антиген-специфической иммунотерапии является усиление Т-клеточного ответа, направленного против антигенов, экспрессируемых опухолью. MAGE-A3 (Melanoma Associated Gene – гены, ассоциированные с меланомой) представляет из себя антиген человека, который кодирует антигены, распознаваемые цитотоксическими Т-клетками. Ген MAGE, впервые найденный у больных меланомой, представлен по-разному в различных солидных опухолях. Например, экспрессия гена MAGE отмечена у 30-50% больных НМРЛ с более высоким уровнем экспрессии у больных плоскоклеточным раком (48%) по сравнению с неплюскоклеточным (24%) [6]. Помимо этого, ген присутствует на нормальных клетках, в частности, в клетках плаценты и яичек, где он себя не проявляет [7, 8]. Вакцина MAGE-A3 состоит из рекомбинантного MAGE-A3 белка и смеси адъювантов AS15 [9]. В исследованиях 2 фазы введения вакцины MAGE-A3 с иммуностимуляторной смесью AS02B (собственный адъювант GlaxoSmithKline, монофосфорил липид А, сложная липидная смесь QS-21) способствовали усилению гуморального ответа у больных НМРЛ, имеющих IB-II стадии заболевания [10]. При этом профиль безопасности исследуемого препарата был приемлемым [11]. При медиане наблюдения 38,8 мес. у 35% больных, получивших MAGE-A3, и 43% больных, получивших плацебо, развился рецидив заболевания (HR 0,76; 95% CI 0,48-1,21). Полученные результаты явились основанием для проведения рандомизированного многоцентрового исследования 3 фазы по изучению эффективности

адъювантной иммунотерапии вакциной MAGE-A3 у больных НМРЛ [12]. Окончательные результаты данной работы были представлены недавно в журнале The Lancet Oncology [13].

В рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании 3 фазы MAGRIT приняли участие больные с гистологически подтвержденным диагнозом НМРЛ IB, II или IIIА стадиями заболевания с радикально удаленной первичной опухолью. У всех участников исследования была определена экспрессия гена MAGE-A3. До включения в исследование пациенты могли получать химиотерапию с адъювантной целью. Все больные были рандомизированы в соотношении 2:1 в две группы, одна из которых получала иммунотерапию рекомбинантным MAGE-A3 с иммуностимуляторной смесью AS15 (13 инъекций внутримышечно), а вторая – плацебо. При рандомизации учитывалось предшествующее проведение пациенту адъювантной химиотерапии. Рандомизация была выполнена в течение 12 недель в той группе пациентов, у которых было только хирургическое вмешательство, и в течение 3-6 недель после проведения последнего курса химиотерапии с включением препаратов платины у тех больных, у кого она была. Лечение продолжалось в течение 27 месяцев. Первые 5 введений выполнялись с интервалом в 3 недели, последующие 8 – каждые 12 недель. Оценка эффективности лечения проводилась каждые 3 месяца и включала в себя выполнение компьютерной томографии (КТ) органов грудной и брюшной полости. Определение уровня анти-MAGE-A3 антител проводили до начала лечения, после 2, 4, 6, 7, 9, 13 введений и спустя 1 год после прекращения лечения.

Основным критерием эффективности был показатель безрецидивной выживаемости (БРВ). Помимо этого оценивались общая выживаемость (ОВ), профиль безопасности, качество жизни больных и уровень анти-MAGE-A3 антител в крови. С октября 2007 г. по июль 2012 г. в исследование было включено 2312 больных НМРЛ I, II или III А стадиями заболевания. У всех вошедших в исследование больных была выявлена экспрессия гена MAGE-A3. После рандомизации 1515 пациентов стали получать терапию MAGE-A3 и 757 – плацебо. У 40 больных по тем или иным причинам терапия не была проведена. У 784/1515 (51,7%) больных, получивших MAGE-A3, и 392/757 (51,7%) пациентов, получивших плацебо, до включения в исследование была проведена адъювантная химиотерапия. Медиана наблюдения составила 38,1 (27,9-48,4) мес. в группе MAGE-A3 и 39,5

(27,9-50,4) мес. в группе плацебо. Характеристики пациентов в исследуемых группах были сопоставимы между собой.

По результатам данного исследования медиана БРВ во всей популяции больных составила 60,5 мес. (95% CI: [57,2 – не достигнута]) в группе пациентов, получивших MAGE-A3, и 57,9 мес. [55,7 – не достигнута] в группе больных, получивших плацебо (HR 1,02; 95% CI: [0,89-1,18]; p=0,74). Среди пациентов, не получивших адъювантную химиотерапию, медиана БРВ составила 58,0 мес. (95% CI: [56,6 – не достигнута]) в группе MAGE-A3 и 56,9 мес. [44,4 – не достигнута] в группе плацебо (HR 0,97, 95% CI: [0,80-1,18]; p=0,76). Отсутствие выраженного терапевтического ответа не позволило определить прогностические биомаркеры на терапию вакциной MAGE-A3. Частота нежелательных явлений 3 и более степени была одинаковой между сравниваемыми группами (246/1515 [16%] больных в группе иммунотерапии и 122/757 [16%] в группе плацебо). Из них чаще всего встречались инфекции (37 [2%] в группе MAGE-A3 и 19 [3%] в группе плацебо), сосудистая патология (30 [2%] и 17 [3%] соответственно) и новообразования (как доброкачественные, так и злокачественные; 29 [2%] и 16 [2%] соответственно). Авторы исследования пришли к выводу, что адъювантная иммунотерапия MAGE-A3 не способствует увеличению БРВ больных НМРЛ по сравнению с плацебо. Данные результаты явились основанием для прекращения последующего изучения MAGE-A3 у больных НМРЛ.

Литература:

1. J Ferlay, E Steliarova-Foucher, J Lortet-Tieulent, et al. Reprint of: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*, 51 (2015), pp. 1201-1202.
2. J Vansteenkiste, D De Ruyscher, WE Eberhardt, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 24 (suppl 6) (2013), pp. vi89-vi98.
3. R Arriagada, B Bergman, A Dunant, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 350 (2004), pp. 351-360.
4. JP Pignon, H Tribodet, GV Scagliotti, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*, 26 (2008), pp. 3552-3559.
5. JY Douillard, R Rosell, M De Lena, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIА non-small-cell lung cancer (Adjuvant

Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 7 (2006), pp. 719-727.

6. A Kim, J Jassem, H Tada, et al. MAGE-A3 gene expression frequency and demography data of stage IB to IIIA NSCLC patients from ongoing MAGRIT phase III trial evaluating MAGE-A3 Antigen Specific Cancer Immunotherapeutic (ASCI) as adjuvant treatment. *Ann Oncol*, 21 (suppl 8) (2010), p. 134.

7. E De Plaen, K Arden, C Traversari, et al. Structure, chromosomal localization, and expression of 12 genes of the MAGE family. *Immunogenetics*, 40 (1994), pp. 360-369.

8. AA Jungbluth, KJ Busam, D Kolb, et al. Expression of MAGE-antigens in normal tissues and cancer. *Int J Cancer*, 85 (2000), pp. 460-465.

9. CW Cluff. Monophosphoryl lipid A (MPL) as an adjuvant for anti-cancer vaccines: clinical results. *Adv Exp Med Biol*, 667 (2010), pp. 111-123.

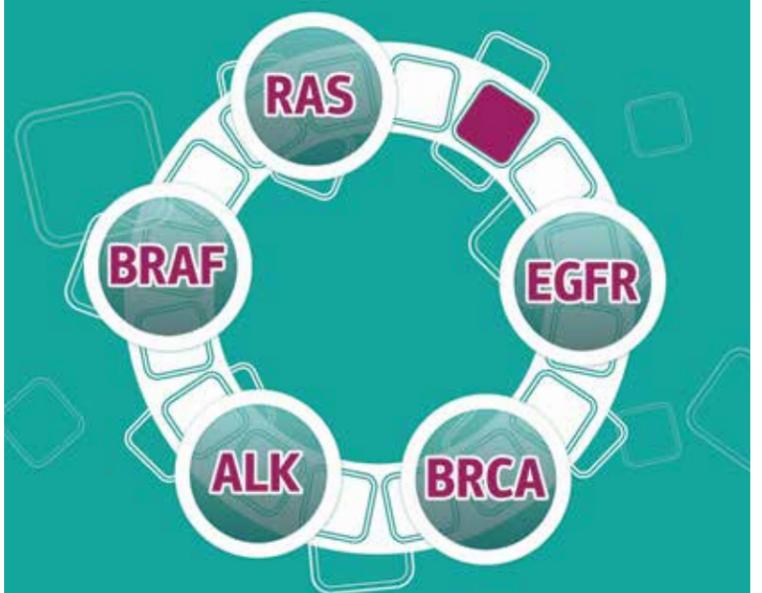
10. WH Kruit, S Suci, B Dreno, et al. Selection of immunostimulant AS15 for active immunization with MAGE-A3 protein: results of a randomized phase II study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group in Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*, 31 (2013), pp. 2413-2420.

11. J Vansteenkiste, M Zielinski, A Linder, et al. Adjuvant MAGE-A3 immunotherapy in resected non-small-cell lung cancer: phase II randomized study results. *J Clin Oncol*, 31 (2013), pp. 2396-2403.

12. CF Mountain. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest*, 111 (1997), pp. 1710-1717.

13. J Vansteenkiste, Cho B, Vanakesa T, et al. Efficacy of the MAGE-A3 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small-cell lung cancer (MAGRIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, available online 27 April 2016.

Национальная программа общества клинической онкологии МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



AstraZeneca

AMGEN

MERCK

Pfizer

Здоровое будущее
некоммерческое партнерство

WWW.CANCERGENOME.RU

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫМ МЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) составляет около 15% от всех злокачественных новообразований легкого. Заболевание характеризуется плохим прогнозом, связанным как с быстрым ростом и ранним метастазированием, так и с развитием резистентности к лекарственным препаратам [1, 2]. В связи с тем, что большинство пациентов на момент постановки диагноза имеют распространенный процесс, стандартом терапии больных МРЛ является химиотерапия (режимы на основе препаратов платины) и профилактическое облучение головного мозга [3]. Несмотря на высокую частоту объективного ответа, рецидив МРЛ обычно возникает спустя год от момента начала лечения. Последующая терапия химиорезистентной опухоли проводится топотеканом или режимами на основе антрациклинов. На сегодняшний день ингибитор топоизомеразы I топотекан является единственным препаратом второй линии терапии МРЛ, одобренным Управлением по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) [4]. В качестве альтернативы применяется эпирубицин, ингибитор топоизомеразы II. Режим САV (циклофосфамид/адриамицин/винкристин) с включением последнего препарата используется в терапии МРЛ [5]. В отличие от этих цитостатиков, попытки применения таргетных препаратов, так же как и других цитостатиков, были далеко не такими успешными [3].

Характерной чертой МРЛ является появление в крови большого числа циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК), ассоциированных с метастазированием и плохим прогнозом заболевания [6, 7]. По данным Ноу и соавторов, у 85% больных МРЛ в периферической крови имеются ЦОК, среднее число которых составляет 1600 клеток на 7,5 мл крови [8]. Число ЦОК до начала лечения и изменение их числа после первого курса химиотерапии расцениваются как независимые факторы прогноза заболевания. В исследовании, опу-

бликованном Huang и соавторами, у 15/24 больных метастатическим МРЛ снижение числа ЦОК после лечения более чем на 95% от момента начала терапии цисплатином/этопозидом коррелировало с увеличением показателя выживаемости больных [9]. Более того, ЦОК способны взаимодействовать с клетками иммунной системы [10].

