МЕЛАНОМА КОЖИ
стр. 2

ИНТЕРВЬЮ С И.А. ДЕМИДОВОЙ О ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ
стр. 7

РАК ЛЕГКОГО
стр. 8

РАК ПОЧКИ
стр. 15

СОБЫТИЯ В ОНКОЛОГИИ
стр. 16

RUSSCO
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ
Официальная газета общества | Выпуск 7 • 2012

МЕРОПРИЯТИЯ ОБЩЕСТВА ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ В ОКТЯБРЕ

11 ОКТЯБРЯ

Симпозиум “Таргетная терапия рака легкого”
Владивосток

12 ОКТЯБРЯ

Симпозиум “Таргетная терапия рака легкого”
Хабаровск

ОКТЯБРЬ

Практическая конференция «Лекарственное лечение опухолей ЖКТ»
Грозный

ОКТЯБРЬ

Круглый стол «Первая и вторая линии терапии метастатического рака почки»
Тула

25 ОКТЯБРЯ

Круглый стол «Рекомендации по лечению метастазов в кости»
Саратов

25-26 ОКТЯБРЯ

Симпозиум RUSSCO «Химиолучевое лечение рака легкого» в рамках конференции «Модниковские чтения»
Ульяновск

В рамках WEB-RUSSCO

9 ОКТЯБРЯ, 17:00

вебинар с проф. Body «Лекарственное лечение метастазов в кости»

Программа и регистрация на сайте *rosoncoweb.ru*

Адъювантная терапия рака молочной железы: быть или не быть антрациклинам?



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

Две публикации в недавних номерах Journal of Clinical Oncology посвящены выбору адъювантной химиотерапии у больных операбельным раком молочной железы [1,2]. В работе Giordano et al. [1] анализируется частота назначения антрациклин-содержащих и таксан-содержащих (безантрациклиновых) комбинаций для проведения адъювантной терапии с 1998 по 2009 год по базам данных страховки Medicare и частных страховых компаний США (около 35 000 больных). Авторы отмечают, что в анализируемой когорте начиная со второй половины 2005 года происходит снижение частоты назначения антрациклин-содержащих комбинаций и значительно растет частота назначения таксан-содержащих (см. рис.1).

Это снижение наблюдается во всех возрастных группах, при всех фенотипах заболевания и не зависит от географии проведения лечения. Несмотря на падение, антрациклин-содержащие комбинации все еще чаще назначаются женщинам моложе 65 лет с HER2-негативным раком молочной железы, в то время как пожилым и больным любого возраста с HER2-позитивным раком чаще назначают безантрациклиновые комбинации на основе таксанов. Это связано с публикацией и представлением на международных конгрессах в 2005 году предварительных результатов исследований US Oncology trial 9735 и BCIRG 006 [3,4]. Окончательные результаты этих исследований были опубликованы позднее [5,6].

В исследовании 9735 проведено сравнение эффективности и токсичности назначения 4 курсов комбинации доцетаксел и циклофосфан (ТС) в сравнении с 4 курсами химиотерапии доксорубицин и циклофосфан (АС) [5]. Комбинации ТС достоверно улучшили результаты безрецидивной (7-летняя безрецидивная выживаемость составила 81% для ТС и 75% для АС, p.=0,033, снижение относительное риска прогрессирования на 26%) и общей (7-летняя общая выживаемость 87% и 82% соответственно, p=0,032, снижение относительного риска смерти составило 31%) выживаемости (см. рис. 2). Улучшение результатов лечения наблюдалось независимо от возраста, статуса гормональных рецепторов и HER2.

Это улучшение результатов лечения было достигнуто при умеренном усилении гематологической токсичности в группе ТС (частота фебрильной нейтропении 5% для ТС и 2,5% для АС) и равной кардиотоксичности (или скорее ее отсутствии, ибо клинически значимая сердечная недостаточность была зарегистрирована только у одной больной в группе АС). Полученные результаты дали основание рекомендовать назначение безантрациклиновой

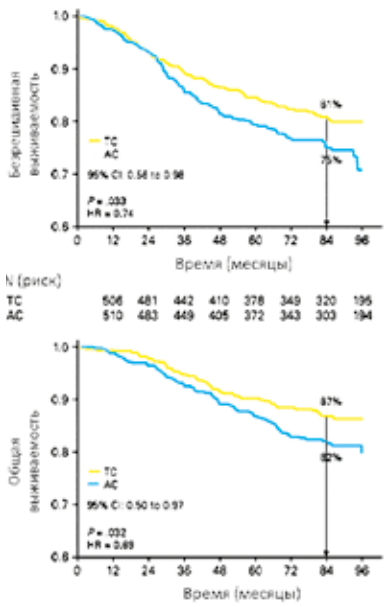


Рисунок 2. Кривые безрецидивной и общей выживаемости больных раком молочной железы, получавших адъювантную химиотерапию комбинациями ТС и АС в рамках исследования US Oncology trial 9735 (Jones SE et al. J Clin Oncol 2009 27:1177-1183).

комбинации ТС для проведения адъювантной терапии больным раком молочной железы.

В исследовании BCIRG 006 проведена оценка эффективности добавления трастузумаба к различным режимам адъювантной химиотерапии: антрациклиновый АСТН (доксорубицин, циклофосфан, доцетаксел, трастузумаб) и безантрациклиновый ТСН (доцетаксел,

Продолжение на стр. 4

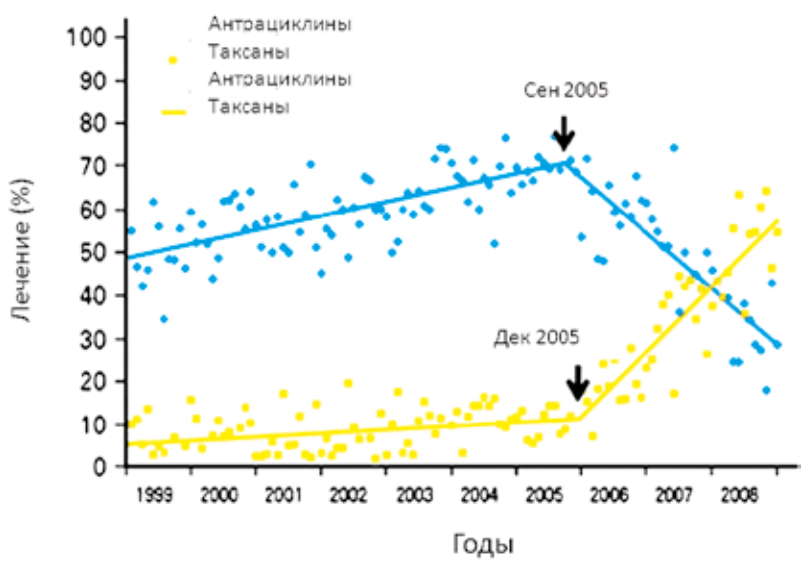


Рисунок 1. Частота назначения антрациклин-содержащих и таксан-содержащих комбинаций для проведения адъювантной терапии больных раком молочной железы (Giordano SH et al., JCO 2012, 30:2232).

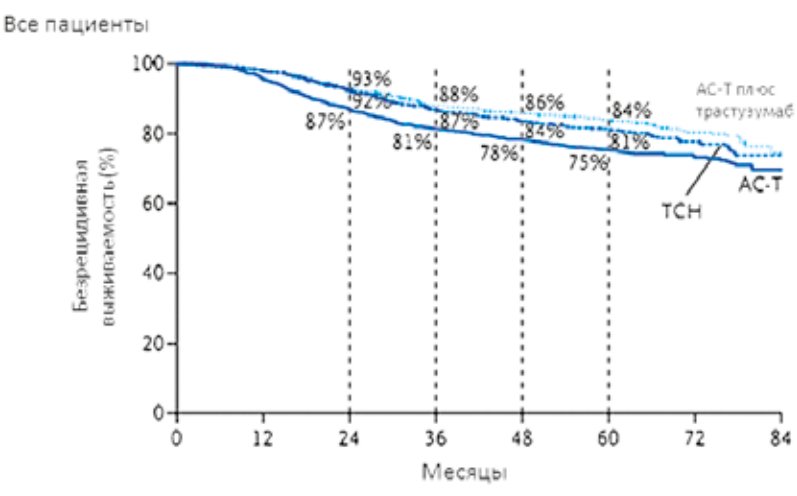


Рисунок 3. Кривые выживаемости больных HER2-позитивным раком молочной железы после адъювантной терапии в рамках исследования BCIRG 006 (Slamon D et al. N Engl J Med 2011, 365:1273-1283).

МЕЛАНОМА КОЖИ:

ПО МАТЕРИАЛАМ КОНГРЕССА ASCO 2012

За последние несколько лет в лечении меланомы кожи достигнуты значительные успехи. Результаты исследований, представленные во время 48-го ежегодного конгресса Американского общества клинической онкологии (ASCO) 2012 года, подтвердили положительную тенденцию в лечении диссеминированной меланомы кожи. В настоящем обзоре представлены самые крупные и клинически значимые научные события ASCO 2012.

Н.Н. ПЕТЕНКО, Л.В. ДЕМИДОВ
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Успехи в лечении диссеминированной меланомы

Таргетная терапия меланомы кожи, которая активно набирает обороты с 2011 года, когда были зарегистрированы первые препараты этой группы – ипилимумаб и вемурафениб, пополнилась еще двумя препаратами – дабрафенибом и траметинибом, показавшими положительные и значимые результаты в лечении диссеминированной формы заболевания, и могут быть зарегистрированы в ближайшее время.

Дабрафениб

Дабрафениб – это новый селективный ингибитор серин-треониновой тирозинкиназы B-Raf с мутацией BRAF V600E (замена аминокислоты валин на глутаминовую кислоту в 600-м кодоне), блокада которого вызывает стремительную гибель опухолевых клеток.

В международном многоцентровом клиническом исследовании III фазы (BREAK-3) проведена оценка эффективности дабрафениба (150 мг внутрь 2 раза в сутки ежедневно) в лечении метастатической меланомы кожи (нерезектабельные III и IV стадии заболевания) при наличии мутации BRAF V600E в опухоли у пациентов, не получавших ранее лечения, по сравнению с DTIC (1000 мг / м^2 в / в каждые 3 недели). Рандомизация пациентов в группы производилась в соотношении 3:1, стратификация – по стадии заболевания. Первичная цель по оценке выживаемости без прогрессирования исследователями была достигнута. Вторичные цели также включали оценку выживаемости без прогрессирования после центрального пересмотра результатов, общей выживаемости, частоты объективных ответов, длительности ответа, безопасности и фармакокинетики. Всего за период с февраля по сентябрь 2011 года в 93 центрах по всему миру в исследование было включено 250 пациентов. При этом 187 пациентов были рандомизированы в группу дабрафениба и 63 в группу DTIC. Оценка результатов производилась в декабре 2011. Пациентам, у которых было отмечено прогрессирование заболевания на фоне терапии дакарбазином, было разрешено продолжить терапию дабрафенибом. Характеристики пациентов включали: возраст (медиана) 52 года, у 31% пациентов статус ECOG >1, у 66% пациентов M1c стадия заболевания, у 33% – уровень ЛДГ > ВГН (верхняя граница нормы). Группы были хорошо сбалансированы по демографическим и прогностическим показателям. На момент анализа данных было достигнуто 118 событий (77 в группе дабрафениба и 41 в группе дакарбазина), см. рис. 1.

Относительный риск прогрессирования заболевания составил 0,30 (95% ДИ: 0,18-0,53; p < 0,0001). Медиана времени до прогрессирования составила 5,1 месяцев для дабрафениба и 2,7 месяцев для дакарбазина. Медиана общей выживаемости не достигнута (30 событий), поэтому данные по общей выживаемости на момент оценки были незрелыми. Частота подтвержденных объективных ответов составила 53% для дабрафениба и 19% для дакарбазина. Преимущество дабрафениба по выживаемости без прогрессирования и частоте ответов было отмечено во всех анализируемых подгруппах. Частыми нежелательными явлениями (НЯ) у дабрафениба были гиперкератоз (37%), головная боль (32%), лихорадка (28%), артралгия (27%), папилломатоз кожи (24%). Среди серьезных нежелательных явлений (СНЯ) на препарате отмечены: лихорадка (4%), плоскоклеточный рак (6%) и новые первичные меланомы (2%).

Можно сделать вывод, что дабрафениб продемонстрировал достоверное улучшение выживаемости без прогрессирования и увеличение частоты объективных ответов по сравнению с дакарбазином, а также приемлемый профиль токсичности [абстракт LBA8500^].