К сожалению, чувствительность ЦОК к химиотерапии МРЛ до сих пор неизвестна, что преимущественно связано с недостаточным числом данных клеток, необходимых для проведения подобного рода исследований. В связи с этим интересной кажется работа, проведенная Hamilton и соавторами, которые решили определить чувствительность ЦОК к цитостатикам *in vitro* на материале, полученном от больных метастатическим МРЛ [11, 12]. В качестве исследуемого материала были взяты клеточные линии МРЛ с ЦОК (BHGc7 и BHGc10), чувствительность которых к цитостатикам (эпирубицин, топотекан, цисплатин и этопозид) *in vitro* сравнивалась с чувствительностью к постоянным клеточным линиям МРЛ, полученным как из основного, так и из метастатического очагов. Результаты исследования были опубликованы в февральском номере журнала TLCR (Translational Lung Cancer Research) [13].

Клеточная линия SCLC26A была выделена из плеврита больного МРЛ до начала терапии. Клеточные линии GLC14 и GLC16 были получены от того же пациента до и после первого курса химиотерапии; DMS153 выделена из метастазов в печени, NCI-H526 – из метастазов в костях, NCI-H417 – из первичного очага до начала терапии. Все клеточные линии, за исключением SCLC26A, были заготовлены в университетской клинике Копенгагена (the Finsen Center). Клеточные линии МРЛ с ЦОК (BHGc7 и BHGc10) были выделены в США из периферической крови больных метастатическим МРЛ [9]. Клетки культивировали в среде RPMI-1640 (Seromed, Берлин, Герма-

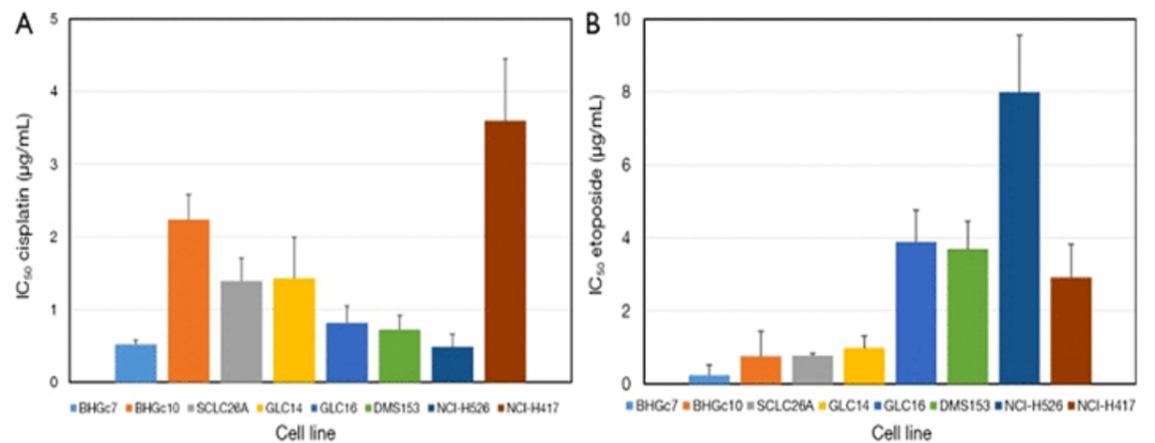


Рисунок 2. Значения IC_{50} для цисплатина (А) и этопозида (В) относительно клеточных линий с ЦОК и постоянных клеточных линий МРЛ.

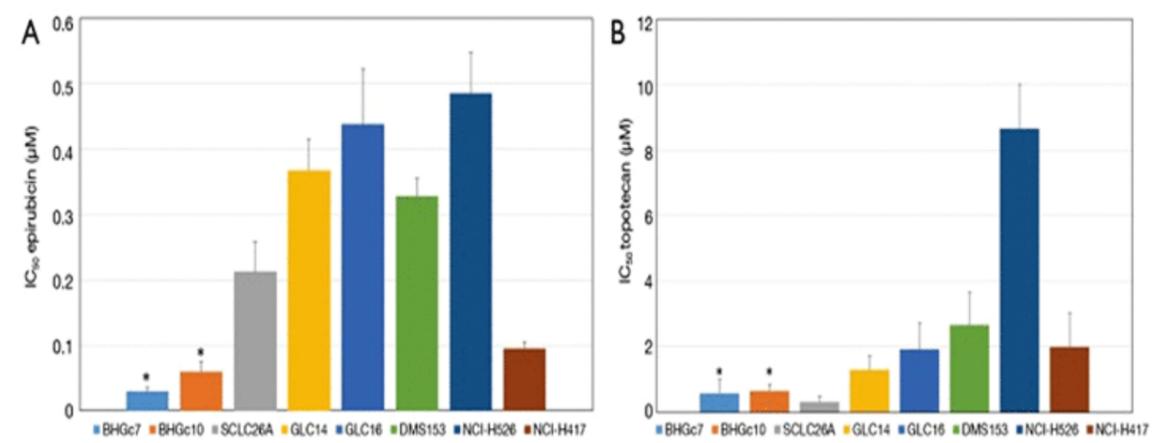


Рисунок 3. Значения IC_{50} для эпирубицина (А) и топотекана (В) относительно клеточных линий с ЦОК и постоянных клеточных линий МРЛ.

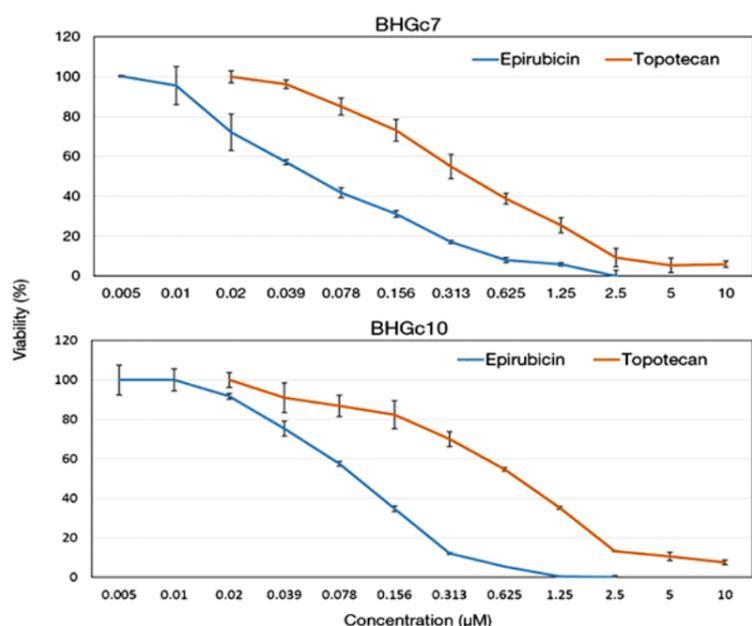


Рисунок 1. Цитотоксическая активность эпирубицина и топотекана относительно клеточных линий с ЦОК (BHGc7 и BHGc10).

ния) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (Seromed) и антибиотиков (Sigma-Aldrich). Затем их растворяли в количестве 1×10^4 в 100 мкл среды и наносили в лунки 96-луночного планшета, после чего к ним добавляли цитостатики. После инкубирования в течение 4 дней выполняли анализ.

Цитотаксическая активность эпирубицина и топотекана относительно клеточных линий с ЦОК (BHGc7 и BHGc10) была выполнена с помощью хромато-масс-спектрометра. По результатам исследования оказалось, что эпирубицин был в 7,2-12,3 раз более цитотоксичным для клеточных линий, чем топотекан (рис 1).

Цитотоксическая активность цисплатина, этопозид, эпирубицина и топотекана относительно клеточных линий с ЦОК и постоянных клеточных линий МРЛ была также выполнена с помощью хромато-масс-спектрометра. Значения концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}) для цисплатина и этопозид суммированы на рис. 2, для эпирубицина и топотекана – на рис. 3.

Несмотря на то, что клеточная линия BHGc7 является более чувствительной к цисплатину, значения IC_{50} относительно BHGc7 были в 4 раза выше. Чувствительность клеточных линий МРЛ к терапии цисплатином была различной, за исключением клеточной линии NCI-H417, которая оказалась химиорезистентной (рис. 2А). Половина клеточных линий, включая BHGc7 и 10, оказались высокочувствительными к терапии

этопозидом, но значения IC_{50} были повышены только относительно клеточных линий GLC14, DMS153, NCI-H526 и NCI-H417 (рис. 2В). Обе клеточные линии с ЦОК оказались более чувствительными к терапии эпирубицином по сравнению с постоянными клеточными линиями МРЛ (рис. 3А). Клеточная линия NCI-H417 оказалась частично чувствительной к цитостатикам. В среднем, клеточные линии МРЛ оказались в 5-10 раз более резистентными к терапии эпирубицином по сравнению с BHGc7 и BHGc10 и в 5,5 раз более резистентными к терапии топотеканом. В последнем случае исключение составила чувствительная к топотекану клеточная линия SCLC26A (рис. 3 В). Клеточная линия NCI-H526 оказалась высокорезистентной к терапии топотеканом. На основании проведенного исследования авторы пришли к выводу, что ЦОК могут являться маркером ответа опухоли на терапию определенными цитостатиками.

Литература:

- Byers LA, Rudin CM. Small cell lung cancer: where do we go from here? *Cancer* 2015; 121: 664-72.
- Pillai RN, Owonikoko TK. Small cell lung cancer: therapies and targets. *Semin Oncol* 2014; 41: 133-42.
- Kalemkerian GP. Advances in pharmacotherapy of small cell lung cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 2385-96.
- Asai N, Ohkuni Y, Kaneko N, et al. Relapsed small cell lung cancer: treatment options and latest developments. *Ther Adv*
- Med Oncol 2014; 6: 69-82.
- López-González A, Diz P, Gutierrez L, et al. The role of anthracyclines in small cell lung cancer. *Ann Transl Med* 2013; 1: 5.
- Yu N, Zhou J, Cui F, et al. Circulating tumor cells in lung cancer: detection methods and clinical applications. *Lung* 2015; 193: 157-71.
- Hodgkinson CL, Morrow CJ, Li Y, et al. Tumorigenicity and genetic profiling of circulating tumor cells in small-cell lung cancer. *Nat Med* 2014; 20: 897-903.
- Hou JM, Krebs MG, Lancashire L, et al. Clinical significance and molecular characteristics of circulating tumor cells and circulating tumor microemboli in patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 525-32.
- Huang CH, Wick JA, Sittampalam GS, et al. A multicenter pilot study examining the role of circulating tumor cells as a blood-based tumor marker in patients with extensive small-cell lung cancer. *Front Oncol* 2014; 4: 271.
- Hamilton G, Rath B, Klameth L, et al. Small cell lung cancer: recruitment of macrophages by circulating tumor cells. *Oncol Immunology* 2015. [Epub ahead of print]
- Hamilton G, Burghuber O, Zeillinger R. Circulating tumor cells in small cell lung cancer: ex vivo expansion. *Lung* 2015; 193: 451-2.
- Hamilton G, Rath B, Burghuber O. Chitinase-3-like-1/YKL-40 as marker of circulating tumor cells. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4: 287-91.
- Hamilton G, Rath B, Holzer S, et al. Second-line therapy for small cell lung cancer: exploring the potential role of circulating tumor cells. *Transl Lung Cancer Res* 2016; 5(1): 71-77.

СРАВНЕНИЕ ГЕФИТИНИБА С ЭРЛОТИНИБОМ ВО ВТОРОЙ И ПОСЛЕДУЮЩИХ ЛИНИЯХ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ЛЕГКОГО

(Результаты рандомизированного исследования 3 фазы WJOG 5108L)

Значительный прогресс в лечении метастатической формы НМРЛ (мНМРЛ) связан с выявлением мутации в структуре гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и появлением таких ингибиторов тирозинкиназы (ТКИ) 1-го поколения, как эрлотиниб (Тарцева, OSI Pharmaceuticals) и gefitinib (Иресса, AstraZeneca). Рекомендуются дозы эрлотиниба соответствуют максимально переносимой дозе и составляет 150 мг/день, тогда как максимально переносимая доза gefitinib в 3 раза выше его стандартной рекомендуемой дозы (250 мг/день).

Исследования по изучению эффективности терапии ТКИ EGFR начались около десяти лет назад. Постепенно появились данные о том, что больные аденокарциномой, женщины, ранее не курящие пациенты и больные азиатского происхождения являются более чувствительными к данным препаратам [3, 4]. Ряд последующих исследований позволил выявить, что больные с мутацией в структуре гена EGFR имеют более выраженный противоопухолевый эффект при приеме gefitinib или эрлотиниба [5, 6]. Таким образом, на сегодняшний день ТКИ EGFR являются основой терапии больных НМРЛ с мутацией EGFR.

В исследовании 2 фазы IDEAL 1 (изучение эффективности двух дозовых режимов gefitinib у больных мНМРЛ) было выявлено, что частота объективного ответа (ЧОО) у больных азиатской расы (японцы) составляет 27,5%, что превосходит ЧОО у пациентов неазиатского происхождения [3]. Результатом полученных данных явилось одобрение gefitinib в Японии в 2002 г. в качестве препарата второй и последующих линий химиотерапии. Четыре года спустя в исследовании 3 фазы ISEL (сравнение эффективности gefitinib и плацебо в качестве второй и третьей линии терапии больных мНМРЛ) было показано, что терапия gefitinibом не обладает преимуществом перед плацебо в отношении показателей общей выживаемости (ОВ) больных (5,6 мес. и 5,1 мес. соответственно; HR 0,89; p=0,087) [7]. Напротив, в схожем по дизайну исследовании 3 фазы BR.21 (прямое сравнение между эрлотинибом и плацебо у больных мНМРЛ, ранее получавших одну или две линии химиотерапии с платиновыми производными) медиана ОВ была достоверно выше в группе больных, получавших эрлотиниб (6,7 мес. и 4,7 мес. соответственно; HR 0,70; p=0,001) [8]. На основании полученных результатов эрлотиниб был одобрен в Японии в 2007 г. у больных мНМРЛ, рефрактерных к химиотерапии

первой или второй линии.

Несмотря на то, что в 2008-2009 гг. оба препарата широко использовались в Японии, прямых проспективных исследований 3 фазы, сравнивающих между собой gefitinib и эрлотиниб в лечении мНМРЛ, не было. В связи с этим группой японских исследователей во главе с проф. Urata Y. было инициировано мультицентровое рандомизированное исследование 3 фазы, целью которого было показать, что терапия gefitinibом не хуже по сравнению с терапией эрлотинибом. Результаты данной работы были опубликованы недавно в Journal of Clinical Oncology [9].

В исследовании приняли участие больные с гистологически или цитологически подтвержденным диагнозом аденокарциномы легкого ПШВ или IV стадии или с рецидивом заболевания после выполненного оперативного вмешательства. Все пациенты получили не менее одной линии химиотерапии по поводу метастатического процесса и никогда не находились на терапии ТКИ EGFR. Возраст участников исследования был ≥20 лет, статус по шкале ECOG 0-2. Все пациенты, вошедшие в исследование, имели измеряемые очаги заболевания; нормальное функционирование всех жизненно важных органов. У участников исследования определяли мутацию в структуре гена EGFR.

Все пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы, одна из которых получала эрлотиниб (150 мг/день), а вторая – gefitinib (250 мг/день). Терапия продолжалась до прогрессирования заболевания или развития признаков непереносимой токсичности или отказа пациента от участия в исследовании. При развитии нежелательных явлений доза эрлотиниба могла быть снижена до 100 мг в день и 50 мг в день, а доза gefitinib – до 250 мг каждые два или три дня [10-12]. Основным критерием эффективности был показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП). Помимо этого проводилась оценка ОВ, ЧОО, токсичности, времени до неудачи лечения (time to treatment failure, TTF). Оценка терапии (КТ грудной и брюшной полости) выполнялась каждые 4 недели.

С июля 2009 г. по октябрь 2012 г. в исследование был включен 561 пациент из 63 клиник Японии. Из них у 401 (71,7%) больного была выявлена мутация в структуре гена EGFR. Анализ полученных результатов был выполнен на данных 551 участника исследования (276 – из группы, получавшей gefitinib, и 275 – из группы, находившейся на терапии эрлотинибом). Все характеристики больных на момент

начала терапии, за исключением общесоматического статуса по шкале ECOG, были сопоставимы между сравниваемыми группами. Медиана наблюдения составила 25,1 мес. (95% CI 22,1-30,1 мес.) в группе, получавшей gefitinib, и 26,5 мес. (95% CI 21,9-35,1 мес.) в группе, получавшей эрлотиниб. Основной причиной прекращения лечения было прогрессирование заболевания.

По результатам данного исследования медиана ВБП в группе больных, получавших gefitinib, и в группе, находившейся на терапии эрлотинибом, составила 6,5 мес. и 7,5 мес. соответственно (HR 1,125; 95% CI 0,940-1,347; p=0,257). Медиана времени до неудачи лечения составила 5,6 и 5,3 мес. соответственно (HR 1,032; 95% CI 0,866-1,231). Медиана ОВ между сравниваемыми группами составила 22,8 мес. (gefitinib) и 24,5 мес. (эрлотиниб) (HR 1,038; 95% CI 0,833-1,294; p=0,768). Показатель ЧОО составил 45,9% и 44,1% соответственно. Результаты по ВБП и ОВ между сравниваемыми группами представлены на рис. 1. Медиана ВБП у больных, имевших мутацию в структуре гена EGFR,

составила 8,3 мес. (gefitinib) и 10,0 мес. (эрлотиниб) (HR 1,093; 95% CI 0,879-1,358; p=0,424). Результаты по ВБП у больных, имевших мутацию EGFR, а также мутацию Ex 19de в гене EGFR, мутацию L858R и не имеющих мутацию в структуре гена EGFR, представлены на рис. 2.

Среди нежелательных явлений 3-4 степени в обеих группах преобладали кожная сыпь (2,2% в группе gefitinib и 18,1% в группе эрлотиниба) и подъем уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ) в сыворотке крови (6,1% и 13,0% в группе gefitinib и 2,2% и 3,3% в группе эрлотиниба).

Таким образом, проведенное исследование явилось первым проспективным рандомизированным исследованием 3 фазы, напрямую сравнивающим между собой два ТКИ EGFR первого поколения (gefitinib и эрлотиниб) в лечении больных метастатической аденокарциномой легкого. На основании полученных результатов авторы сделали вывод о том, что при оценке показателя ВБП терапия gefitinibом не уступает терапии эрлотинибом в данной группе пациентов.

Литература:

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013. 63:11-30.
2. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011. 6: 244-285.
3. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (the IDEAL 1 trial). *J Clin Oncol.* 2003. 21: 2237-2246.
4. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: A randomized trial. *JAMA.* 2003. 290: 2149-2158.
5. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004. 350: 2129-2139.
6. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science.* 2004. 304: 1497-1500.
7. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: Results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet.* 2005. 366: 1527-1537.
8. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005. 353: 123-132.
9. Urata Y, Katakami N, Morita S, et al. Randomized phase III study comparing gefitinib with erlotinib in patients with previously treated advanced lung adenocarcinoma: WJOG 5108L. *J Clin Oncol.* 2016. Published online before print March 28, 2016, doi:10.1200/JCO.2015.63.4154.
10. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010. 362: 2380-2388.
11. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): An open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010. 11: 121-128.
12. Satoh H, Inoue A, Kobayashi K, et al. Low-dose gefitinib treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring sensitive epidermal growth factor receptor mutations. *J Thorac Oncol.* 2011. 6: 1413-1417.

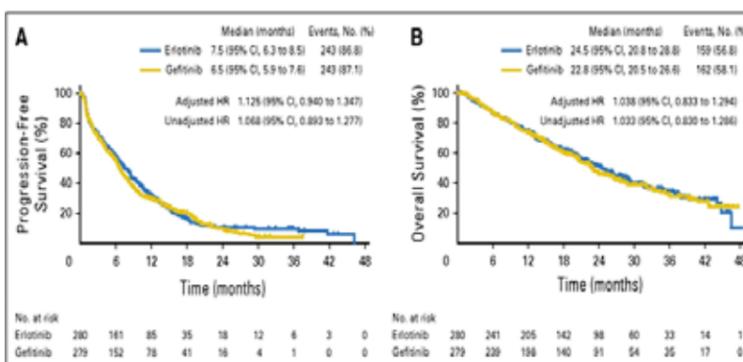


Рисунок 1. Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость в группах больных, получавших gefitinib/эрлотиниб.

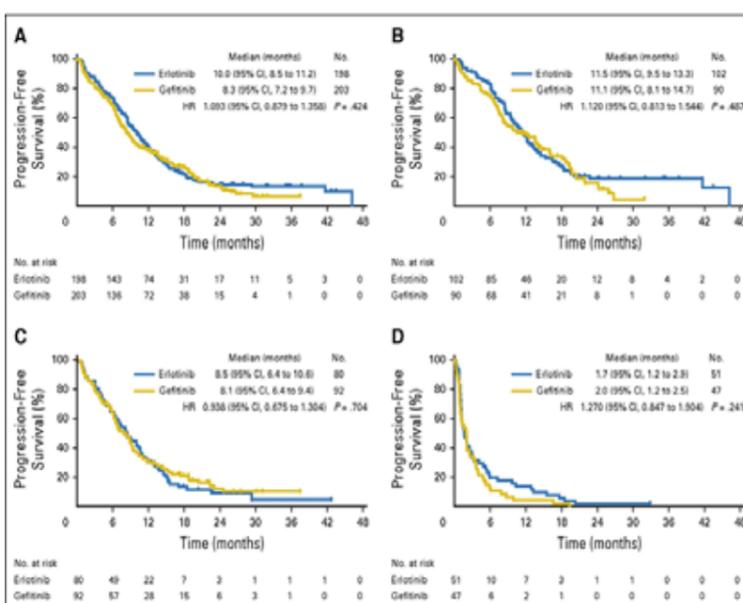


Рисунок 2. Выживаемость без прогрессирования в группах больных, получавших gefitinib/эрлотиниб, в зависимости от мутационного статуса опухоли: А – имевшие мутацию EGFR, В – имевшие мутацию Ex 19de в гене EGFR, С – имевшие мутацию L858R, D – не имеющие мутацию в структуре гена EGFR.