Дабрафениб также оказался активен при метастатическом поражении головного мозга, которое ассоциируется с очень неблагоприятным прогнозом (медиана общей выживаемости при метастазах меланомы в головной мозг ≤4 месяцев).

В клиническом исследовании II фазы (BREAK-MB) по изучению эффективности дабрафениба у больных с метастазами меланомы в головной мозг при наличии мутации BRAF V600 в опухоли отмечены клинически значимые результаты. В исследовании участвовали пациенты с IV стадией заболевания с одним или более очагами в головном мозге (0,5-4 см по данным МРТ). Пациенты без предшествующей лучевой терапии интракраниальных очагов были распределены в группу А, пациенты, у которых было отмечено прогрессирование заболевания после лучевой терапии на очаги в головном мозге, были распределены в группу Б. Все пациенты получали терапию дабрафенибов в стандартной дозировке. Первичной целью была оценка частоты интракраниальных ответов. Всего в исследование было включено 172 пациента, на момент предварительного анализа данных 127 пациентов достигли 8-недельной оценки динамики заболевания. Частота неподтвержденных объективных ответов в группе А составила 53% (95% ДИ: 28,9-75,6%) при мутации BRAF V600E и 20% (95% ДИ: 0,5-71,6%) при мутации V600K. В группе Б частота неподтвержденных ответов составила 40% (95% ДИ: 16,3-67,7%) при мутации V600E и 50% (95% ДИ: 1,3-98,7%) при мутации V600K. При этом у 19% пациентов из группы А были отмечены СНЯ на фоне терапии, среди которых 2% летальных кровоизлияний в головной мозг. В группе Б СНЯ зарегистрированы у 25% больных, у 2% летальные инсульты. В группе А у 75% больных отмечены НЯ следующей интенсивности: 9 НЯ 3 степени (14%) и 3 НЯ 4 степени (5%). Самыми частыми НЯ были: головная боль (21%), гиперкератоз и сыпь (по 17%). В группе Б у 73% больных отмечены НЯ, среди которых: 12 НЯ 3 степени (19%), и 3 НЯ 4 степени (5%). Самыми частыми НЯ были: слабость и тошнота (по 22%) и лихорадка (17%). Авторы делают вывод, что дабрафениб высоко активен при метастатической меланоме, включая интракраниальные метастазы, обладая при этом приемлемым профилем токсичности [абстракт 8501].

Траметиниб

Траметиниб – это обратимый высоко селективный аллостерический ингибитор тирозинкиназ MEK1 / 2, блокирующий сигнальный путь RAS / RAF / MEK / ERK, который активирован во многих опухолях.

По результатам клинического исследования III фазы (METRIC) по изучению эффективности траметиниба (по 2 мг внутрь ежедневно) у больных с метастатической меланомой кожи при наличии мутации BRAFV600E/K в опухоли по сравнению с химиотерапией (дакарбазин 1000 мг/ м^2 в / в каждые 21 день или паклитаксел 175 мг / м^2 в / в каждые 21 день) отмечено достижение первичной цели по выживаемости без прогрессирования, а также вторичных целей – по общей выживаемости и частоте объективных ответов.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 и стратифицированы по уровню ЛДГ и предшествующему лечению (проводилась ранее химиотерапия или нет). После прогрессирования на химиотерапии пациентам было разрешено продолжить лечение траметинибом. Показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в группах сравнивали при помощи стратифицированного log-rank теста. Исследование было спланировано с 99% мощностью и уровнем односторонней ошибки α равной 0,025, чтобы зарегистрировать 57% снижение риска прогрессирования или смерти при лечении траметинибом по сравнению с химиотерапией.

В период с декабря 2010 по июль 2011 в исследование было включено 322 пациента, из них в группу траметиниба рандомизированы 214 пациентов, а в группу химиотерапии – 108 пациентов. Относительный риск прогрессирования при оценке исследователями составил 0,44 (95% ДИ: 0,31-0,64; p<0,0001) в пользу траметиниба, при этом медиана времени до прогрессирования составила 4,8 месяцев по сравнению с 1,4 месяцами на фоне химиотерапии (эти данные были подтверждены при центральном пересмотре), см. рис. 2. Частота подтвержденных объективных ответов составила 24% и 7% для траметиниба и химиотерапии, соответственно. Относительный риск смерти составил 0,53 (95% ДИ: 0,30-0,94; p=0,0181) в пользу траметиниба, см. рис. 3.

Наиболее частыми НЯ были сыпь, диарея, отек, гипертония, слабость. Среди характерных для ингибитором МЕК НЯ отмечены: ретинопатия (<1%) и снижение фракции выброса левого желудочка (7%). Среди НЯ 3 степени в группе траметиниба отмечены гипертония (12%) и сыпь (7%).

Траметиниб является первым ингибитором МЕК, который достоверно увеличивает общую и выживаемость без прогрессирования по сравнению с химиотерапией у пациентов с метастатической меланомой кожи при наличии мутации BRAF V600E в опухоли [абстракт LBA8509].

Вемурафениб

Представлены обновленные данные по общей выживаемости клинического исследования BRIM-3 по оценке эффективности вемурафениба по сравнению с DTIC в лечении метастатической меланомы (IIIC и IV стадий заболевания) у пациентов, не получавших ранее лечения, при наличии мутации BRAF V600E в опухоли. В исследовании приняли участие 675 пациентов, которые были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу вемурафиниба (960 мг внутрь 2 раза в сутки ежедневно) или дакарбазина (1000 мг / м^2 в / в каждые 21 день). Первичные цели по оценке общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования были достигнуты. После прогрессирования на дакарбазине пациенты получали терапию вемурафенибом.

Медиана общей выживаемости в группе вемурафениба составила 13,2 мес. (95% ДИ: 12,0-15,0) и 9,6 мес. (95% ДИ: 7,9-11,8) в группе дакарбазина. Однолетняя выживаемость при лечении вемурафенибом достигла 55% и для дакарбазина – 43%. Относительный риск смерти составил 0,62 (95% ДИ: 0,49-0,77) в пользу вемурафениба. Итак, при более длительном наблюдении преимущество вемурафениба по общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с дакарбазином сохраняется [абстракт 8502^].

Резистентность к ингибиторам BRAF

Несмотря на большую схожесть дабрафениба и вемурафениба, препараты отличаются друг от друга, в том числе и по токсичности. В частности лихорадка, часто наблюдаемая во время терапии дабрафенибом, редко встречается на вемурафенибе. С другой стороны, проскоклеточный рак и кератоакантомы, которые развиваются у значительной части пациентов на фоне вемурафениба, менее характерны для дабрафениба. Молекулярные механизмы этих различий пока неизвестны. Однако небольшая продолжительность эффекта в 5-6 месяцев (медиана) для обоих препаратов представляет серьезную проблему, поэтому ведутся активные поиски преодоления механизмов резистентности, которые могут быть разделены на две большие группы: МЕК-зависимые и МЕК-независимые.

Рисунок 1

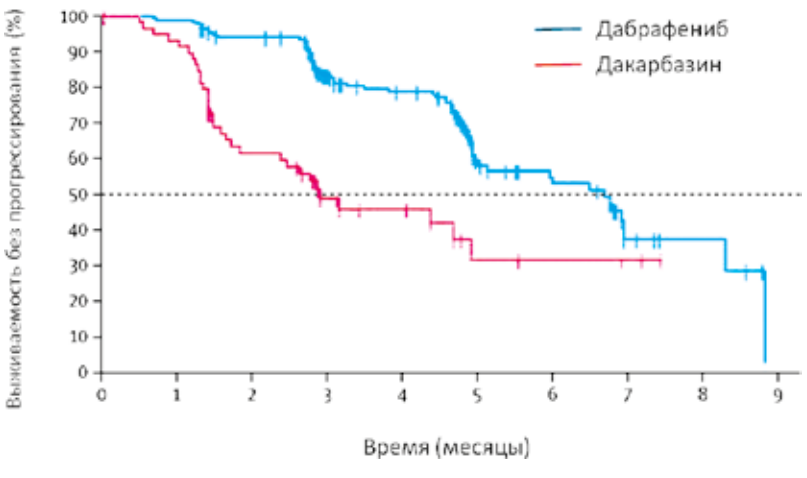


Рисунок 2

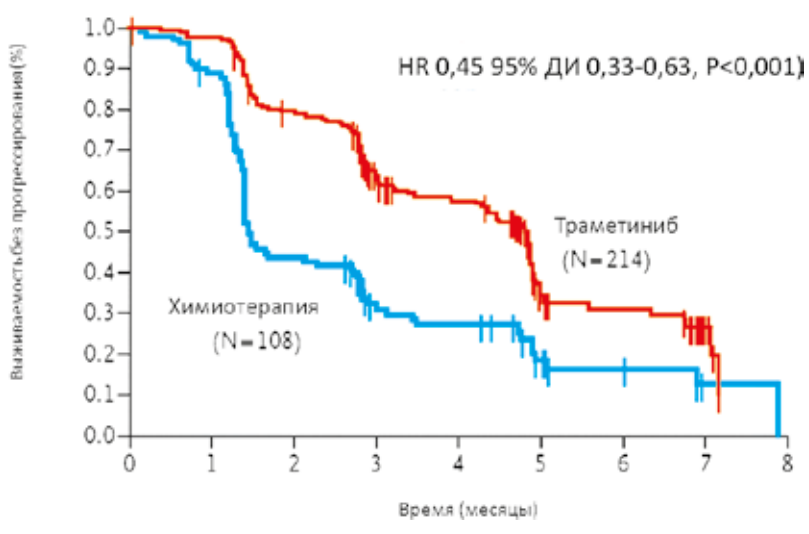
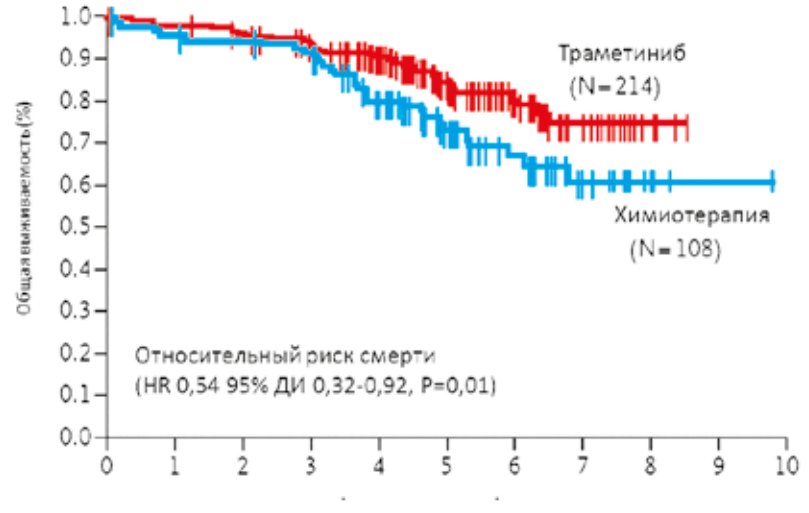


Рисунок 3



Оценка активности киназ

Одним из таких исследований было BRIM-2, где помимо изучения эффективности вемурафениба у больных метастатической меланомой, получавших ранее терапию, при наличии мутации BRAF V600E в опухоли, проводилось изучение биомаркеров, которые могли бы охарактеризовать клинический эффект или прогрессирование заболевания на фоне препарата. Эта категория больных оказалась идеальной для изучения механизмов резистентности, поскольку высокая частота ответа (>50%) позволила оценивать молекулярный профиль опухоли не только перед лечением, но и во время терапии, а также после прогрессирования заболевания. Из 132 пациентов архивные образцы опухоли были доступны у 84 пациентов, биопсийные образцы опухоли были получены перед началом терапии у 38 больных, в процессе лечения (день 15) у 26 пациентов и после прогрессирования заболевания у 22 пациентов; среди них у 14 пациентов были получены образцы перед началом терапии, в процессе и после прогрессирования. В центральной лаборатории производилась оценка: фосфорилирования тирозинкиназ ERK, MEK, AKT, а также экспрессия PTEN, Cyclin D1, p27, Ki67, TUNNEL (иммуногистохимическим методом); также производилось секвенирование гена MEK1 в экзонах 2 / 3 / 6.