СЕЛУМЕТИНИБ ± ЭРЛОТИНИБ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО С «МУТИРОВАННЫМ»/«ДИКИМ» ТИПОМ ГЕНА KRAS

На сегодняшний день рак легкого является ведущей причиной смерти от злокачественных новообразований, как среди мужчин, так и среди женщин [1]. Стандартом первой линии терапии больных метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с отсутствием мутации в структуре гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и мутации киназы анапластической лимфомы (ALK) являются режимы химиотерапии на основе препаратов платины. Медиана общей выживаемости (ОВ) данной группы пациентов составляет всего 10-12 месяцев [2]. В качестве второй линии терапии применяются такие препараты, как доцетаксел, пеметрексед, ниволумаб и эрлотиниб [3]. У больных НМРЛ с «диким» типом EGFR вторая линия терапии с включением эрлотиниба не продемонстрировала своего преимущества перед доцетаксолом [4]. Единственным одобренным препаратом третьей линии терапии, независимо от статуса EGFR и KRAS, остается эрлотиниб, позволяющий получить частоту объективного ответа (ЧОО) 8,9% и медиану ОВ 6,7 мес. [3]. Несмотря на то, что применение препарата одобрено у больных с «диким» типом EGFR, его эффективность показана и у больных с наличием мутации.

Сигнальный путь RAS/RAF/MEK/MAPK контролирует процессы, отвечающие за пролиферацию и жизнедеятельность нормальных клеток. Мутации гена KRAS запускают данный путь в злокачественных клетках, что приводит к нарушению регуляции клеточной пролиферации [5]. Наличие активирующих мутаций в структуре гена KRAS исключает мутации EGFR и встречается лишь у ~20% больных НМРЛ [6], что определяет их неблагоприятный прогноз [7, 8]. Мутации KRAS традиционно ассоциируются с резистентностью заболевания к терапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR (ТКИ) [9]. В доклинических исследованиях было показано, что злокачественные новообразования больных с гиперактивацией сигнального пути RAS/RAF/MEK/MAPK являются чувствительными к действию препаратов, подавляющих MEK/ERK [10]. Селуметиниб (AZD6244; ARRY-142886) является селективным пероральным низкомолекулярным ингибитором киназы митоген-активированного белка (MAP), MEK-1/2 [11]. Концентрация полумаксимального ингибирования (IC50) селуметиниба при блокировании белка MEK составляет 10-14 нМ [12]. Активированный MEK фосфорилирует субстраты ERK1 и ERK2, которые в свою очередь подвергаются димеризации и транслокации [13]. Результатом последних двух процессов является повышенная клеточная пролиферация [14]. В ранее проведенных исследованиях II фазы было показано, что выживаемость без прогрессирования

(ВБП) больных НМРЛ, получавших селуметиниб во второй и третьей линии терапии, сопоставима с таковой у больных, находившихся на терапии пеметрекседом [15]. В доклинических исследованиях было выявлено, что комбинация селуметиниба с эрлотинибом значительно подавляет рост клеток в клеточных линиях НМРЛ, независимо от статуса KRAS и при «диком» типе EGFR [14]. В связи с этим ряд исследователей во главе с проф. Carter CA предположили о преимуществе комбинации селуметиниба с эрлотинибом в качестве второй и третьей линии терапии у больных метастатическим НМРЛ, независимо от статуса гена KRAS. Более того, они предположили, что больший выигрыш от подобной комбинации получают больные с «мутированным» типом KRAS. Результаты их работы были опубликованы недавно в Annals of Oncology [16].

Помимо этого, в большом количестве исследований было показано, что противоопухолевые препараты, включая ТКИ, являются иммуномодуляторами [17, 18]. По результатам недавно проведенного исследования селуметиниб способен повышать экспрессию антигенов МНС-1 (главный комплекс гистосовместимости) в клетках папиллярного рака щитовидной железы [19]. Данная информация была также принята во внимание проф. С.А. Carter при выполнении своей работы.

В рандомизированном исследовании II фазы, проведенном в пяти клинических центрах США, приняли участие больные с гистологически подтвержденным диагнозом метастатического НМРЛ с прогрессированием заболевания после 1-2 линий химиотерапии с включением препаратов платины [16]. Все участники исследования были старше 18 лет, находились в удовлетворительном общем состоянии (статус по шкале ECOG 0-2). В исследовании могли участвовать пациенты, имеющие метастазы в головной мозг, в том случае, если им не требовались гормонотерапия или прием противосудорожных лекарственных средств. Критериями исключения являлись предшествующая терапия эрлотинибом или ингибитором MEK. У всех участников исследования был определен статус гена KRAS. Помимо этого всем больным был выполнен анализ на определенные мутации в 18-21 экзонах гена EGFR.

Пациенты с «диким» типом KRAS были рандомизированы в две группы: принимавшие только эрлотиниб (150 мг ежедневно) или принимавшие эрлотиниб (100 мг ежедневно утром) с селуметинибом (150 мг ежедневно вечером). Пациенты с «мутированным» типом KRAS были рандомизированы также в две группы: принимавшие только селуметиниб (75 мг × 2 р/д) или принимавшие комбинацию эр-

лотиниба с селуметинибом в аналогичных дозах. За 1 курс терапии принималось лечение в течение 28 дней. Обследование пациентов проводилось каждые 2 курса.

Основными критериями эффективности проводимого лечения был показатель ВБП у больных с «диким» типом KRAS и ЧОО у больных с «мутированным» типом KRAS.

С марта 2010 г. по май 2013 г. в исследование было включено 79 пациентов, из которых у 41 больного был выявлен «мутированный» тип KRAS и у оставшихся 39 – «дикий» тип KRAS.

Медиана ВБП у больных с «диким» типом KRAS, получавших только эрлотиниб, составила 2,4 мес. (95% ДИ 1,3–3,7), в то время как в группе больных, получавших оба препарата, – 2,1 мес. (95% ДИ 1,8–5,1). Медиана ОВ составила 6,3 мес. (95% ДИ 2,6–19,5 мес.) и 12,9 мес. (95% ДИ 3,5–25,4 мес.) соответственно.

В группе больных с «мутированным» типом гена KRAS, получавших только селуметиниб, ЧОО составила 0% (95% ДИ 0,0–33,6%), тогда как при получении двух препаратов она была 10% (95% ДИ 2,1–26,3%). В группе больных, получавших селуметиниб, медиана ВБП составила 4,0 мес. (95% ДИ 2,9–7,8 мес.), медиана ОВ – 10,5 мес. (95% ДИ 5,7 мес. – не определен). Среднее число проведенных курсов было 7. В группе больных, получавших оба препарата, медиана ВБП составила 2,3 мес. (95% ДИ 2,0–4,6 мес.), медиана ОВ – 21,8 мес. (95% ДИ 5,7 мес. – не определен). Среднее число проведенных курсов было 8.

Из нежелательных явлений 1-2 степени у всех участников исследования чаще всего наблюдались диарея и кожная сыпь. В группе, получавшей комбинацию селуметиниба с эрлотинибом, они встречались у большего числа пациентов. Нежелательные явления 3-4 степени (диарея, дегидратация, усталость, кожная сыпь) также чаще наблюдались в группе больных, получавших оба препарата. У 56% больных из последней группы потребовалось выполнить редукцию доз препаратов и у 8% пациентов – полностью прекратить лечение.

Частью запланированного анализа было сравнение показателей ВБП и ОВ между больными с «мутированным» и «диким» типом KRAS. Медиана ВБП у всех больных с «диким» типом KRAS составила 2,2 мес. (95% ДИ 1,8–3,7 мес.), тогда как у больных с «мутированным» типом KRAS – 3,7 мес. (95% ДИ 2,2–4,6 мес.) (p=0,48). Медиана ОВ у всех больных с «диким» типом KRAS составила 8,1 мес. (95% ДИ 3,5–22,2 мес.), тогда как у больных с «мутированным» KRAS – 17,0 мес. (95% ДИ 7,8 мес. – не определен) (p=0,16).

Экспрессия PD-L1 в регуляторных Т-клетках, также как экспрессия Tim-3 в клетках CD8 Т-лимфоцитов и Th17 клетках, коррелировала с

ВБП и ОВ больных, получавших селуметиниб.

Авторы исследования пришли к выводу, что комбинация селуметиниба с эрлотинибом не обладает преимуществом перед монотерапией эрлотинибом как в отношении ЧОО, так и ВБП у больных метастатическим НМРЛ с «диким» или «мутированным» типом KRAS. Полученные данные по экспрессии в клетках иммунной системы требуют подтверждения, что может быть сделано при проведении дополнительных исследований.

Литература:

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29.
2. Carbone DP, Minna JD. Chemotherapy for non-small cell lung cancer. *BMJ* 1995; 311: 889-890.
3. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-132.
4. Garassino MC, Martelli O, Broggin M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 981-988.
5. Cobb MH, Goldsmith EJ. How map kinases are regulated. *J Biol Chem* 1995; 270: 14843-14846.
6. Ding L, Getz G, Wheeler DA, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature* 2008; 455: 1069-1075.
7. Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF. K-ras oncogene mutation as a prognostic marker in non-small cell lung cancer: a combined analysis of 881 cases. *Carcinogenesis* 1999; 20: 1507-1510.
8. Pao W, Wang TY, Riely GJ, et al. KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med* 2005; 2: e17.
9. Linardou H, Dahabreh IJ, Kanaklopiti D, et al. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis

of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2008; 9: 962-972.

10. Solit DB, Garraway LA, Pratilas CA et al. BRAF mutation predicts sensitivity to MEK inhibition. *Nature* 2006; 439: 358-362.

11. Friday A, et al. AstraZeneca. Investigator's Brochure. 2006.

12. Garon EB, Finn RS, Hosmer W, et al. Identification of common predictive markers of in vitro response to the MEK inhibitor selumetinib (AZD6244; ARRY-142886) in human breast cancer and non-small cell lung cancer cell lines. *Mol Cancer Ther* 2010; 9: 1985-1994.

13. Khokhlatchev AV, Canagarajah B, Wilsbacher J et al. Phosphorylation of the MAP kinase ERK2 promotes its homodimerization and nuclear translocation. *Cell* 1998; 93: 605-615.

14. Yeh TC, Marsh V, Bernat BA, et al. Biological characterization of ARRY-142886 (AZD6244), a potent, highly selective mitogen-activated protein kinase 1/2 inhibitor. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 1576-1583.

15. Hainsworth JD, Cebotaru CL, Kanarev V, et al. A phase II, open-label, randomized study to assess the efficacy and safety of AZD6244 (ARRY-142886) versus pemetrexed in patients with non-small cell lung cancer who have failed one or two prior chemotherapeutic regimens. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 1630-1636.

16. Carter CA, Rajan A, Keen C, et al. Selumetinib with and without erlotinib in KRAS mutant and KRAS wild-type advanced nonsmall-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2016; 27 (4): 693-699.