Высокий уровень фосфорилирования ERK был отмечен перед началом терапии, что указывает на постоянную активацию MAPK сигнального пути вследствие мутации BRAF. В 19 из 22 попарно сравниваемых образцов после приема вемурафениба отмечено снижение интенсивности фосфорилирования ERK по сравнению с изначальным уровнем. Абсолютное снижение уровня фосфорилирования (среднее) было более выраженным у больных с объективным ответом (n=14) по сравнению с больными, у которых лечение было неэффективно (n=8; p=0,013). Уровень цитоплазматической экспрессии PTEN был значительно выше у больных, ответивших на терапию, по сравнению с теми, у кого лечение оказалось неэффективным (H-score=88 против 68; p=0,042). При прогрессировании часто, но не всегда увеличивалась экспрессия pERK (H-score=181) по сравнению с уровнем во время лечения (день 15) (H-score=48,5). Также при прогрессировании было отмечено увеличение экспрессии Cyclin D1 и Ki67, в отсутствие явных изменений со стороны PTEN или pAKT. Мутации NRAS возникли у 3 из 13 прогрессирующих пациентов, у 2 из них были доступны биопсийные образцы опухоли, взятые перед началом лечения, в них мутация NRAS отсутствовала. Только у одного из 82 больных, которые не ответили на терапию вемурафенибом, в опухоли перед началом лечения были выявлены мутации NRAS и BRAF. Мутации MAP2K1 (MEK1) в 124 кодоне были выявлены перед началом терапии у 7 из 92 образцов и у 1 из 20 после прогрессирования заболевания. У двух пациентов с мутацией MEK1 в опухоли, выявленной перед началом терапии, был отмечен эффект.

Таким образом, вемурафениб эффективно ингибирует MAPK сигнальный путь и у части пациентов степень ингибирования этого сигнального пути коррелирует с клинической эффективностью. MAPK сигнальный путь часто активируется при прогрессировании болезни. Возникновение мутации NRAS является одним из механизмов приобретенной резистентности (в 3 случаях из 13), в то время как роль мутации MEK1 остается неясной [абстракт 8503^].

Ингибитор PD-1

BMS-936558 – это полностью гуманизированное антитело, которое блокирует рецептор программируемой гибели клетки (PD-1), экспрессируемый на активированных Т-лимфоцитах. В данном исследовании I фазы изучалась активность и безопасность препарата BMS-936558 (в дозах от 0,1 до 10 мг / кг в / в каждые 2 недели до 12 циклов или прогрессирования заболевания) у пациентов с метастатической меланомой, получавших ранее другое системное лечение.

95 пациентов получали терапию в дозах: 0,1 мг / кг (n=13), 0,3 мг / кг (n=17), 1 мг / кг (n=28), 3 мг / кг (n=17) или 10 мг / кг (n=20). Характеристики пациентов: статус ECOG, соответственно, 0 / 1 / 2 у 56 / 36 / 3 пациентов. Большинство пациентов получали ранее иммунотерапию (60 из 95), в основном интерферон-альфа или интерлейкин-2 (кроме анти-CTLA-4). Предшествующая терапия ингибитором BRAF была у 7 из 95 пациентов. Количество предшествующих линий терапии составило: 1 у 35 пациентов, 2 у 34 пациентов и ≥3 у 26 пациентов. Характеристика заболевания: метастатическое поражение лимфатических узлов у 60 пациентов, метастазы в печень у 32 пациентов, легкие у 55 пациентов и кости у 10 пациентов. Продолжительность терапии (медиана) составила 15 недель (максимально – 120 недель), при этом 40 пациентов остаются на терапии. Частота НЯ 3-4 степени составила 19%, среди которых: желудочно-кишечные (4%), эндокринопатии (2%) и гепатобилиарные растройства (1%). Смертельных случаев, связанных с лечением, не отмечено. Клиническая активность препарата была отмечена на всех уровнях доз. Всего зарегистрировано 20 объективных ответов, 12 из них продолжительностью ≥ 1 года, и у 6 пациентов, продолжающих лечение, клинические ответы на лечение продолжались от 1,9 до 11,3 месяцев. Ответы были также зарегистрированы при висцеральных и костных метастазах. У нескольких пациентов отмечены продолжительные стабилизации заболевания.

Авторы делают вывод, что препарат BMS-936558 вызывает длительные клинические эффекты у ранее леченных больных с метастатической меланомой. Это еще один препарат, влияющий на иммунную систему пациента и на течение заболевания. Исследования BMS-936558 продолжаются [абстракт 8507].

Адьювантная терапия

Продолжаются поиски эффективных режимов адьювантной терапии меланомы кожи высокого риска после хирургического лечения.

По данным рандомизированного клинического исследования III фазы (DeCOG MM-ADJ-5) интермиттирующий высокодозный режим адьювантной терапии интерфероном-альфа (3 курса интерферона в дозе 20 млн. МЕ / м^2 в / в 5 дней в неделю в течение 4 недель с интервалом 4 месяца) эквивалентен по эффективности традиционному высокодозному режиму (вводная фаза в течение 1 месяца, внутривенное введение интерферона + поддерживающая фаза в течение 11 месяцев, подкожное введение интерферона) у пациентов с меланомой кожи III стадии (AJCC 2002) после хирургического лечения при более благоприятном профиле токсичности [абстракт 8505].

По результатам другого рандомизированного клинического исследования III фазы SWOG S0008, сравнивающего эффективность стандартного высокодозного режима терапии интерфероном и биохимиотерапии (3 цикла из комбинации 6 препаратов: дакарбазин, цисплатин, винбластин, интерферон-альфа, интерлейкин-2 и Г-КСФ) в адьювантном режиме при меланоме кожи III стадии, продемонстрировано значительное и достоверное преимущество биохимиотерапии над интерфероном по безрецидивной выживаемости. Относительный риск прогрессирования составил 0,77 (90% ДИ: 0,62-0,96; p=0,02) с медианой времени до прогрессирования 4,0 года (90% ДИ: 1,9-5,9) против 1,9 лет (90% ДИ: 1,4-2,5) в пользу биохимиотерапии. Медиана общей выживаемости в группе биохимиотерапии не достигнута, тогда как в группе интерферона-альфа в высоких дозах она составила 8,4 года (90% ДИ: 4,5-9,3). Биохимиотерапия представляет собой более короткий вариант адьювантного лечения меланомы кожи высокого риска [абстракт 8504].

Обобщая, хочется подчеркнуть, что новые молекулярные сигнальные пути, играющие решающую роль в возникновении и развитии меланомы, а также механизмы иммунологической регуляции, позволяющие направлять иммунный ответ против опухоли, явились субстратом для представленных таргетных препаратов, способных изменить прогноз данного заболевания. Новые таргетные препараты и их комбинации, иммунотерапия, а также изучение и преодоление механизмов резистентности открывают новые возможности в лечении метастатической меланомы, а также для адьювантной терапии.

ОДОБРЕНИЕ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ
ПОСЛЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ II ФАЗЫ



Рак и СПИД являются особыми проблемами, оказывающими значимое влияние на общественное здоровье. Оба заболевания потенциально приводят к фатальному исходу и вовлекают значительные по своим размерам популяции больных. На поздних стадиях излечение или же долгосрочный контроль над болезнью встречаются редко. Проблемы, связанные с обоими заболеваниями, требуют безотлагательных действий по разработке более эффективных методов терапии. В частности, эпидемия СПИДа потребовала пересмотра традиционных механизмов тестирования, одобрения и лицензирования лекарственных препаратов.

В США в течение последних 50 лет с момента выхода закона Кефовера в 1962 г. для получения одобрения Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) требуется доказать безопасность и эффективность препарата в «хорошо контролируемых» клинических исследованиях [1]. Золотым стандартом, который необходимо соблюсти для получения разрешения на новые лекарственные препараты, является сравнение нового и стандартного лечения в III фазе клинических испытаний с выживаемостью как основным критерием эффективности.

СПИД – вирусное инфекционное заболевание, быстро распространившееся по западному миру в начале 1980 гг., стало причиной появления новой парадигмы: ее сторонники настаивали на возможности получения немедленного доступа к перспективным препаратам. Так, в 1987 г. препарат азидотимидин (АЗТ) был разрешен для использования в благотворительных программах еще до его одобрения FDA. Позже, в 1992 г. такой механизм был назван «ускоренной процедурой лицензирования». Для разрешения требовалось соответствие лекарственного препарата «суррогатным конечным точкам» эффективности [2]. Пациенту больше не приходилось ждать окончания клинических испытаний III фазы, которые подтверждали бы увеличение продолжительности жизни. Промежуточные конечные точки, такие, как вирусная нагрузка у ВИЧ-инфицированных или клинический ответ у онкологических больных, стали полезными маркерами преимуществ терапии при проведении рандомизированных исследований или исследований II фазы с применением одного препарата.

В течение последних 20 лет, благодаря ускоренной процедуре лицензирования, удалось обеспечить быстрый доступ к потенциально эффективным противоопухолевым препаратам. При помощи нового механизма торговая лицензия была получена более чем на 35 новых противоопухолевых препаратов [3]. Для большинства препаратов, одобренных с использованием этого механизма, в последующем была успешно пройдена полная процедура одобрения (точное число на сайте FDA не указано). Тем не менее, часть средств FDA изъяло из продаж в связи с проблемами с безопасностью (гемтузумаб) или эффективностью (бевацизумаб при раке молочной железы). Кроме того, как отмечают критики, некоторые требуемые пострегистрационные исследования остаются незавершенными [3].

Последние успехи в разработке противоопухолевых препаратов еще больше повысили интерес к процедуре ранней регистрации. Появляющиеся с невероятным темпом новые представления о генетических механизмах рака позволили выявить специфические молекулярные мишени, разделить опухоли, в том числе рак легкого и колоректальный рак, на несколько «молекулярных подтипов», требующих специфического лечения. Своевременное, раннее назначение терапии пациентам с определенными генетическими изменениями позволило добиться впечатляющих успехов. Широкое внедрение такого «таргетного» подхода, называемого персонализированной или индивидуализированной медициной, оказало последствия на разработку противоопухолевых препаратов и процедуру их лицензирования. Примеры последних успешных разработок таргетных препаратов включают препарат кризотиниб для лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), действующего на транслокацию EML-4-ALK, и вемурафениб для лечения меланомы, направленный на мутацию BRAF (V600E) [5]. В обоих случаях специальный отбор пациентов с соответствующими молекулярными нарушениями позволил исследователям получить впечатляющую частоту ответов на лечение в ранних «расширенных» исследованиях I фазы, в которые было включено 30-80 пациентов, получавших максимально переносимую дозу. В этих первых группах у большинства больных удалось добиться «клинических преимуществ». Так, частота ответов на лечение превысила 50%, и клиническое значение новых препаратов стало очевидным даже на этой, самой ранней стадии изучения препаратов, так как существующие альтернативные стандарты терапии во многом неэффективны и характеризуются серьезными токсическими эффектами. Результаты исследований I фазы GDC-0449 (висмодегиб, ингибитор сигнального пути Hedgehog) у пациентов с базально-клеточным раком, иллюстрируют значение рационального отбора перед началом исследования.

В приведенных примерах на этапе старта исследователи выбрали

Продолжение на стр. 4

Начало на стр. 3 («Одобрение новых препаратов...»)

надежные биомаркеры, обеспечивающие отбор пациентов. Сведения о важной роли данных маркеров были подтверждены в ходе исследований. Для одобрения FDA требуется, чтобы метод по определению маркера был надежным, воспроизводимым и, самое главное, широко доступным.

Способы одобрения кризотиниба и вемурафениба регулирующими органами отличались. В случае кризотиниба спонсор провел два дополнительных исследования, хотя в это время еще продолжалось исследование I фазы. Первое исследование представляло собой исследование II фазы у ранее получавших лечение пациентов с НМРЛ и транслокацией EML-4/ALK,6 второе исследование было рандомизированным с использованием перекрестного метода в момент прогрессирования по сравнению нового препарата со стандартной комбинированной химиотерапией. Конечными точками в последнем исследовании были частота ответов, время до прогрессирования (ВДП) и выживаемость (несмотря на перекрестный дизайн).

Кризотиниб прошел ускоренную процедуру лицензирования в августе 2011 г. [6], через 3 года после того, как первый пациент с НМРЛ и транслокацией EML-4/ALK был включен в исследование I фазы, на основании результатов, полученных у 82 пациентов, включенных в расширенную когорту исследования I фазы, и на основании подтверждения частоты ответов на лечение и безопасности у 173 пациентов, включенных в исследование II фазы. Результаты исследования III фазы на момент одобрения кризотиниба доступны не были.

Для вемурафениба стратегия получения лицензии несколько отличалась. Основное регистрационное исследование представляло собой испытание III фазы, в котором сравнивался вемурафениб со стандартом–дакарбазином [7]. Конечной точкой исследования была общая выживаемость, поэтому при прогрессировании на дакарбазине переход на вемурафениб не разрешался. Полное одобрение вемурафениба как препарата первой линии терапии метастатической меланомы было досрочным, через год после включения первого пациента и основано на выявлении преимуществ с точки зрения выживаемости по сравнению дакарбазином. Вемурафениб был одобрен в сентябре 2011 г., то есть через 4 года после включения первого пациента с меланомой и мутацией BRAF V600E в исследование I фазы по изучению этого препарата. Быстрое выявление эффективности экспериментального препарата в исследовании III фазы стало причиной для изменения протокола в течение исследования, которое позволило пациентам, получавшим дакарбазин, перейти в группу более эффективного препарата. Решение о проведении исследования III фазы с применением вемурафениба без использования перекрестного дизайна вызвало значительную критику в популярной прессе и в редакторских примечаниях ведущих медицинских журналов. При этом была поставлена под сомнение этическая сторона сравнения явно активного препарата с практически неэффективным дакарбазином (по существу с плацебо). Решение о проведении исследования с таким дизайном было принято спонсором, который намеревался получить эксклюзивные права на применение вемурафениба в первой линии. Интересно, что в результате ускоренных процедур на кризотиниб была получена лицензия на применение в качестве, как терапии первой линии, так и на его использование для последующего лечения у пациентов со стадией III (не изучались в исследовании по кризотинибу) и IV стадии заболевания.

Какой вывод можно сделать на основании этих недавно принятых решений и разработанных стратегий? Представляется очевидным, что обладая валидным тестом для определения биомаркера при условии направленного отбора пациентов и при применении подходящей таргетной терапии можно получить четкие доказательства ее критической значимости в расширенной когорте пациентов во время исследований I фазы. Благодаря подтверждающему исследованию II фазы, которое необязательно должно быть рандомизированным, можно получить достаточные научные доказательства для того, чтобы убедить контролирующие организации выдать лицензию по ускоренному механизму, при этом процесс получения лицензии может быть завершен в течение трех лет или менее.

Частота ответов при лечении многих опухолей не достигает 30-50%, а время до прогрессирования ограничено 4-6 месяцами. Сразу можно вспомнить такие опухоли, как глиобластома, метастатический рак поджелудочной железы и желудка, метастатическая холангиокарцинома, различные подтипы сарком мягких тканей, метастатический рак печени. При преодолении в ранних клинических испытаниях пороговых значений эффективности стандартной терапии, а также при невысокой токсичности (большинство препаратов для лечения перечисленных опухолей токсичны), можно рассчитывать на одобрение препарата после I-II фазы [8].

Хорошим примером раннего одобрения в данном случае является ингибитор тирозинкиназ – сунитиниб. Препарат был одобрен FDA менее чем за 6 месяцев по результатам II фазы клинических испытаний. В то время результаты лечения метастатического почечно-клеточного рака были весьма скромны и ограничивались 15-16% частоты ответов. Пациенты с гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСТ), получившими в первой линии иматиниб, вовсе не имели терапии второй линии. В двух исследованиях II фазы сунитиниб показал впечатляющие результаты по частоте ответов у больных, получавших ранее цитокины (см. статью «Рак почки»), равно как в исследовании с ГИСТ увеличил время до прогрессирования до 27 недель по сравнению с 6 неделями в группе контроля в качестве второй линии. Это был первый таргетный препарат, одобренный FDA не только рано, но и одновременно по двум показаниям [9].

Скорее всего, излечить одним препаратом агрессивные опухоли пока не удастся. Для достижения долгосрочных преимуществ будет необходима комбинированная терапия, направленная на борьбу с механизмами резистентности. Для одобрения комбинации, вероятнее всего, без рандомизированного исследования III фазы не обойтись. Дизайн таких исследований также следует адаптировать с целью быстрого получения сведений об эффективности каждого из препаратов.

Литература

1. *United States Food And Drug Administration. Significant Dates in U.S. Food and Drug Law History. http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/Milestones/ucm128305.htm. Last accessed 3/7/12. Accessed October 14, 2010.*

2. *Broder S. The development of antiretroviral therapy and its impact on the HIV-1/AIDS pandemic. Antiviral Res. 2010;85:1-18.*

3. *Johnson JR, Ning YM, Farrell A, et al.Accelerated approval of oncology products: The food and drug administration experience. J Natl Cancer Inst. 2011;103:636-44.*

4. *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.*

5. *Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastic melanoma. N Engl J Med. 2010;26:809-19.*

6. *FDA approves Xalkori with companion diagnostic for type of late-stage cancer. http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm269856.htm. Last Accessed March 7, 2012.*

7. *Chapman PB, Hauschild A, Robert C,, et al. Improved survival with vemurafenim in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med. 2011;364:2507-2516.*

8. *Chabner BA. Early accelerated approval for highly targeted cancer drugs. N Engl J Med. 2011;364:1087-1089.*

9. *FDA Approves New Treatment for Gastrointestinal and Kidney Cancer. http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108583.htm*

Начало на стр. 1 («Адъювантная терапия РМЖ...»)

циклофосфан, трастузумаб) [6]. В контрольной группе использовали назначение режима АСТ (доксорубицин, циклофосфан, доцетаксел). Добавление трастузумаба достоверно уменьшило частоту рецидивов (снижение относительного риска прогрессирования заболевания на 36% и 25% при использовании АСТН и ТСН соответственно по сравнению с химиотерапией АСТ только) и обусловило тенденцию к уменьшению числа умерших от прогрессирования опухолевого процесса (снижение относительного риска смерти на 37% и 23% соответственно). В результате 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 75% для АСТ, 81% для ТСН и 84% для АСТН, см. рис. 3.

Хотя дизайн исследования не предполагал сравнение групп больных, получавших АСТН и ТСН, результаты исследования были восприняты как свидетельство равной эффективности антрациклиновых и безантрациклиновых комбинаций в сочетании с трастузумабом у больных HER2-позитивным раком молочной железы. С учетом меньшего риска возникновения кардиомиопатий авторы исследования сделали вывод о преимуществе назначения комбинации ТСН, обладающей равной эффективностью и меньшей токсичностью по сравнению с антрациклиновой комбинацией.

Результаты этих двух исследований обусловили снижение частоты назначения антрациклиновых и увеличение частоты назначения безантрациклиновых комбинаций отдельно или в сочетании с трастузумабом в качестве адъювантной терапии у больных операбельным раком молочной железы. Остается неизвестным, как эти изменения повлияли на отдаленные результаты лечения.

В июньском номере журнала Journal of Clinical Oncology опубликован комментарий, посвященный выбору режима адъювантной химиотерапии у больных HER2-позитивным раком молочной железы [2]. Добавление трастузумаба к адъювантной химиотерапии достоверно и существенно улучшает результаты лечения операбельным раком молочной железы по данным нескольких рандомизированных исследований [6-11]. Во всех этих исследованиях, ставивших первоочередную задачу по оценке эффективности трастузумаба, в качестве режимов химиотерапии использовались антрациклин-содержащие комбинации. Авторы комментария подробно и критично рассматривают цели, дизайн и результаты исследования BCIRG 006 и подчеркивают ошибочность отказа от антрациклиновых комбинаций при проведении адъювантной терапии больным HER2-позитивным раком молочной железы.

Во-первых, как уже говорилось, дизайном исследования не предполагалось сравнение двух групп больных, получавших трастузумаб, с целью определения наилучшего режима химиотерапии. Дизайн исследования предполагал лишь сравнение контрольной группы с каждой в отдельности группой химиотерапии и трастузумаба. Результаты безрецидивной выживаемости несколько лучше (на 3%) при назначении АСТН в сравнении с ТСН. Это не позволяет исключить вероятность большей эффективности антрациклиновой комбинации.

Во-вторых, хотя в литературе отсутствуют данные о сравнении двух режимов химиотерапии АСТН и ТСН в качестве адъювантной химиотерапии, результаты рандомизированного исследования свидетельствуют о большей непосредственной эффективности и лучших отдаленных результатах антрациклиновых комбинаций в сочетании с трастузумабом и еженедельного паклитаксела в сочетании с трастузумабом по сравнению с ТСН в качестве предоперационной системой терапии [12].

В-третьих, предклинические и клинические данные свидетельствуют о синергизме адъювантного назначения антрациклинов и таксанов у больных HER2-позитивным раком молочной железы [13,14]. Значение карбоплатина в этой популяции больных не определено. Создание комбинации ТСН базируется на предклинических данных о синергизме производных платины и трастузумаба. Между тем, в клиническом исследовании у больных метастатическим HER2-позитивным раком молочной железы получены одинаковая эффективность комбинаций ТН и ТСН, что ставит под сомнения целесообразность добавления карбоплатина к доцетакселу [15].

В-четвертых, комбинация АСТН, возможно, не лучшая по эффективности антрациклиновая комбинация для проведения адъювантной терапии у больных HER2-позитивным раком молочной железы. Известно, что назначение антрациклинов и таксанов каждые 2 недели превосходит по эффективности 3-недельное введение этих препаратов в качестве адъювантной терапии [16]. Показано, что еженедельное введение паклитаксела является наиболее эффективным режимом назначения таксанов, особенно при совместном назначении с трастузумабом после антрациклинов при проведении адъювантной терапии [17]. Таким образом, режим АСТН может быть модифицирован на основании имеющегося клинического опыта с целью повышения эффективности и снижения токсичности.

В-пятых, основной причиной отказа от антрациклинов при проведении адъювантной химиотерапии является потенциальная кардиотоксичность препарата, которая усиливается при одновременном назначении с трастузумабом, и риск развития вторичных острых лейкозов. Частота развития вторичных лейкозов у больных в исследовании BCIRG была одинаковой в обеих группах (по одному случаю в каждой группе за 5 лет наблюдения) [6]. Кардиомиопатии 3-4 степени отмечены у 21 больного в группе АСТН и у 4 больных в группе ТСН. Однако за время наблюдения ни один больной с кардиомиопатией не умер от этого осложнения. У большинства больных со временем на фоне адекватной терапии происходит улучшение или даже нормализация сократительной способности миокарда. Разработаны критерии риска возникновения кардиомиопатии при проведении терапии трастузумабом (возраст старше 65 лет, фракция выброса левого желудочка в диапазоне 50-55%, наличие артериальной гипертензии), позволяющие снизить риск этого осложнения до 1% при назначении антрациклиновых режимов в сочетании с трастузумабом [18].

В заключение, антрациклин-содержащая адъювантная химиотерапия теряет популярность и активно замещается безантрациклиновыми комбинациями на основе таксанов. Без сомнения, выигрывают от перехода на безантрациклиновые комбинации больные с повышенным риском развития кардиомиопатии. Для остальных больных отдаленные последствия такого перехода неизвестны. Однако для больных с HER2-позитивным раком молочной железы отказ от антрациклинов выглядит преждевременным. До тех пор, пока нет свидетельств о преимуществе безантрациклиновых комбинаций, полученных при проведении правильно спланированных рандомизированных исследований, комбинации с включением антрациклинов и таксанов в сочетании с трастузумабом должны оставаться основой адъювантной терапии больных HER2-позитивным раком молочной железы.

Литература

1. *Giordano SH, Lin Y-L, Kuo YF, Hortobagui GH, Goodwin JS. Decline in the use of anthracyclines for breast cancer. J Clin Oncol 2012, 30:2232-2239.*

2. *Burstein HJ, Piccart-Gebhart MJ, Perez EA, et al. Choosing the best trastuzumab-based adjuvant chemotherapy regimen: Should we abandon anthracyclines. J. Clin Oncol 2012, 30:2179-2182.*

3. *Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. J Clin Oncol 2006, 24:5381-5387.*

4. *Slamon DJ, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG006 Study. Breast Cancer Res Treat 2005, 94 (suppl): s5.*

5. *Jones S, Holmes FH, O»Shaughnessy J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-Up of US Oncology research trial 9735. J Clin Oncol 2009, 27:1177-1183.*

6. *Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2011, 365:1273-1283.*

7. *Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: Joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. J Clin Oncol 2011, 29:3366-3373.*

8. *Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: A 4-year follow-up of a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2011, 12:236-244.*

9. *Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med 2006, 354:809-820.*

10. *Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): A randomized controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet 2010, 375:377-384.*

11. *Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 2011, 29:4491-4497.*

12. *Bayraktar S, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, et al. Efficacy of neoadjuvant therapy with trastuzumab concurrent with anthracycline- and nonanthracycline-based regimens for HER2-positive breast cancer. Cancer 2012, 118:2385-2393.*

13. *Gennari A, Sormani MP, Pronzato P, et al. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: A pooled analysis of randomized trials. J Natl Cancer Inst 2008, 100:14-20.*

14. *Hayes DF, Thor AD, Dressler LG, et al. HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. N Engl J Med 2007, 357:1496-1506.*

15. *Valero V, Forbes J, Pegram MD, et al. Multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with HER2-gene-amplified metastatic breast cancer (BCIRG 007 study): Two highly active therapeutic regimens. J Clin Oncol 2011, 29:146-156.*

16. *Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of Intergroup Trial C9741 / Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol 2003, 21:431-439.*

17. *Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N Engl J Med 2008, 358:1663-1671.*

18. *Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2–overexpressing breast cancer: NSABP B-31. J Clin Oncol 2005, 23:7811-7819.*

И. А. ДЕМИДОВА: «МЫ СТОИМ НА ПОРОГЕ НОВОГО КАЧЕСТВЕННОГО СКАЧКА В ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ»



О программе Общества онкологов-химиотерапевтов «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики злокачественных новообразований», будущем генетических исследований в интервью газете RUSSCO рассказывает ДЕМИДОВА Ирина Анатольевна, заведующая лабораторией молекулярной биологии Московской городской онкологической больницы №62

Насколько важной представляется программа молекулярно-генетической диагностики злокачественных новообразований?