17. Galluzzi L, Senovilla L, Zitvogel L, et al. The secret ally: immunostimulation by anticancer drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 215-233.

18. Kroemer G, Galluzzi L, Kepp O, et al. Immunogenic cell death in cancer therapy. *Annu Rev Immunol* 2013; 31: 51-72.

19. Angell TE, Lechner MG, Jang JK, et al. MHC class I loss is a frequent mechanism of immune escape in papillary thyroid cancer that is reversed by interferon and selumetinib treatment in vitro. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 6034-6044.

В САМАРЕ И ПЯТИГОРСКЕ УСПЕШНО ПРОШЛИ КОНФЕРЕНЦИИ RUSSCO ПО МЕЛАНОМЕ КОЖИ



В последнее время получены обнадеживающие результаты терапии метастатической меланомы на основе ингибиторов bRAF и чекпойнт-ингибиторов. Российское общество клинической онкологии продолжает проведение образовательных мероприятий по меланоме кожи. Две конференции прошли в Самаре и в Пятигорске с участием 100 человек. Следующие мероприятия в формате Дискуссионного клуба RUSSCO состоятся в Тюмени (10 июня) и в Волгограде (20 июня).

НОВОСТИ ОНКОЛОГИИ

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ РОМОСОЗУМАБОМ И ТЕРИПАРАТИДОМ У ЖЕНЩИН С ОСТЕОПОРОЗОМ, НАХОДЯЩИХСЯ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

По результатам открытого рандомизированного исследования III фазы STRUCTURE исследовательский препарат ромосозумаб значительно увеличивает минеральную плотность костной ткани (МПК) в бедренных костях и позвоночнике по сравнению с терипаратидом (Forsteo, Lilly), рекомбинантным человеческим паратиреоидным гормоном, у женщин в постменопаузальном периоде, имеющих остеопороз. Данная информация была представлена проф В. Langdahl (отделение эндокринологии и внутренней медицины, Университетская клиника Орхуса, Дания) на ежегодной конференции эндокринологов, прошедшей недавно в Бостоне. Ромосозумаб является новым гуманизированным моноклональным антителом, который подавляет действие склеростина, ингибитора активности остеобластов. Препарат назначается подкожно 1 раз в месяц. Двойной эффект ромосозумаба основан на стимулировании образования костной ткани и подавлении резорбции кости. По словам проф Langdahl, в настоящем исследовании «ромосозумаб способствовал укреплению плотности костной ткани бедренных костей у популяции больных, находящихся в группе повышенного риска развития переломов, несмотря на проводимую терапию бисфосфонатами». У па-

циенток, перешедших с таблетированного приема бисфосфонатов на введение ромосозумаба, были выявлены «значительные увеличения костной массы по сравнению с терипаратидом. Напротив, у больных, перешедших на терапию терипаратидом, подобных изменений в бедренных костях или вовсе не было, или данные показатели были значительно менее выражены».

По словам модератора сессии проф S. Khosla (клиника Мейо, Рочестер, Миннесота), «ромосозумаб является весьма многообещающим препаратом».

В предыдущем многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании II фазы, опубликованном в New England Journal of Medicine, эффективность ромосозумаба была доказана у женщин в постменопаузальном периоде, имеющих низкую МПК. Препарат увеличивал МПК, способствовал образованию костной ткани и снижал костную резорбцию. Препарат был назван «потенциальным прорывом в лечении остеопороза» (N Engl J Med. 2014; 370: 476-477).

В феврале 2016 г. две крупные фармацевтические компании (Amgen и UCB) объявили о результатах крупного рандомизированного исследования III фазы FRAME, целью которого было изучение переломов у женщин с остеопорозом, находя-

щихся в постменопаузе. По результатам данной работы терапия ромосозумабом достигла первичной и вторичной цели исследования – снижала частоту новых случаев вертебральных переломов и частоту клинических симптомов переломов. В то же время, она не достигла еще одной вторичной цели исследования – снижения частоты невертебральных переломов через 12 и 24 мес. лечения.

В открытом рандомизированном исследовании III фазы STRUCTURE приняли участие 436 женщин с остеопорозом, находящихся в постменопаузе. Медиана возраста составила 72 г. Критерием включения был таблетированный прием бисфосфонатов в течение не менее 3 лет до скрининга и алендроната в течение года до скрининга. У всех участниц исследования показатель МПК (Т-показатель) был -2,5 или меньше во всем бедре, поясничном отделе позвоночника или шейке бедренной кости. В анамнезе всех пациенток старше 50 лет был перелом (вертебральный или невертебральный). Все пациентки были рандомизированы в 2 группы, одна из которых (n=218) получала подкожные введения ромосозумаба в дозе 210 мг x 1 раз в месяц, а другая (n=218) – подкожные введения терипаратида в дозе 20 мкг ежедневно. Дополнительно все участницы исследова-

ния получали препараты кальция и витамин Д. До начала исследования среднее значение Т-показателя составило -2,2 во всем бедре, -2,9 – в поясничном отделе позвоночника и -2,5 – в шейке бедренной кости.

Через 12 мес. лечения средний процент изменения МПК во всем бедре составил 2,6% у больных, получавших ромосозумаб, и -0,6% у больных, получавших терипаратид (p<0,0001). Аналогичные изменения наблюдались в поясничном отделе позвоночника и составили 9,8% и 5,4% соответственно (p<0,0001).

По данным количественной компьютерной томографии (ККТ) костей через 12 мес. терапии были выявлены значительные увеличения МПК как в самой кости, так и в ее кортикальной части у больных, получавших ромосозумаб (p<0,0001). Аналогичное преимущество ромосозумаба над терипаратидом касалось укрепления плотности костной ткани бедренных костей (p<0,0001). Нежелательные явления были выявлены у 75,2% больных, получавших ромосозумаб, и у 69,2% пациенток, находившихся на терапии терипаратидом. Серьезные нежелательные явления были выявлены у 7,8% и 10,7% участниц исследования соответственно. Артралгия и назофарингит были выявлены у 10% больных, получавших ромосозумаб; инфекции, связанные с местом вве-

дения препарата, зарегистрированы у 7,8% больных. У трех пациенток, получавших ромосозумаб, развилась гипокальциемия, тогда как в контрольной группе ее не было во все.

По мнению проф Khosla, оптимальная продолжительность терапии ромосозумабом должна составлять 1 год, после чего пациенток нужно переводить на антирезорбтивный препарат. «В связи с тем, что ромосозумаб стимулирует процессы роста костной ткани, будет важным вовремя остановиться», иначе его введения могут привести к таким негативным последствиям, как, например, сдавление нервов. Тем не менее, со слов проф. Khosla, препарат является «весьма перспективным» в терапии конкретной категории больных.

Источник:

1. ENDO 2016 (ежегодная конференция эндокринологов), Бостон, Мас-сачусетс.
2. Langdahl B, Libanati C, Crittenden DB, et al. Superior Gains in Bone Mineral Density and Estimated Strength at the Hip for Romosozumab Compared with Teriparatide in Women with Postmenopausal Osteoporosis Transitioning from Bisphosphonate Therapy: Results of the Phase 3 Open-Label Structure Study. ENDO 2016. April 1, 2016. Abstract OR01-1.

ДОКЛИНИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА ИННОВАЦИОННОГО ПРЕПАРАТА RPH-203, ИНГИБИТОРА RANKL, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КОСТНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ

Самсонов М.Ю.¹, Колода Д.Е.¹, Коноплева Г.Е.¹, Шипаева Е.В.¹, Гришин С.А.¹, Арчуадзе Ш.З.¹, Лавровский Я.²

¹АО «Р-Фарм, Москва, РФ; ² «Р-Фарм Оверсиз», Сан Диего, США

Рост диссеминированных метастазов является одной из наиболее распространенных причин ухудшения качества жизни и смерти онкологических пациентов. Опухолевые клетки в результате различных молекулярных и эпигенетических изменений приобретают способность «покидать» первичный опухолевый очаг, метастазировать. Общепринятая в настоящее время гипотеза «семян и почвы» предполагает, что для формирования метастазов опухоли требуется специфическое взаимодействие между опухолевыми клетками и нормальными стромальными клетками хозяина, находящимися как в первичной опухоли, так и вне ее¹.

Костная ткань занимает третью по-

зицию по частоте формирования метастазов. Костные метастазы часто развиваются на фоне рака молочной железы (65-75%), легких (30-40%), простаты (65-75%), Рак мочевого пузыря – 20 – 25%, Меланома – 14 – 45%, щитовидной железы и почек (40%).

Механизмы, ответственные за формирование костных метастазов довольно сложны. Взаимодействия между опухолевыми клетками, компонентами костного мозга (например, стромальными клетками, тромбоцитами, иммунными клетками и предшественниками гемопоэза) и клетками костной ткани приводит к активации остеокластов, вызывая резорбцию костной ткани. Активация клеток костной ткани хозяина

опухолевыми клетками также поддерживает агрессивный рост и поведение опухолевых клеток. Выработка опухолевых факторов, таких как протеин, родственный паратгормону (PTHrP), интерлейкин 1 (IL-1), IL-8, IL-11, фактор некроза опухоли (TNF), трансформирующий фактор роста β (TGF-β), гепараназа и многие другие, усиливает активацию остеокластов, ответственных за резорбцию костной ткани посредством RANKL-зависимых и RANKL-независимых механизмов^{2,3,4}.

Однако, взаимодействия RANKL (лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа В) с его рецептором RANK и с молекулой остеопротегерина (OPG) представляет собой один из основных ме-

ханизмов формирования костных метастазов. В частности, RANKL является основным физиологическим медиатором дифференциации, пролиферации, функционирования и выживания остеокластов. Межклеточное взаимодействие между остеобластами/стромальными клетками и прекурсорами остеокластов посредством RANKL – RANK, соответственно, представляет собой основной механизм дифференциации предшественников остеокластов в зрелые остеокласты⁵. Исследования in vitro и in vivo продемонстрировали, что остеопротегерин (OPG) является мощным фактором, регулирующим активность RANK/RANKL пути и следовательно, ремоделирование костной ткани^{6,7,8}.

Данный механизм является хорошо известной мишенью для лечения костных метастазов, которая уже доказала свою клиническую значимость. РФМ-203 является инновационным биотехнологическим препаратом - блокатором RANKL, содержащим N-терминальную группу (D1-D4 домены) человеческого OPG и Fc фрагмент человеческого IgG1. РФМ-203 действует подобно естественному белку - остеопротегерину – блокирует RANK/RANKL путь, ингибирует дифференцировку, пролиферацию и активацию остеокластов и тем самым, существенно снижает резорбцию костной ткани.

Продолжение на стр. 22

Начало на стр. 21

RPH-203 разработан и производится компанией АО «Р-Фарм». Обширная программа доклинических и клинических исследований RPH-203 выполнена совместно с партнерами в США, Сингапуре, Китае, Австралии и т.д.

К настоящему моменту проведены несколько исследований биологической активности RPH-203 *in vitro* и *in vivo*, которые показали, что препарат подавляет пролиферацию и активацию остеокластов, а также уменьшает степень разрушения костной ткани при ее метастатическом поражении. Кроме этого, успешно завершено клиническое исследование фазы I.