– В современной онкологии молекулярно-генетические исследования являются неотъемлемой частью диагностики злокачественных новообразований и выбора лечебной тактики. Применение новых препаратов, ориентированных на «точечное» воздействие на молекулярные механизмы, лежащие в основе канцерогенеза, требует обязательной идентификации генетических нарушений, определяющих эффективность терапии. Пока существующая программа ориентирована на определение мутаций двух генов – EGFR при немелкоклеточном раке легких (НМРЛ) и KRAS при колоректальном раке (КР), что связано с относительной доступностью в Российской Федерации препаратов, лечебное воздействие которых напрямую зависит от наличия мутаций в этих генах. Однако не вызывает сомнения, что в ближайшем будущем список таких лекарственных средств расширится, что приведет к востребованности других генетических исследований и к внедрению их в клиническую практику онкологов.

Такая масштабная программа впервые реализуется в России?

– В отношении солидных опухолей – пожалуй, да. В целом, у российских клиницистов и молекулярных генетиков есть опыт организации Национальных регистров по лечению хронического миелолейкоза (ХМЛ) и гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСТ). Первый общероссийский Регистр больных ХМЛ за 4 года с момента создания (с 2004 по 2008) собрал информацию, в том числе и молекулярно-генетическую, более чем о 5000 пациентов, что само по себе является достижением, учитывая, что заболеваемость ХМЛ в России составляет около 1500 человек в год. Заболеваемость раком легких и колоректальным раком в нашей стране, по данным МНИОИ им ПА Герцена, ежегодно составляет около 50000 человек для каждой нозологии, что предполагает развитие существенно более масштабного проекта, конечно, при условии активности и информированности российских онкологов.

Ваша лаборатория участвует как основной центр по определению мутаций гена EGFR в Москве в рамках программы. Какие учреждения наиболее активны по направлению материала на тестирование?

– Наша лаборатория принимает образцы на генетическое тестирование из лечебных учреждений Москвы и Московской области. Около трети пациентов приходит из стационара и поликлиники МГОБ №62, среди остальных учреждений традиционно активны Московский Клинический Онкологический диспансер №1, Центральный Военный Клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Городская Клиническая больница №57. Однако хотелось бы отметить, что пока суммарная активность всех учреждений невелика – в месяц направляется от 30 до 50 больных НМРЛ и КР, что по московским меркам явно недостаточно. По данным Московского городского канцер-регистра за 2010 год, заболеваемость в Москве составила: для рака ободочной кишки – 29,2 человека на 100000 в год, прямой кишки и анального канала – 12,8 на 100000 в год, рака легких – 24,3 на 100000 в год, причем запущенность остается высокой – около 60% больных с каждой из нозологий ставятся на учет с III-IV стадиями заболевания. Именно для этих пациентов генетическое исследование является наиболее актуальным, поскольку они представляют собой целевую группу, нуждающуюся в проведении современной таргетной терапии.

Как Вы считаете, в настоящее время врачи определяют мутации гена EGFR до назначения ингибиторов тирозинкиназы в первой линии и, в частности, гефитиниба, каждому пациенту?

– К сожалению, далеко не все пациенты направляются на генетическое тестирование, о чем уже говорилось выше. В ряде случаев для этого есть объективные причины: например, невозможность выполнения биопсийного исследования у части больных периферическими формами НМРЛ. Хотелось бы вновь обратить внимание врачей, что для исследования может использоваться цитологический материал, даже в виде окрашенных стекол, естественно, при условии наличия в нем опухолевых клеток. Кроме того, в качестве альтернативного источника может исследоваться плевральный выпот и бронхоальвеолярный лаваж, хотя информативность такого материала существенно ниже. Кроме того, во многих регионах доктора не всегда уверены в наличии достаточного количества препарата, необходимого для лечения больных. Эта проблема административного порядка, которая, как правило, не зависит от практикующего врача. И, наконец, самое главное: до сих пор генетическое тестирование мутаций гена EGFR при НМРЛ и гена KRAS при КР не входит ни в стандарты лечения, ни в клинические рекомендации ведущих учреждений. Опубликованные в настоящее время на сайте Oncology.ru Клинические протоколы диагностики и лечения злокачественных новообразований под редакцией ведущих специалистов России также не включают эти виды исследований даже в раздел дополнительных лабораторных анализов. Все это грустно и не очень понятно, то ли наши ведущие онкологи действительно искренне считают, что наша медицинская практика должна упорно отставать от мировой лет на 10, то ли сами не очень ориентируются в современных тенденциях диагностики и лечения.

Если говорить о регионах, во всех крупных городах есть возможность на сегодняшний день качественно определять мутации генов EGFR и KRAS?

– Во-первых, надо определиться, какой город подпадает под категорию крупного, например, для Центрального региона, или для Сибири и Дальнего Востока. В целом, расположение лаборатории должно диктоваться в первую очередь соображениями логистики, во вторую – предполагаемой нагрузкой. По рекомендациям Международных сообществ генетиков, считается необходимым ежегодное выполнение не менее 50 анализов, выявляющих определенное генетическое нарушение, для того, чтобы лаборатория могла поддерживать необходимый уровень квалификации и успешно проходить контроль качества. Вне всякого сомнения, мощные лаборатории в Москве, Санкт-Петербурге, Казани, Новосибирске способны качественно и быстро выполнять эти исследования. Недавно включившиеся в проект лаборатории других городов могут пока испытывать некоторые трудности, в основном связанные с дефектами снабжения, недостатком квалифицированного персонала, однако, определение генетических нарушений, заявленных в проекте, не связано с какими-то запредельными методическими трудностями. Эти методики могут быть быстро освоены в любой лаборатории, занимающейся генетической диагностикой.

Какие передовые технологии сейчас используются для качественного определения мутации?

– Обсуждение передовых технологий не совсем соответствует нынешним задачам проекта. Любые исследования, проводящиеся в клинических целях, должны базироваться на методиках, доказавших свою специфичность и чувствительность, а не на неких условно более передовых или менее передовых подходах. В генетическом сообществе общепринятой является точка зрения, которую всегда отстаивает профессор Евгений Наумович Имянитов, являющийся ведущим специалистом российской молекулярной онкологии. Методика может быть любой, главное, чтобы она работала в руках лаборатории, была лабораторией валидизирована и позволяла лаборатории успешно проходить внутренний и внешний контроль качества. Все участники нашего проекта владеют такими методиками, что было подтверждено их успешным участием в международном проекте EMQN (The European Molecular Genetics Quality Network) по выявлению мутаций гена EGFR и высшими баллами, присужденными лабораториям по результатам тестирования.

В рамках программы работает электронная система, позволяющая врачу быстро отправить материал на диагностику и получить ответ. Удобно ли ее использование в лаборатории при внесении результатов анализа?

– Для лаборатории, в целом, сложностей при внесении результата в электронную базу нет. Главное, чтобы ответ своевременно и в надлежащем виде доставлялся врачу. Правильнее, наверное, узнать у практикующих онкологов, устраивает ли их существующая электронная система и тот ответ, который она генерирует из занесенных лабораторией данных.

На Ваш взгляд, что изменится в будущем в молекулярно-генетической диагностике опухолей?

– Сегодня мы стоим на пороге нового качественного скачка в генетической диагностике. Появление и быстрое совершенствование метода глубокого секвенирования, или секвенирования следующего поколения, в ближайшем будущем позволит нам получать индивидуальный генетический портрет опухоли, определять ее злокачественный потенциал, предсказывая, таким образом, особенности течения болезни и ее чувствительность к различным видам лекарственной терапии и других лечебных воздействий. Использование этого метода поможет также определить индивидуальные особенности пациента, а именно: скорость выведения лекарственных препаратов и восприимчивость к их токсическим эффектам. Станет более понятной проблема наследственной склонности к развитию злокачественных опухолей. Уже сейчас эти исследования перешли из высокой науки в разряд клинической реальности не только по возможности их выполнения в практических лабораториях, но и по стоимости анализа. Например, стоимость реагентов для исследования панели из 15-25 основных онкогенов сопоставима с затратами на поэтапное определение при НМРЛ мутаций генов EGFR, KRAS, BRAF, HER2, PI3K методами ПЦР и сэнгеровского секвенирования и перестроек ALK и ROS методом FISH. Основную сложность пока представляет собой грамотная биоинформатическая обработка данных, однако, быстрое совершенствование программного обеспечения и появление в России специальных образовательных программ на базе ведущих научных учреждений, несомненно, приведет к быстрому решению этой проблемы. Так что проект, как мне кажется, ожидает дальнейшее бурное развитие, конечно, при условии слаженной и профессиональной работы всех участников.

РОСЗДРАВНАДЗОР НАПОМИНАЕТ О НЕОБХОДИМОСТИ ИЗВЕЩЕНИЯ О ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЯХ ПРЕПАРАТОВ

В соответствии со статьей 64 Федерального закона от 12.04.2010 №61-ФЗ «Мониторинг безопасности лекарственных препаратов», а также с Приказом Минздравсоцразвития РФ от 26.08.2010 №757н, субъекты обращения лекарственных средств обязаны сообщать в Росздравнадзор:

- обо всех случаях побочных действий, не указанных в инструкции по применению лекарственного препарата,
- о серьезных нежелательных реакциях,
- о непредвиденных нежелательных реакциях, в том числе связанных с применением лекарственного препарата в соответствии с инструкцией по применению, сущность и тяжесть которых не соответствовали информации о лекарственном препарате, содержащейся в инструкции по его применению;
- об особенностях взаимодействия лекарственных препаратов с другими лекарственными препаратами, которые были выявлены при проведении клинических исследований и применении лекарственных препаратов.

Сообщения направляются в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития в срок не позднее 15 календарных дней со дня, когда стала известна соответствующая информация. За несообщение или сокрытие сведений, лица, которым они стали известны по роду их профессиональной деятельности, несут ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации.

В случае если по результатам мониторинга будет установлено, что применение лекарственного препарата представляет угрозу жизни или здоровью пациентов, сведения о лекарственном препарате не соответствуют сведениям о лекарственном препарате, содержащимся в инструкции по его применению, Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации принимается решение о приостановлении применения лекарственного препарата, о внесении изменений в инструкцию по применению лекарственного препарата, об изъятии из обращения лекарственного препарата.

Безусловно, информирование регуляторных органов важно не только с позиций законодательства. В профессиональной среде часто обсуждаются препараты, особенно произведенные в Китае и Индии, с большим количеством неожиданных побочных эффектов. Однако, информирования регулятора не происходит. Препараты остаются в практической медицине.

Как отправить сообщение?

Уведомить о побочном действии препарата просто. Необходимо заполнить карту-извещение, которую следует отправить по электронной почте: **pharm@roszdravnadzor.ru** или по факсу: **(495) 689-25-73**.

Форму карты-извещения можно загрузить с сайта Росздравнадзора: **http://www.roszdravnadzor.ru/medicines/monitor_bezopasnosti_ls/2956)**

РАК ЛЕГКОГО

обзор материалов конгресса ASCO 2012

Е.В. РЕУТОВА
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Рак легкого (РЛ) остается самой частой злокачественной опухолью в мире с неблагоприятным течением. Основной способ улучшить низкую выживаемость (5-летняя составляет около 15%) заключается в развитии новых стратегий, в отборе группы высокого риска для ранней диагностики и подбора адекватного лечения для различных подгрупп РЛ. Эти положения нашли свое отражение в многочисленных работах, опубликованных на Конгрессе ASCO в этом году.