Пилотное исследование эффективности RPH-203 проводилось с использованием модели лизиса костной ткани при раке молочной железы человека MDA-MB-468 у бестимусных самок мышей Nude-Foxp1nu. Развитие костных метастазов было вызвано посредством инокуляции раковых клеток 5X105 MDA-MB-468 в правую большую берцовую кость. Начиная с Дня 15 после инокуляции мышам проводили лечение буферной смесью (негативный контроль), RPH-203 (в дозах 0,1; 0,3 и 1 мг/кг) подкожно или препаратом Зомета® (0,1 мг/кг) внутривенно (позитивный контроль) в течение 6 недель, три раза в неделю (всего каждое животное получило 18 инъекций). После окончания лечения все животные были умерщвлены, состояние правой большой берцовой кости оценивалось с помощью компьютерной микрофотографии.

Данное исследование *in vivo* эффективности препарата RPH-203 показало, что введения RPH-203 в высокой дозе (1 мг/кг), а также пре-

парата Зомета подавлял лизис костной ткани ($p < 0.05$) тогда, как препарат RPH-203 в средней и низкой дозах (0.1 и 0.3 мг/кг) обладал незначительной эффективностью по сравнению с контролем (Рис. 1).

Изучение хронической токсичности препарата RPH-203 проводилось в исследовании (соответствующем GLP) у 72 яванских макак (36 самцов и 36 самок) при еженедельном подкожном введении в течение 32 недель. В рамках исследования была предусмотрена промежуточная оценка фармакокинетических и фармакодинамических (биомаркеры резорбции и формирования костной ткани) данных, а также безопасности и переносимости, после 13-недель лечения. Экспериментальные животные получали контрольный буфер (Группа 1) или RPH-203 в дозах по 3, 10 и 30 мг/кг (Группы 2, 3 и 4, соответственно) еженедельно в виде подкожного введения.

Результаты исследования хронической токсичности показали хорошую переносимость препарата RPH-203 – не было обнаружено изменений в потреблении пищи или массы тела, также не наблюдалось кожных реакций или других клинико-лабораторных признаков токсичности препарата.

Изучение токсикокинетических данных выявило повышение системной экспозиции (AUC и C_{max}) препарата RPH-203 при повышении дозы у макаков обоих полов. Данные за накопление препарата при подкожном еженедельном введении не получено независимо от дозы и пола животных.

Результаты анализа маркеров резорбции и формирования костной ткани показали доза-зависимое снижение уровней всех 4 биомаркеров:

сывороточной костной щелочной фосфатазы (BAP), сывороточного остеокальцина, сывороточного С-концевого телопептида (sCTX) и сывороточного тартрат-резистентной щелочной фосфатазы 5b (TRAP5b). Эти изменения были более выражены у самок, получавших дозы по 10 и 30 мг/кг (Рис. 2).

Отсутствие значимых изменений у некоторых животных может быть связано с уровнем половой зрелости и/или с формированием антител к препарату, что является частым наблюдением при исследованиях человеческих терапевтических белков у обезьян (последняя гипотеза проверяется и данные не представлены). Был сделан вывод, что подкожное введение RPH-203 в дозах 3, 10 и 30 мг/кг еженедельно в течение, как минимум, 13 недель яванским макаком не было связано с побочными эффектами. Снижение уровней костных биомаркеров было связано с фармакологическим действием RPH-203.

Обширная доклиническая программа, проведенная в соответствии с международными стандартами, доказала хорошую переносимость, безопасность и биологическую активность препарата RPH-203, и позволила перейти к клиническому изучению препарата.

В проведенном впервые с участием человека, рандомизированном, двойном слепом исследовании, фазы I, с эскалацией дозы оценивались безопасность, переносимость и фармакокинетические параметры после однократного подкожного введения препарата RPH-203 в дозе 10, 30, 40, 60 мг или плацебо здоровым добровольцам мужского пола (n=32).

Оценка PK параметров RPH-203 показала, что системная экспозиция увеличивалась с повышением дозы,

при этом повышение очевидно превосходило доза-пропорциональные значения в данном диапазоне доз (Рис. 3).

Общее среднее значение T_{1/2} составило 161 час (71 - 301 часов). В данном диапазоне доз T_{1/2} изменялся в соответствии с изменением дозы.

Общее среднее значение T_{max} составило 33 часа, а медиана T_{max} - 16 часов. Диапазон достижения T_{max} составил от 10 до 144 часов, в данном диапазоне доз T_{max} изменялся в соответствии с изменением дозы.

Хорошо известно, что уровень биомаркеров CTX и NTX в плазме и в моче, соответственно, а также PINP отражают общее ремоделирование всех костей скелета. Уровни биомаркеров CTX и NTX в плазме и в моче заметно повышаются при костных метастазах, а также при остеопорозе, и быстро понижаются при применении антирезорбтивных препаратов. Результаты проведенного исследования согласуются с данным представлением:

Установлено, что уровень CTX в плазме быстро доза-зависимо уменьшался до минимального значения, которое достигалось на День 3 для дозы 10 мг и на День 7 после введения 30 - 60 мг RPH-203. Так, однократное подкожное введение RPH-203 в дозе 30 мг привело к снижению среднего уровня sCTX на 53,7%, 40 мг - на 84% и 60 мг - на 83%. У 100% добровольцев, получавших 40 мг RPH-203 и 60 мг достигалось $\geq 65\%$ снижение уровней sCTX.

Таким образом, подкожное введение RPH-203 в диапазоне доз 10 мг - 40 мг приводило к доза-зависимому ответу, который проявлялся снижением уровней sCTX и uNTX (данные по uNTX не представлены). Однако, фармакодинамический эффект доз 40 мг и 60 мг были, в основ-

ном, сравнимыми.

В целом, подкожное введение RPH-203 в дозах до 40 мг хорошо переносилось. Явные различия профилей безопасности RPH-203 в диапазоне доз от 10 до 40 мг не отмечались. Однократное подкожное введение 60 мг вызвало доза-лимитирующую токсичность у 2 из шести пациентов (озноб, повышение температуры, снижение давления).

На основании вышепредставленных данных, доза 40 мг рекомендована для подкожного введения RPH-203, и характеризуется приемлемым соотношением польза-риск. В ноябре 2015 года инициировано многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование фармакокинетики, эффективности и безопасности применения препарата RPH-203 и препарата Эксджива® (деносумаб, «Амджен Мэньюфэкчуринг Лимитед», Нидерланды) у пациенток с метастазами рака молочной железы в кости. Целью исследования - изучить фармакокинетику, эффективность, оцениваемую по снижению уровня маркеров резорбции и формирования кости, и безопасность повторных доз препарата RPH-203 при лечении пациенток с метастазами рака молочной железы в кости. В настоящем клиническом исследовании принимают участие крупные профильные клинические центры России, включая Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина (Москва), Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба (Обнинск), Областная клиническая онкологическая больница (Ярославль). Компания «Р-Фарм» рассчитывает получить первые результаты исследования к концу 2016 года.

Литература:

- Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004; 350:1655-64.
- Manolagos SC & Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *New England Journal of Medicine* 1995 332 305-311.
- Mundy GR. Cytokines and growth factors in the regulation of bone remodeling. *Journal of Bone and Mineral Research* 1993 8 (Suppl 2) S505-S510
- Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, Smith DD & Mundy GR. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation *in vitro* by human tumor necrosis factors. *Nature* 1986 319, 516-518
- Suda et al. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocrine Reviews* 20(3): 345-357
- Simonet, W. S. et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 89, 309-319 (1997)
- Yamaguchi K, Kinoshita M, Goto M, Kobayashi F, Tsuda E, Mori-naga T, Higashio K 1998 Characterization of structural domains of human osteoclastogenesis inhibitory factor. *J Biol Chem* 273:5117-5123
- Smith CA, Farrah T, Goodwin RG 1994 The TNF receptor super-family of cellular and viral proteins: activation, costimulation, and death. *Cell* 76:959-962

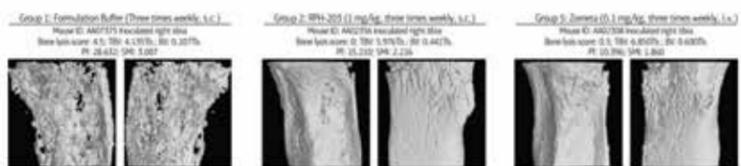


Рисунок 1. Трехмерные микрофотограммы (Репрезентативные данные мышей из группы 1 - отрицательный контроль, группы 2 - RPH-203 в дозе 1 мг/кг и группы 3 - Зомета в дозе 0,1 мг/кг)

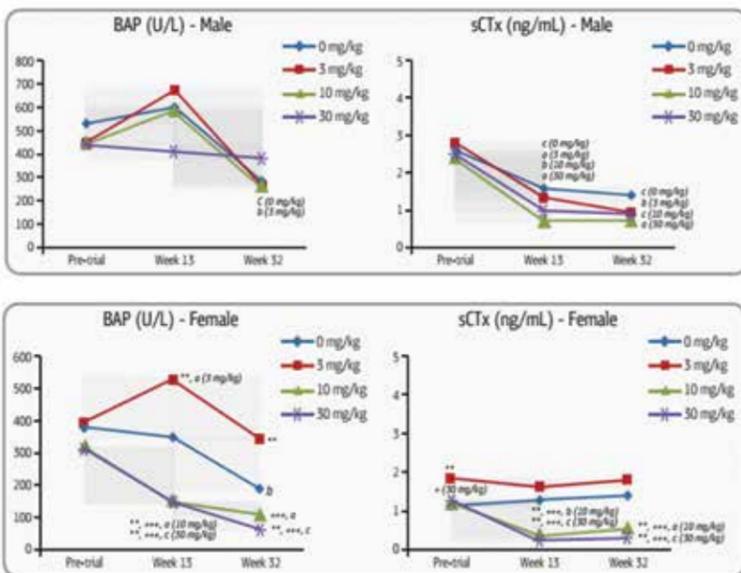


Рисунок 2. Динамические изменения уровней биомаркеров (BAP и sCTX) в плазме после еженедельных подкожных введений препарата RPH-203

*, ** - значимое отличие от Группы контроля ($p < 0.05$, $p < 0.01$, соответственно)
 +, ++, +++ - значимое отличие от Группы 2 ($p < 0.05$, $p < 0.001$, соответственно)
 # - значимое отличие от Группы 3 ($p < 0.05$)
 a, b, c - значимое отличие от начального уровня ($p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$, соответственно)

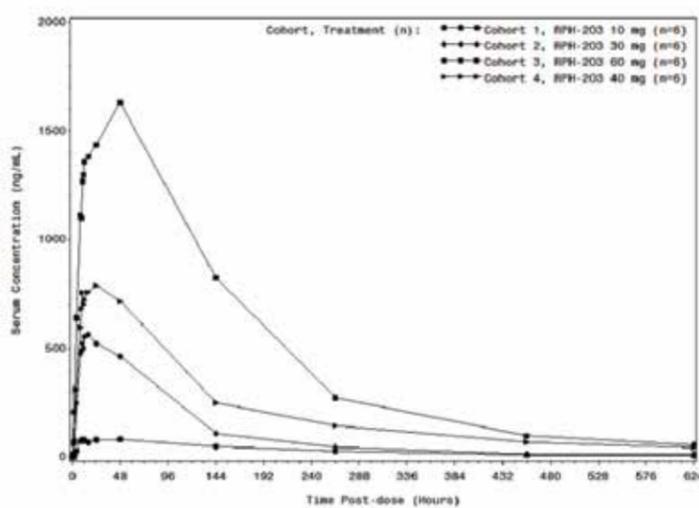


Рисунок 3. Изменение плазменной концентрации с течением времени, в зависимости от дозы