В фундаментальной статье Ignacio I. Wistuba, посвященной проблемам молекулярного тестирования при НМРЛ, представлено подробное описание известных на сегодняшний день молекулярных нарушений при различных гистологических подтипах РЛ и методов их определения. Хотелось бы подробнее остановиться на этой работе.

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет более 80% от всех типов РЛ. Хотя большинство случаев заболевания НМРЛ связано с курением, часть (около 15%), в основном аденокарциномы, встречаются у некурящих больных. Для аденокарциномы выделены по меньшей мере 2 сигнальных пути, играющих роль в канерогенезе – связанный с курением за счет активации KRAS и не связанный с курением за счет активации EGFR.

Легочная аденокарцинома, развившаяся у некурящих (или малокурящих), характеризуется высокой частотой таргетных онкогенных нарушений, включая EGFR и HER2 тирозинкиназные (ТК) активирующие мутации и EML4-ALK транслокации.

В последние годы выделена дополнительная возможно таргетная транслокация гена KIF5B-RET у некурящих и малокурящих больных.

Плоскоклеточный вариант РЛ менее изучен, чем аденокарцинома. Известно, что при нем также имеются генетические нарушения, приводящие к активации онкогенов, включая мутации EGFR-vIII (делеция 2-7 экзона) и DDR2 и амплификацию гена FGFR1.

Другие возможные потенциально таргетные генетические нарушения определяются в обоих гистологических подтипах НМРЛ – мутации PIK3CA, MET амплификация, мутации AKT1 и MAP2K1.

НМРЛ с молекулярной точки зрения подразумевает множество подгрупп для выбора таргетной терапии.

В настоящее время панель генетических нарушений (мутации, амплификации, транслокации) может быть определена как в биоптате опухоли, так в цитологическом материале.

Новейшие технологии, включая мультиплексные платформы для определения мутации и новые генерации секвенирования чрезвычайно полезны для тестирования множественных генетических аберраций в малых образцах опухолей.

Молекулярные нарушения рецептора **EGFR** часто встречаются при НМРЛ и включают активирующие генные мутации, амплификацию гена и гиперэкспрессию белка и его лиганда. Нарушения встречаются в 24% аденокарцином легкого и в 60% опухолей у некурящих. Самые частые мутации – делеция в 19 экзоне (до 40% всех мутации) и миссенс-мутации в 21 экзоне (41%). Мутации EGFR чаще наблюдаются при аденокарциномах (20-48% против 2% при др. гистологических подтипах НМРЛ), у некурящих (54% против 16%), у женщин (49% против 19%).

Мутации EGFR – самый важный критерий для отбора на терапию ингибиторами тирозинкиназ (ТК).

HER2 мутации определяются в 2% аденокарцином и локализуются преимущественно в 20 экзоне. Эти мутации встречаются в основном у некурящих больных восточно-азиатской этнической группы.

Транслокация **ALK-гена** определяется в 7% случаев аденокарциномы, главным образом, у некурящих. Продолжаются исследования по изучению метода иммуногистохимического анализа как скриннингого теста для определения этого вида мутации.

BRAF онкоген может активироваться при НМРЛ, особенно в аденокарциномах (1-3%).

FGFR1 – трансмембранная ТК, представитель семейства рецепторов фактора роста фибробластов. Амплификация FGFR1 определяется в основном при плоскоклеточном варианте РЛ (20%).

DDR2 мутация встречается в 4% плоскоклеточных РЛ. Опухоли с этим видом мутации чувствительны к дазатинибу.

Амплификация **PIK3CA** определяется в основном при плоскоклеточном РЛ (33-35%).

PIK3 и его сигнальный каскад – PTEN, mTOR и AKT – потенциальные мишени для терапии НМРЛ и активно изучаются в клинических исследованиях.

KRAS мутации – более часто встречаются при легочной аденокарциноме, в основном у курильщиков (около 30% случаев). Мутации KRAS редко определяются в опухолях с мутацием EGFR. В современных исследованиях изучается сигнальный путь RAS/RAF/MEK как потенциальная мишень для терапии РЛ.

Несколько докладов на ASCO 2012 были посвящены изучению предиктивного и прогностического значения мутации KRAS при НМРЛ. В отличие от колоректального рака, когда мутации KRAS являются биомаркером плохого ответа на терапию моноклональными антителами к EGFR, мутации KRAS связанные с курением при НМРЛ, отличаются от мутации при КРР. Исследователями не было получено достоверных различий в эффективности лечения (объективном ответе и времени до прогрессирования) у больных как с мутацией KRAS, так и с диким типом вне зависимости от пола, статуса курения и вида химиотерапии. (abstr. 7588, 7595)

В исследовании LACE (abstr. 7007) было показано, что у больных с мутацией KRAS в 13 кодоне после радикальных операций эффект адъювантной химиотерапии был значительно хуже, чем у больных с диким типом KRAS. Однако, это требует дальнейшего подтверждения.

До последнего времени не было таргетной терапии для больных НМРЛ с мутацией KRAS. На ASCO 2012 были доложены результаты первого проспективного рандомизированного клинического исследования II фазы по сравнительной оценке эффективности комбинации доцетаксел+селуметиниб против доцетаксел+плацебо в качестве второй линии лечения больных НМРЛ с мутацией KRAS. *Селуметиниб* является ингибитором МЕК 1/2 сигнального каскада KRAS. В мультицентровое исследование включено 422 пациента. Было показано преимущество таргетной терапии (доцетаксел+селуметиниб) у этой категории больных при различных гистологических вариантах НМРЛ (abstr. 7503). Объективный эффект составил 37% против 0% в группах с и без селуметиниба, время до прогрессирования – 5.3 мес против 2.1 мес, соответственно (p=0.0001).

Ридофоролимус, ингибитор mTOR, – еще один препарат, изучающийся при РЛ. Препарат активен при раке эндометрия и мягкотканных саркомах. В группе больных НМРЛ с мутацией KRAS, имевших стабилизацию процесса после 8 недель приема ридофоролимуса, при дальнейшем приеме препарата, выживаемость без прогрессирования была достоверно лучше, чем в группе с плацебо (4 мес. против 2 мес., p=0.013, HR 0.36) (abstr. 7531).

При постоянно растущем интересе к молекулярному профилю опухоли, особенно остро встает вопрос о качестве диагностического материала. Идеальным считается нативный материал, подвергшийся глубокой заморозке, однако, эта методика используется только в академических центрах. Широко используемые в настоящее время фиксация в формалине и заливка в парафиновые блоки могут нарушать целостность белков и нуклеиновых кислот. Цитологические препараты обычно фиксируются спиртом, который является оптимальным для сохранения нуклеиновых кислот.

Непрерывно совершенствуются методики молекулярного анализа, изучаются различные способы секвенирования (abstr. 7529). Новые методики позволяют секвенировать большое количество генов в одном тесте и одновременно определять делеции, инсерции, транслокации, количество копий гена во всех известных онкогенах.

В качестве диагностического теста для ALK, наряду с одобренным FDA, ALK FISH-тестом, изучается RT-ПЦР (abstr. 7060).

Большинство из описанных биомаркеров могут использоваться в клинической практике, однако, эти нарушения встречаются редко и не позволяют большинству больных подобрать таргетную терапию.

Известно, что во многих случаях множественные изменения в опухолевых клетках приводят к активации селективных и часто интерактивных молекулярных путей, стимулирующих опухолевый рост. Кроме того, различные таргетные режимы терапии могут привести к активации альтернативных компенсаторных сигнальных путей, что способствует устойчивости опухолевой клетки.

Развитие новых технологий позволяет исследователям скринировать весь геном для поиска новых биомаркеров в опухоли, сыворотке, плазме и других биологических образцах, составить генетический профиль для выделения комплекса молекулярных аберраций в одной опухоли.

Продолжается поиск новых прогностических и предиктивных маркеров. Интересными представляются новые данные японских ученых о возможности рассматривать CYFRA21–1 (определяемый в сыворотке крови) как предиктор чувствительности к ингибиторам тирозинкиназы у больных с мутациями EGFR (abstr. 10610).

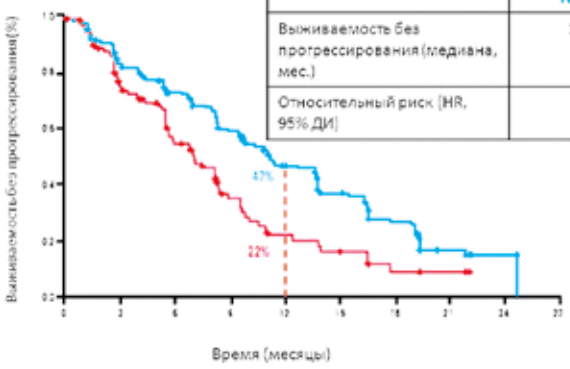
E. Sanmartin и соавт. (10594) предлагают VEGFA, VEGFB и PIGF как факторы независимого прогноза времени до прогрессирования и общей выживаемости у больных после радикальной операции.

Пожалуй, наибольшее количество публикаций на ASCO 2012 было посвящено изучению новых таргетных препаратов для лечения больных НМРЛ.

Афатиниб – необратимый ингибитор EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB4 рецепторов ТК, показал обнадеживающие результаты у больных НМРЛ, прогрессирующих на первой линии лечения (abstr. 7557), в том числе и при плоскоклеточном варианте РЛ (abstr. 7558).

На Конгрессе были опубликованы результаты III фазы рандомизированного клинического исследования LUX-Lung 3 – афатиниб против комбинированного режима пеметрексед/цисплатин в качестве первой линии у больных с аденокарциномой легкого с мутацией EGFR. В группе, получавшей афатиниб, выживаемость без прогрессирования была достоверно выше в группе с афатинибом (см. рис.).

	Афатиниб N=230	Цисплатин/ Пеметрексед N=115
Выживаемость без прогрессирования (медиана, мес.)	11,1	6,9
Относительный риск (HR, 95% ДИ)	0,58 (0,43-0,78) P=0,0004	



Выживаемость без прогрессирования у пациентов с мутацией Del19/L858R, получавших афатиниб, также была достоверно выше, чем в группе, получавшей химиотерапию – 13.6 мес. против 6.9 мес. (HR=0.47 [0.34-0.65]; p<0.0001). Объективный ответ на лечение составил 56% и 23% для афатиниба и химиотерапии соответственно (P< 0.0001).

Группа препаратов, относящихся к ингибиторам белка теплового шока Hsp90 изучается как в доклинических (abstr. 3090), так и в клинических исследованиях (abstr. 3026, 3094, 7543). *Ганетеспиб* – наиболее известный из них, блокирует активность ALK и ROS1-киназ. Препарат показал высокую (50%) эффективность у больных НМРЛ с транслокацией ALK после прогрессирования на первой линии. В доклинических исследованиях ганетеспиб продемонстрировал

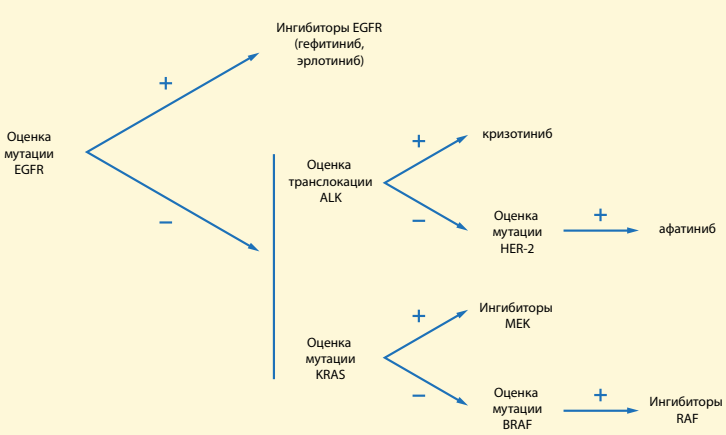
14-ая Всемирная конференция по вопросам лечения рака легкого

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕГЛИ В ОСНОВУ ТЕРАПИИ НМРЛ

Молекулярно-генетические изменения в опухоли являются основой для выбора терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Такой вывод делают эксперты 14-й Всемирной конференции по вопросам лечения рака легкого. Обобщая американские и европейские рекомендации, а также знания о молекулярно-генетических изменениях, испанская группа по изучению рака легкого представила следующий алгоритм лечения больных с НМРЛ, который может появиться в ближайшем будущем.

На первом этапе у пациента оценивается мутация EGFR. При положительном результате пациенту рекомендуются ингибиторы EGFR (гефитиниб или эрлотиниб). В случае отсутствия мутации EGFR проводится поиск транслокации ALK и/или мутации KRAS. При положительном тесте на ALK назначается кризотиниб, при отрицательном – оценивается мутация HER-2 и при ее наличии рассматривается лечение афатинибом в рамках исследований.