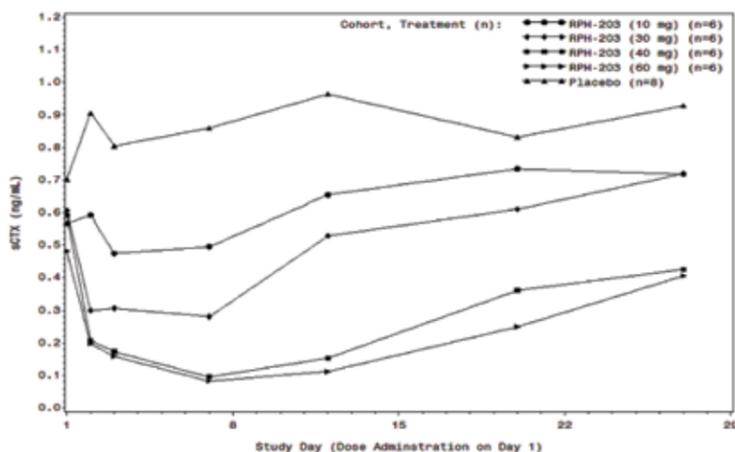


Рисунок 4. Изменение среднего уровня биомаркера резорбции костной ткани sCTX в плазме с течением времени в зависимости от дозы

СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ СА 19,9 НА 8-Й НЕДЕЛЕ ТЕРАПИИ ЯВЛЯЕТСЯ ФАКТОРОМ ПРОГНОЗА ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(дополнительные результаты рандомизированного исследования III фазы MPACT)

Метастатический рак поджелудочной железы (мРПЖ) является одним из самых агрессивных злокачественных новообразований. Спустя год после диагностики этого страшного заболевания в живых остаются лишь <25% пациентов [1].

Одним из наиболее изученных опухолевых маркеров у больных мРПЖ является углеводный антиген 19,9 (СА 19,9) [2-5], который используется при оценке прогноза заболевания и ответа на лечение [5-12]. Высокий по сравнению с низким уровень СА 19,9 на момент начала терапии, также как и повышение его во время лечения, является фактором плохого прогноза [5, 6]. Тем не менее, вплоть до настоящего времени не существовало четко выявленной корреляции между снижающимся в процессе лечения уровнем СА 19,9, ответом на лечение и продолжительностью жизни больных [6, 13]. В опубликованном анализе шести исследований II фазы, в которых приняли участие больные мРПЖ, получавшие режимы химиотерапии на основе гемцитабина, предиктором выживаемости больных являлся процент подъема СА 19,9 после 2-х курсов терапии. Медиана общей выживаемости (ОВ) пациентов, у которых СА 19,9 увеличился на ≤5% от исходного уровня, была выше по сравнению с медианой ОВ больных, у которых СА 19,9 увеличился на >5% (10,3 и 5,2 мес. соответственно, $p=0,002$) [6].

Комбинация наб-паклитаксела с гемцитabiном является новой терапевтической опцией лечения больных мРПЖ, эффективность которой над монотерапией гемцитabiном была продемонстрирована в исследовании III фазы MPACT [14-16]. В предшествующем MPACT исследовании I/II фазы по изучению наб-паклитаксела с гемцитabiном была выявлена выраженная корреляция между снижением уровня СА 19,9 (≥50% или ≤50%) от момента начала лечения и выживаемостью больных, которая составила 13,6 и 6,5 мес. соответственно ($p=0,004$) [16]. По данным многофакторного анализа уровень СА 19,9 на момент начала лечения не был независимым фактором прогноза выживаемости у больных в исследовании MPACT [17]. В связи с этим группе исследователей под руководством проф. E.G. Chiorean показалось интересным посмотреть, насколько изменения уровня СА 19,9 у участников исследования MPACT коррелировали с ОВ, выживаемостью без прогрессирования (ВВП) и частотой объективного ответа (ЧОО). Результаты данной работы были опубликованы недавно в *Annals of Oncology* [17]. Пациенты, включенные в исследование MPACT, также как и дизайн исследования, были освещены ранее [14]. На сайте RosOncoWeb информация была представлена проф.

С.А. Тюляндиным.

Уровень СА 19,9 оценивался на момент начала лечения и затем каждые 8 недель вплоть до 40 недель.

Критериями оценки являлось сравнение ОВ, ВВП, ЧОО между двумя группами пациентов (получавшими наб-паклитаксел + гемцитабин или находящимися на терапии только гемцитabiном) в зависимости от изменения у них уровня СА 19,9 (увеличение, уменьшение, уменьшение ≥20%, ≥40%, ≥60% или ≥90%).

В общей сложности, данные по уровню СА 19,9 (на момент начала лечения и на 8-й неделе терапии) были доступны у 454 пациентов (252 – в группе, получавшей наб-паклитаксел + гемцитабин, и 202 – в группе, получавшей только гемцитабин). Независимо от проводимого лечения у больных с любым (>0%) уровнем снижения СА 19,9 (80% медиана ОВ была выше по сравнению с оставшимися 20% пациентов, уровень СА 19,9 у которых не снизился (11,1 и 8,0 мес. соответственно, $p=0,005$). Аналогичные результаты были выявлены при снижении СА 19,9 ≥20%, ≥60% или ≥90% от исходного уровня.

В группе больных, получавших наб-паклитаксел с гемцитabiном, ЧОО у пациентов со снижением СА 19,9 на 8-й неделе терапии была выше по сравнению с больными, у которых СА 19,9 не снизился ($n=46$; 40% и 13% соответственно; $p=0,001$). Аналогичные изменения наблюдались при оценке ОВ: медиана ОВ составила 13,2 и 8,3 мес. соответственно ($p=0,001$). В группе больных, получавших только гемцитабин, ЧОО у пациентов со снижением СА 19,9 на 8-й неделе терапии была выше по сравнению с больными, у которых СА 19,9 не снизился ($n=43$; 15% и 5% соответственно; $p=0,404$). Медиана ОВ между сравниваемыми группами составила 9,4 и 7,1 мес. соответственно ($p=0,404$). Результаты по ОВ между двумя группами больных в зависимости от уровня снижения СА 19,9 (любое снижение, ≥20%, ≥60% или ≥90%) представлены на рис. 1.

К 8-й неделе лечения у 40/252 (16%) больных, получавших оба препарата, и у 13/202 (6%) больных, получавших только гемцитабин, был выявлен полный или частичный ответ согласно критериям RECIST. При этом у 38/40 больных, получавших наб-паклитаксел + гемцитабин, и у всех (13) больных, получавших гемцитабин, было зарегистрировано снижение СА 19,9 на 8-й неделе терапии. Медиана ОВ в данных группах составила 13,7 и 14,7 мес. соответственно.

У большинства участников исследования к 8-й неделе терапии была зарегистрирована стабилизация заболевания: 199/252 (79%) больных, получавших наб-паклитаксел, и 170/202 (84%) пациентов, полу-

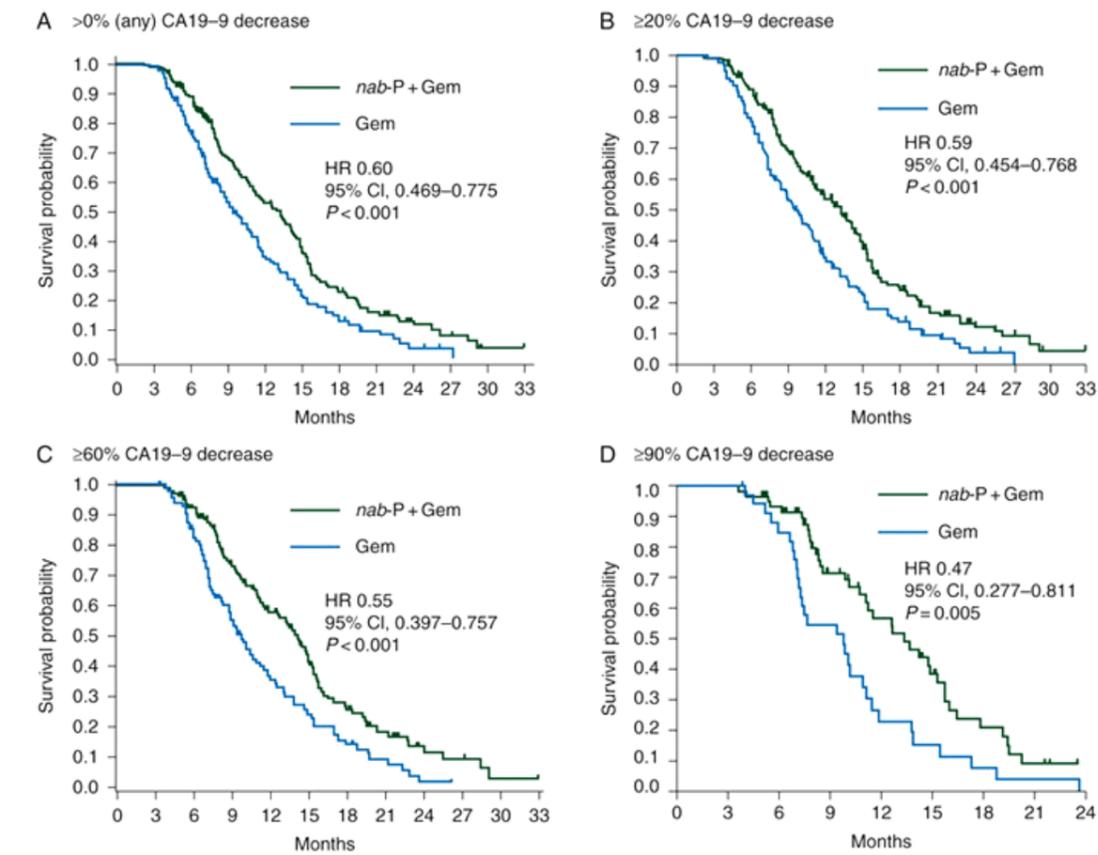


Рисунок 1. Общая выживаемость больных в группах, получавших наб-паклитаксел + гемцитабин или гемцитабин, в зависимости от уровня снижения СА 19,9 (любое снижение [A], ≥20% [B], ≥60% [C] или ≥90% [D]) на 8-й неделе терапии.

чавших гемцитабин. Медиана ОВ в этих группах составила 11,1 и 9 мес. соответственно. У 158/199 (79%) больных из первой группы и 133/170 (78%) пациентов из второй группы было выявлено снижение СА 19,9 на 8-й неделе терапии. Медиана ОВ в этих группах составила 13,2 и 9,4 мес. соответственно. Медиана ОВ у больных со стабилизацией заболевания, но без снижения уровня СА 19,9 к 8-й неделе лечения, составила 8,3 и 7,1 мес. соответственно.