При выявлении мутации KRAS можно рассмотреть возможность участия в исследовании и лечения ингибиторами MEK, а при отсутствии мутации KRAS – оценивается мутация BRAF с последующими рекомендациями участия в исследовании с ингибиторами RAF.



более высокую, чем кризотиниб противоопухолевую активность. При их совместном применении наблюдался выраженный синергизм (abstr. 3090). В настоящее время ганетеспиб изучается в комбинации с доцетакселом (abstr. 3094) у больных распространенным НМРЛ.

По-прежнему не ослабевает интерес к различным аспектам лечения больных НМРЛ с мутацией EGFR ингибиторами тирозинкиназ (ТКИ).

Опубликованы результаты исследования OPTIMAL (abstr. 7520), продемонстрировавшие преимущество назначения эрлотиниба в первой линии у китайских пациентов, страдающих НМРЛ с активирующими мутациями EGFR.

В исследовании TAILOR доцетаксел оказался эффективнее эрлотиниба (по критерию выживаемости без прогрессирования) в качестве второй линии терапии у больных с диким типом EGFR.

Ряд работ был посвящен изменению подходов к оценке результатов лечения ингибиторами тирозинкиназ, а именно продолжению терапии, несмотря на прогрессирование по критериям RECIST у больных с длительной ремиссией или стабилизацией (abstr. 7572, 7524). Актуальность возникшей проблемы подтверждается тем, что начато большое клиническое исследование ASPIRATION, цель которого подтвердить или опровергнуть целесообразность нового подхода. Планируется набрать 5204 больных НМРЛ с мутацией EGFR. По мнению исследователей, критериями для продолжения терапии является медленное прогрессирование (после 6-месячной ремиссии или стабилизации), бессимптомное минимальное прогрессирование или новые метастазы в головной мозг, которые могут контролироваться методами локального воздействия. Результаты ожидаются к декабрю 2014 года.

Этот же вопрос поднимается и в отношении больных с транслокацией ALK, получающих кризотиниб (abstr. 7526, 7600).

Кризотиниб, одобренный к применению в США, продолжает активно изучаться.

Опубликованы промежуточные результаты исследования PROFILE 1005 (abstr. 7533) – кризотиниб в качестве второй линии терапии больных НМРЛ с транслокацией ALK. Безопасность оценена у 439 больных, эффективность – у 255. Объективный эффект составил 53%, контроль роста опухоли более 12 недель – 85%, медиана выживаемости без прогрессирования – 8,5 мес. Наиболее частыми побочными эффектами были зрительные нарушения (у 50% пациентов), тошнота (46%), рвота (39%), диарея (35%), преимущественно 1-2 степени. Таким образом, эти данные подтверждают высокую противоопухолевую активность кризотиниба, его удовлетворительную переносимость и, очевидно, что он является стандартным видом лечения больных НМРЛ с транслокацией ALK.

Изучаются комбинированные режимы на основе ингибиторов ТК.

Доложены результаты III фазы рандомизированного клинического исследования FASTACT-II (7519). Нелеченные ранее больные (N=451) распространенным НМРЛ были рандомизированы в группы: химиотерапия (гемцитабин/препараты платины) с эрлотинибом или без. В группе с эрлотинибом результаты лечения оказались лучше – выживаемость без прогрессирования (7.6 мес. против 6.0 мес., p=0.0001), частота объективных эффектов (42.9% против 17,8%, p=0.0001). Общая выживаемость также была лучше – 18.3 мес. против 14.9 мес., но различия не достоверны, p=0.069). За исключением кожной сыпи в группе с эрлотинибом, токсичность существенно не отличалась. Ожидаются результаты анализа биомаркеров.

Предполагается, что циклооксигеназа-2 (COX-2) играет роль в развитии резистентности к ТКИ. Это дало основание для изучения комбинации эрлотиниб/целекоксиб (высокие дозы). Предварительные результаты показали хорошую переносимость и достоверное увеличение выживаемости без прогрессирования по сравнению только с эрлотинибом у леченных больных НМРЛ с диким типом EGFR (3,6 мес. против 1.8 мес.) (abstr. 7518).

Проводится III фаза рандомизированного плацебо-контролируемого исследования MetLUNG (постерное сообщение 7616) – эрлотиниб+онартузумаб/плацебо. *Онартузумаб* – гуманизированное моноклональное антитело, блокирующее Met-сигнальный путь. Препарат продемонстрировал противоопухолевую активность в доклинических исследованиях, а так же в клинических исследованиях I-II фазы. Активация Met-сигнального пути коррелирует с плохим прогнозом течения НМРЛ и играет роль в развитии резистентности к ингибиторам тирозинкиназы у больных НМРЛ с мутацией EGFR.

В исследовании I/II фазы изучается комбинация эрлотиниба и кризотиниба (abstr. 2610).

Ингибиторы тирозинкиназ изучаются в качестве адъювантной терапии (исследование SELECT abstr. 7010, 7039).

Продолжая тему профилактической терапии, хочется упомянуть работу S. Cheng и соавт. (7050)., в которой приведены результаты ретроспективной оценки профилактической лучевой терапии на головной мозг у больных НМРЛ I-III ст. на материале 17 регистров SEER (1988-97гг). Оказалось, что профилактическое облучение головного мозга у этой категории больных, не только не улучшает общую выживаемость, но и может оказывать негативное влияние, в отличие от больных с локализованным мелкоклеточным раком легкого (МРЛ).

Продолжаются попытки повысить эффективность лечения стандартными режимами химиотерапии за счет добавления к ним новых таргетных препаратов.

Проводится III фаза рандомизированного клинического исследования по изучению ипилимумаба в комбинации с паклитакселом/карбоплатином в качестве 1й линии химиотерапии у больных плоскоклеточным НМРЛ. Ипилимумаб – человеческое моноклональное антитело, которое блокирует CTLA-4, усиливая иммунный противоопухолевый ответ. Препарат улучшает общую выживаемость больных диссеминированной меланомой. Результаты II фазы при плоскоклеточном НМРЛ весьма обнадеживающие (M. Reck).

При неплоскоклеточном НМРЛ добавление *линифаниба* – селективного ингибитора VEGF и PDGF рецепторов, к комбинации паклитаксел/карбоплатин по результатам исследования II фазы, показало достоверное улучшение времени до прогрессирования (abstr. 7512).

Представлены частично (на азиатской подгруппе) результаты исследования III фазы MONET1 – сравнительное изучение комбинации паклитаксел/карбоплатин+мотезаниб/плацебо у больных неплоскоклеточным НМРЛ. *Мотезаниб* – ингибитор VEGFR 1,2,3, PDGFR и Kit. Оказалось, что в данной подгруппе добавление мотезаниба к химиотерапии улучшает общую выживаемость, время до прогрессирования, объективный эффект без увеличения связанной с лечением смертности (abstr. 7549).

Добавление акситиниба (abstr. 7551), афлиберцепта (abstr. 7541) к комбинации пеметрексед/цисплатин не показало улучшения результатов у нелеченных больных неплоскоклеточным НМРЛ.

Изучаются новые цитотоксические препараты.

Оригинальная форма паклитаксела – *nab-паклитаксел* в комбинации с карбоплатином при еженедельном введении продемонстрировала меньшую токсичность по сравнению с паклитакселом – частота 3-4 степени нейропатии и нейтропении была достоверно ниже, и улучшение объективного эффекта и выживаемости без прогрессирования, в том числе и у пожилых больных (постерные сообщения 7618,7590). В одной из работ (abstr. 7592) проведен анализ результатов лечения в зависимости от гистологического варианта опухоли. Оказалось, что у больных с плоскоклеточным РЛ объективный эффект был достоверно выше, чем при неплоскоклеточном – 41% против 24% (p=0.001), также наблюдалась тенденция к улучшению общей выживаемости.

С каждым годом увеличивается число пациентов НМРЛ, получающих 3-ю и последующие линии химиотерапии. *Амрубицин* – представитель третьего поколения антрациклинов, изучается в качестве 3-4-й линии лечения больных НМРЛ. По результатам II фазы клинического исследования препарат показал достаточную эффективность – контроль роста опухоли составил 61% (95% CI, 46.0-75.9%), объективный эффект – 9.8% (95% CI,

0.6-18.8%), медиана выживаемости без прогрессирования – 2.6 мес., при хорошей переносимости (abstr. 7571). Более активно амрубицин изучается при мелкоклеточном РЛ.

Несколько работ посвящены иммунотерапии (abstr. 2531, 2573, 2571), однако ее место в лечении больных НМРЛ остается неясным.

Интересной представляется работа французских ученых (abstr. 7574), посвященная поддерживающей терапии и ее влиянию на эффективность последующей второй линии. Полученные результаты опровергают гипотезу, что длительная экспозиция опухолевых клеток при поддерживающей терапии может способствовать развитию резистентности к дальнейшему лечению. После 4х курсов химиотерапии гемцитабином и цисплатином пациенты были рандомизированы: 1-я группа – наблюдение, 2-я и 3-я – поддерживающая терапия гемцитабином и эрлотинибом, соответственно. Заранее был выбран препарат для второй линии – пеметрексед. 360 больных получили вторую линию химиотерапии. Медиана выживаемости без прогрессирования существенно не отличалась – 3.9 мес., 4.2 мес. и 4.2 мес., соответственно, так же и общая выживаемость – 7.5 мес., 8.3 мес. и 9.1 мес..

Опубликованы окончательные результаты по общей выживаемости в исследовании PARAMOUNT – поддерживающая терапия пеметрекседом с наилучшей симптоматической терапией против только наилучшей симптоматической терапией. Пеметрексед показал достоверное преимущество – снижение риска смерти на 22% (HR=0.78). Медиана выживаемости составила 16.9 мес. против 14.0 мес., соответственно.

Поскольку НМРЛ страдают в основном люди пожилого возраста, закономерен интерес к проблеме лечения этой категории больных.

Представлен дизайн проводимого мультицентрового рандомизированного исследования III фазы по сравнительной оценке индивидуализированной и стандартной терапии у нелеченных больных старше 70 лет. Выбор схемы лечения в первой группе осуществляется с учетом гистологического варианта опухоли, экспрессии ERCC1, RRM1, TS (постерное сообщение 619).

В ряде работ подтверждается хорошая переносимость комбинированных режимов химиотерапии пожилыми больными (abstr. 7555, 7565).

При ретроспективной оценке результатов второй линии химиотерапии, проведенной Hellenic Cooperative Research Group (HORG) оказалось, что эффективность и переносимость лечения пожилыми и более молодыми пациентами существенным образом не отличалась (abstr. 7564).

Значительно меньше работ посвящено проблеме лечения мелкоклеточного рака легкого (МРЛ).

В настоящее время нет таргетных препаратов, увеличивающих выживаемость больных МРЛ, и в этом направлении ведется активный поиск.

В доклинических исследованиях ингибиторы PARP демонстрируют противоопухолевую активность на клеточных линиях МРЛ (abstr. 7096). Планируется проведение клинических исследований (abstr. 7052).

Пазопаниб – ингибитор ТК VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGF и c-kit, изучается в качестве второй линии лечения в рамках II фазы (abstr. 7099). Продолжается изучение амрубицина, о нем упоминалось выше, в комбинации с карбоплатином как в качестве первой линии химиотерапии (7100), так и при рефрактерном МРЛ (abstr. 7086).

Открыт набор в клиническое исследование III фазы – этопозид/карбоплатин с или без ипилимумаба у нелеченных больных МРЛ (постерное сообщение 7113).

Подводя итог, следует отметить, что исследования по РЛ ведутся по нескольким основным направлениям – это индивидуализация подходов к лечению на основании данных молекулярно-генетического анализа, изучение новых таргетных препаратов и создание новых комбинированных режимов (химио-+таргетные препараты). Накопление теоретических знаний в области молекулярной биологии в скором времени откроет новые клинические подходы.



р е з ю м е

Рак легкого. Обзор материалов конгресса ASCO 2012.