Таким образом, на основании данного анализа авторы исследования пришли к выводу, что у больных мРПЖ любой уровень снижения СА 19,9 на 8-й неделе терапии является ранним маркером эффективности проводимого лечения, в том числе и у пациентов со стабилизацией заболевания. У большинства больных снижение СА 19,9 на 8-й неделе терапии и ассоциированное с этим увеличение ОВ не соответствовало ответу согласно критериям RECIST.

Литература:

1. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2014*. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2014.
2. Castellanos E, Berlin J, Cardin DB. Current treatment options for pancreatic carcinoma. *Curr Oncol Rep* 2011; 13: 195-205.
3. Koprowski H, Herlyn M, Steplewski Z, et al. Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma. *Science* 1981; 212: 53-55.
4. Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell

5. Boeck S, Stieber P, Holdenrieder S, et al. Prognostic and therapeutic significance of carbohydrate antigen 19-9 as tumor marker in patients with pancreatic cancer. *Oncology* 2006; 70: 255-264.
6. Bauer TM, El-Rayes BF, Li X, et al. Carbohydrate antigen 19-9 is a prognostic and predictive biomarker in patients with advanced pancreatic cancer who receive gemcitabine-containing chemotherapy: a pooled analysis of 6 prospective trials. *Cancer* 2013; 119: 285-292.
7. Ko AH, Hwang J, Venook AP, et al. Serum CA19-9 response as a surrogate for clinical outcome in patients receiving fixed-dose rate gemcitabine for advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005; 93: 195-199.
8. Safi F, Schlosser W, Kolb G, et al. Diagnostic value of CA 19-9 in patients with pancreatic cancer and nonspecific gastrointestinal symptoms. *J Gastrointest Surg* 1997; 1: 106-112.
9. Saad ED, Machado MC, Wajsbrodt D, et al. Pretreatment CA 19-9 level as a prognostic factor in patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine. *Int J Gastrointest Cancer* 2002; 32: 35-41.
10. Stemmler J, Stieber P, Szymala AM, et al. Are serial CA 19-9 kinetics helpful in predicting survival in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer treated with gemcitabine and cisplatin? *Onkologie* 2003; 26: 462-467.
11. Ziske C, Schlie C, Gorschluter M,

12. Reni M, Cereda S, Balzano G, et al. Carbohydrate antigen 19-9 change during chemotherapy in advanced pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2009; 115: 2630-2639.
13. Hess V, Glimelius B, Grawe P, et al. CA 19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 132-138.
14. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369: 1691-1703.
15. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, et al. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: dju413.
16. Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4548-4554.
17. Chiorean EG, Von Hoff DD, Reni M, et al. CA19-9 decrease at 8 weeks as a predictor of overall survival in a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2016; 27(4): 654-660.

РОЛЬ ГЕНОВ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ КАЛЬЦИНЕУРИНА И МИКРООКРУЖЕНИЯ ОПУХОЛИ В РАЗВИТИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

В статье, опубликованной недавно в журнале *the Nature Medicine*, группа исследователей (Университетская клиника Шлезвиг-Гольштейн, Киль, Германия) описывают новый сигнальный путь, который аккумулирует сигналы, полученные от микроокружения опухоли, и способствует развитию злокачественных новообразований органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). По результатам их исследования оказалось, что кальцинеурин эпителиальных клеток стимулирует развитие опухоли не за счет влияния на ее микроокружение, а за счет «реагирования» в ответ на изменение состава микроокружения опухоли. Возможно, данный путь может стать новой терапевтической мишенью для таргетных препаратов. В работе представлена информация о том, что изменение состава микроокружения опухоли, в частности увеличение числа микробактерий, способствует нарушению барьерной функции эпителия и развитию колоректального рака (КРР).

Как известно, воспаление является фактором риска развития КРР. Существуют данные о том, что даже при отсутствии клинических признаков воспаления патоген-ассоциированные сигнальные пути способствуют развитию КРР. Таким образом, данные сигнальные

пути, в которых центральная роль отводится клеткам миелоидного и лимфоидного ряда, остаются активными и в клетках кишечного эпителия и стимулируют развитие опухоли.

Кальцинеурин, или кальций-зависимая фосфатаза, играет важную роль в иммунном ответе, которая заключается в дефосфорилировании и активации ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT) семейства факторов транскрипции. В представленной работе исследователи изучили роль кальцинеурина в развитии опухоли ЖКТ.

В своей статье они опубликовали данные о том, что благодаря важной роли, которую играет кальцинеурин в реакциях иммунного ответа, ингибиторы кальцинеурина широко используются для подавления нежелательных реакций иммунной системы, в частности, возникающих при трансплантации солидных органов. В связи с этим подавление кальцинеурина лекарственными препаратами способствует увеличению частоты развития злокачественных новообразований солидных органов, и в частности, КРР. В отличие от этих наблюдений *in vivo*, ингибирование кальцинеурина и NFAT в клеточных линиях КРР *in vitro* подавляет рост клеток КРР. Тем самым встает вопрос об онкоген-

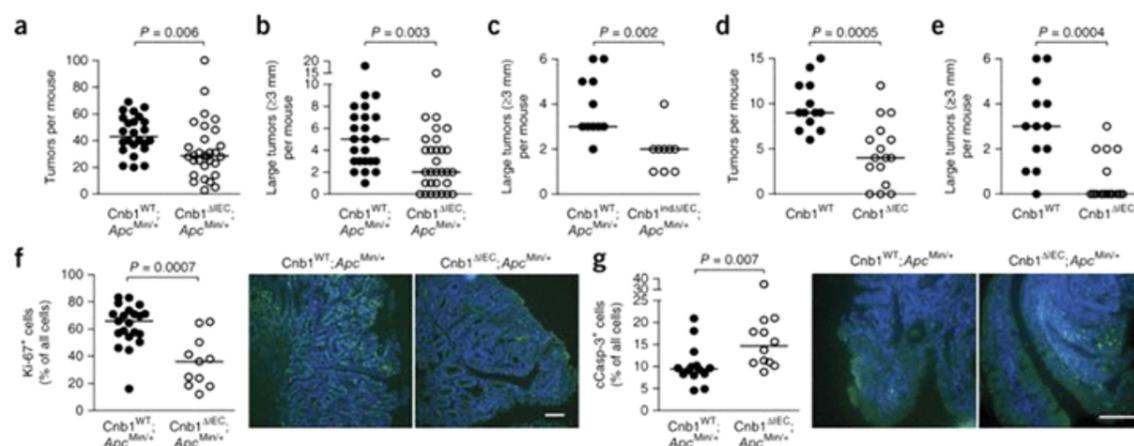


Рисунок 1. Кальцинеурин кишечного эпителия способствует развитию злокачественных новообразований ЖКТ.

ной роли кальцинеурина и NFAT в развитии КРР. Основные результаты проведенной работы представлены на рис. 1.

Исследователи показали, что клетки кишечного эпителия продуцируют как кальцинеурин, так и NFAT, выработка которых увеличивается при нарушении состава микроокружения опухоли. У мышей кальцинеурин способствует развитию опухоли ЖКТ за счет нарушения функции стволовых опухолевых клеток, активация которых у человека способствует стремительному развитию заболевания.

В ходе проведения своих экспе-

риментов на мышах исследователи обнаружили увеличение числа микробактерий в аденомах кишки. На основании этого они предположили, что изменение состава клеточного микроокружения способствует повышению экспрессии кальцинеурина эпителия.

В полученных ими результатах оказалось, что кальцинеурин и факторы NFAT продуцируются клетками кишечного эпителия и селективно активизируются в опухолях ЖКТ вследствие нарушения состава микроокружения опухоли. Кальцинеурин клеток эпителия стимулирует пролиферацию стволовых опухолевых клеток не-

зависимо от NFAT и способствует развитию опухолей ЖКТ у мышей. Результаты проведенной работы в очередной раз подчеркивают роль микроокружения в развитии КРР и позволяют по-новому взглянуть на взаимосвязь между изменением состава микроокружения опухоли, повышением экспрессии кальцинеурина и ростом злокачественного новообразования.

Источник: Peucker K, Muff S, Wang J, et al. Epithelial calcineurin controls microbiota-dependent intestinal tumor development. *Nature Medicine* 2016; Published online 4 April. doi:10.1038/nm.4072.

ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ О ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕМ АЛКОГОЛЯ И РИСКОМ РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

(результат опроса общественного мнения, проведенного в Великобритании)

Согласно данным, представленным по заказу Центром изучения рака (Cancer Research), Великобритания, население страны плохо осведомлено о наличии взаимосвязи между уровнем употребления алкоголя и риском развития злокачественных новообразований. Основанием для подобного заключения явились результаты интернет-исследования 2015 г., в котором приняли участие 2100 человек. Данное исследование было проведено до того, как в начале 2016 г. в стране были внесены поправки относительно рекомендуемой дозы употребления алкоголя. На сегодняшний день для мужчин она снизилась с 21 единиц в неделю до 14 единиц, что соответствует рекомендациям, установленным для женщин.

По словам главного автора проведенного исследования Penny

Вуикх (Университет Шеффилд, Великобритания), работа была очень интересной. Несмотря на то, что предыдущие рекомендации относительно дозы употребления алкоголя были введены около 20 лет назад, полученный результат, касающийся низкой осведомленности населения, был весьма неожиданным. Ответом лишь 13% участников исследования на вопрос о том, какие проблемы со здоровьем могут явиться следствием злоупотребления алкоголем, были онкологические заболевания. Даже после того, как участникам был представлен перечень заболеваний, куда входили и злокачественные новообразования, менее половины из них указали на их взаимосвязь с избыточным употреблением алкоголя. Вполне возможно, что создание новых рекомендаций позволит более широко затронуть данную

проблему и привлечь к ней внимание большего числа людей.

По результатам проведенного опроса 80% человек ответили, что знают о наличии взаимосвязи между злоупотреблением алкоголя и риском развития рака печени. Вполне возможно, что полученный результат связан с общеизвестным мнением о существовании связи между употреблением алкоголя и риском развития алкогольного поражения печени (95% участников ответили, что они знают, что употребление алкоголя является причиной развития заболевания печени). Лишь 18% человек среди возможных причин развития рака молочной железы назвали злоупотребление алкоголем. Интересно, что ответ тех участников опроса, у которых ранее было диагностировано злокачественное новообразование, был аналогичным. 11%

опрошенных мужчин и 15% опрошенных женщин знали о существовании настоящих рекомендаций и придерживались их.

Результатом данного исследования явилась информация о том, что жители Великобритании по большей части не знают о взаимосвязи между злоупотреблением алкоголя и риском развития злокачественных новообразований. По мнению

организаторов опроса для того, чтобы вызвать широкий резонанс данной информации среди населения страны, необходимо привлечение средств массовой информации.

Источник: Burki T. Low public awareness of link between cancer and alcohol. *The Lancet Oncology*; available online 7 April 2016. doi:10.1016/S1470-2045(16)30045-6.

Газета
Российского общества
клинической онкологии

Адрес редакции:
127051, Москва,
Трубная ул.,
д.25, стр.1, 7 этаж
email: subscribe@rosoncweb.ru

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 4-5.2016 – тираж
2000 экз. Заказ 500.

Распространяется
бесплатно.

При перепечатке материалов
необходимо получить
разрешение редакции.