В.А. ГОРБУНОВА
Российский онкологический научный центр
им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Перспективы развития лекарственной терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) напрямую связаны с развитием таргетных препаратов, то есть лекарств, целенаправленно блокирующих определенные мишени опухолевого роста.
Уже к 2010 году первые успешные результаты были получены с помощью антиангиогенного препарата бевацизумаба (Авастин), добавленного к стандартному сочетанию цитотоксических лекарств карбоплатину и паклитакселу при неплоскоклеточном НМРЛ.
Вскоре после этого в результате исследования FLEX было показано, что добавление цетуксимаба (Эрбитукс) – моноклонального антитела против рецепторов EGF – улучшает результаты применения винорельбина с цисплатином. Впервые благодаря этим лекарствам медиана времени до прогрессирования при лечении распространенного процесса достигла 12,5 мес. и 11,3 мес. соответственно.
С тех пор клиническое изучение с выходом в практику привело к успешному применению других таргетных препаратов – гефитиниба (Иресса), эрлотиниба (Тарцева), кризотиниба.
В настоящий момент на стадии предклинических исследований находятся сотни новых молекул, а в клинических исследованиях (I-II-III фазы) – десятки новых таргентных препаратов.
В этой связи показателен конгресс общества американских онкологов (ASCO), куда съезжаются десятки тысяч человек ежегодно, чтобы из первых уст услышать и посмотреть демонстрации о последних достижениях медицины в области онкологии.
В этом 2012 году чрезвычайно много, в том числе положительных, результатов было посвящено лечению НМРЛ. Представленная работа анализирует этот материал.

АДЪЮВАНТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЛЕГКОГО У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА



Рак легкого является ведущей причиной смертности от онкологических заболеваний по всему миру. Во многом вследствие кумулятивных эффектов курения и других неблагоприятных воздействий риск рака легкого увеличивается с возрастом. В США по данным программы Наблюдение, эпидемиология и конечные результаты (SEER) было показано, что 68% больных со вновь установленным диагнозом немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) – это лица в возрасте 65 лет и старше [1]. Медиана возраста установления диагноза – 71 год. Пик заболеваемости раком легкого приходится на лиц в возрасте от 65 до 74 лет и составляет в этой возрастной группе 31,9%. Однако частота выявления рака легкого в группе пациентов в возрасте от 75 до 84 лет почти такая же высокая и составляет 28,9%. В возрасте 85 лет и старше заболеваемость снижается до 7,3%. Хотя подобное снижение показателей заболеваемости у очень пожилых людей может отчасти отражать недостаточную диагностику, эти данные также свидетельствуют о комплексных взаимодействиях между курением, суммарной экспозицией неблагоприятных факторов в течение жизни и конкурирующими факторами риска смерти, что снижает вероятность прожить долгую жизнь у курильщиков и бывших курильщиков. С увеличением возраста также повышается вероятность сопутствующих заболеваний, что может ограничивать возможности лечения пациентов. Функциональные нарушения, связанные с возрастом, в сочетании с сопутствующими заболеваниями оказывают влияние на общее состояние здоровья пациента, которое является мощным прогностическим фактором для исходов лечения у больных раком легкого, что впервые было описано Карновски [2]. В связи с этим у пожилых пациентов реже проводится оперативное лечение и адъювантная химиотерапия по сравнению с более молодыми больными. Если рассматривать эту проблему в свете значительного влияния серьезных функциональных нарушений на соотношение риска и преимуществ лечебных мероприятий, подобную тактику можно считать достаточно обоснованной. Однако отказ от лечения на основании лишь возраста является неприемлемым с учетом накопленного значительного объема данных, свидетельствующих о том, что в хорошо отобранной популяции пожилых пациентов можно добиться преимуществ лечения, сравнимых с более молодыми пациентами. Работа над этой проблемой также затруднена в связи с ограниченными научными доказательствами, доступными для популяции пожилых пациентов, так как подавляющее число больных, включенных в клинические исследования по раку легкого, были моложе 70 лет [3]. Поэтому у клиницистов часто возникают проблемы при оценке истинного соотношения риска и преимуществ лечения у пациентов в возрасте 75-80 лет, которые страдают или не страдают серьезными сопутствующими заболеваниями.

Хирургическое лечение у больных раком легкого пожилого возраста

Традиционно в качестве кандидатов для хирургического лечения рака легкого рассматривались пациенты пожилого возраста без сопутствующих заболеваний. Даже в этой популяции риск интраоперационных и послеоперационных осложнений повышен, что отчасти связано с прогрессивным нарушением функций органов с возрастом. Хорошо известно, что функция сердечнососудистой системы ухудшается с возрастом, в частности, снижается эластичность артерий, уменьшается количество миоцитов, снижается количество клеток-пейсмейкеров в артериях и прогрессирует фиброз опорного каркаса сердца [4]. В связи с этим даже у пациента, у которого нет в анамнезе сердечнососудистых заболеваний, возможно повышение риска нарушений сердечного ритма и других сердечнососудистых осложнений. Кроме того, с возрастом происходит ухудшение функции почек, что сопровождается уменьшением почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации и клиренса креатинина [5]. Нарушение функции почек и сердечно-сосудистой системы оказывает значительное влияние на последующее решение о назначении медикаментозной терапии, в том числе химиотерапии на основе цисплатина и сопровождающей ее инфузионной терапии, а также значительно влияет на выбор анестезии и других лекарственных препаратов, использующихся в периоперационном периоде. Снижение резерва костного мозга может быть связано с повышением токсичности химиотерапии, а также может значительно влиять на потребности в поддержке функции гемопоэза в процессе хирургических вмешательств и после них [6]. При решении вопроса о возможности проведения оперативного лечения по поводу рака легкого особенно важное значение имеет снижение функции легких, которое прогрессирует с возрастом [7]. У лиц, которые никогда не курили, происходит постепенное ухудшение функции легких, при этом ОФВ1 снижается на 25% в возрасте от 50 до 75 лет и затем также продолжает снижаться после 75 лет. Однако у лиц, которые курили в течение долгих лет, возможно гораздо более выраженное снижение функции легких, которое может составлять 75% или более. При наличии эмфиземы легких и других заболеваний легких, связанных с курением, операционные и послеоперационные риски могут быть значительно выше, а качество жизни в долгосрочной перспективе может быть значительно хуже, или пациент вообще может не рассматриваться как кандидат для оперативного лечения, несмотря на раннюю стадию болезни. К счастью, у бывших курильщиков, которые бросают курить до развития значительных повреждений легких, последующее снижение функции легочной ткани замедляется, и функция легких начинает ухудшаться постепенно, как и у некурящих лиц. Благодаря совершенствованию хирургических методик, включая использование менее инвазивных технологий, например, торакоскопического доступа с видеоассистенцией, а также вследствие более тщательного дооперационного обследования и усовершенствования послеоперационных методик реабилитации была разработана рациональная стратегия отбора больных с ранними стадиями рака легкого для оперативного лечения. Результаты исследований последнего десятилетия свидетельствуют об улучшении исходов у пациентов из более старшей возрастной группы [8].

Результаты более поздних исследований легли в основу современных представлений о рисках и исходах у больных из более старшей возрастной группы с ранними стадиями НМРЛ. В когортном исследовании по типу случай-контроль, проведенном во Франции в период с января 2004 г. по декабрь 2008 г., были отобраны около 2000 пациентов в возрасте от 70 лет и старше со стадией I/II НМКРЛ и контрольная группа более молодых пациентов в возрасте до 70 лет с целью сравнения результатов хирургического лечения и послеоперационных исходов [9]. Результаты этого исследования показаны в таблице.

Таблица 1. Хирургическое лечение и исходы у больных пожилого возраста с ранними стадиями НМРЛ.

	<70 лет N=1969	≥70 лет N=1969	
Лобэктомия	77%	79%	нет отличий
Пневмонэктомия	11%	8%	нет отличий
Смертность в течение 30 дней	2,2%	3,6%	P=0.01
Смертность в течение 90 дней	2,5%	4,7%	P=0.0002

Хотя у пациентов более молодого возраста чаще проводилась радикальная лимфодиссекция, других различий в типе резекции между более молодыми пациентами и пациентами старшего возраста не было. Частота лобэктомии составила 77% у более молодых пациентов и 79% у пациентов старшего возраста, частота пневмонэктомии составила соответственно 11% и 8%. Сублобарные резекции были проведены только у 7% среди больных в возрасте младше 70 лет и у 6% среди пациентов в возрасте старше 70 лет. Послеоперационная летальность была выше у пациентов более пожилого возраста, при этом 30-дневная летальность составила 3,6% по сравнению с 2,2% у более молодых пациентов (p<0,01). В популяции пациентов старшего возраста возможно еще более важное значение имеет такая конечная точка, как 90-дневная летальность. Для этой конечной точки частота составила 4,7% в группе больных старше 70 лет по сравнению с 2,5% в популяции больных моложе 70 лет (p<0,0002). Эти результаты, в частности, демонстрируют уязвимость этой популяции пациентов из старшей возрастной группы после торакальных операций. Однако относительно низкая летальность в этой возрастной группе, выявленная в большом количестве учреждений во Франции, обнадеживает и свидетельствует о том, что при правильном отборе пациентов для оперативного лечения можно добиться результатов, сравнимых с более молодой возрастной группой больных.

Улучшение результатов за счет широкого использования хирургического лечения у пациентов старшего возраста с ранними стадиями НМРЛ было недавно показано по данным американского когортного исследования с участием более 17 000 пациентов со стадией I или II НМРЛ, которые получали лечение по программе Medicare и информация о которых была получена через базу данных SEER в период с 2001 по 2005 гг. [10]. В этом исследовании было проведено сравнение регионов с высокой и низкой частотой радикальных операций по поводу ранних стадий рака легкого с целью определения эффективности оперативного лечения у более пожилых и ослабленных пациентов. В регионах с низкой частотой оперативного лечения операции выполнялись менее чем у 63% пациентов по сравнению с более 79% в регионах с высокой оперативной активностью. В регионах, где с большей частотой прибегали к оперативному лечению, также чаще проводились операции у пациентов более старшего возраста и у больных с хронической обструктивной болезнью легких. Несмотря на это, общая одногодичная летальность составила 17% в регионах с высокой оперативной активностью по сравнению с 22,8% в регионах, где частота операций была низкой (скорректированное отношение шансов [ОШ] 0,89; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,86-0,93). Кроме того, одногодичная летальность, связанная только с раком легких, была ниже в регионах, где операции выполнялись с высокой частотой, и составила 12% по сравнению с 16,9% в регионах, где частота операций была низкой (ОШ 0,86; 95% ДИ 0,82-0,91). Обширный опыт и мастерство хирургов в регионах с высокой оперативной активностью, ассоциировались с улучшением выживаемости у более пожилых и ослабленных пациентов, у которых проводилась резекция легких. Это свидетельствует о существовании большой необходимости в расширения опыта оперативного лечения и в создании центров усовершенствования врачей с программами обучения оперативным вмешательствам у пациентов старческого возраста, как в условиях академических клиник, так и в городских учреждениях.

Клинические исследования по адъювантной терапии

Пятилетняя выживаемость после лечения с применением только хирургической резекции у больных НМРЛ составляет приблизительно от 55% до 65% при I стадии заболевания, 40-55% у пациентов со II стадией и 20-25% при III стадии. На основании системы стадирования по Mountain, использовавшейся в качестве основы при планировании большинства исследований по адъювантной терапии, результаты которых доступны на сегодняшний день [11], по данным комбинированного анализа «Оценка адъювантной терапии рака легкого с применением цисплатина» (LACE), сообщается об улучшении выживаемости на 4-15% при применении адъювантной химиотерапии после хирургической резекции [12]. В эти исследования также входит исследование JBR.10, проведенное Национальным институтом рака Канады, в котором выполнялось сравнение цисплатинитина и винорельбина с тактикой наблюдения. В этом исследовании сообщается о результатах анализа в подгруппе пациентов старше 65 лет [13]. В исследовании было проведено сравнение 327 пациентов в возрасте до 65 лет включительно и 155 пациентов в возрасте старше 65 лет. Исходные демографические характеристики были сравнимыми в двух группах за исключением гистологических характеристик, при этом у 58% пациентов более молодого возраста была выявлена аденокарцинома по сравнению с 43% у пациентов старшего возраста. Плоскоклеточный рак был выявлен у 22% больных из более молодой возрастной группы и у 49% пациентов из старшей возрастной группы (p<0,001). Оценка общего состояния по шкале ECOG также чаще была равна нулю в популяции более молодых пациентов (53%) по сравнению с 41% в группе пациентов старшего возраста (p<0,01). Химиотерапия статистически значимо увеличивала общую выживаемость в популяции больных старшего возраста, при этом отношение рисков составило 0,61 (95% ДИ 0,38-0,98). Эти преимущества были практически одинаковыми по сравнению с общей исследуемой популяцией. Различия были выявлены для средних доз винорельбина и цисплатина. Отмечено, что пожилые пациенты получали меньшие дозы обоих препаратов. Количество больных старшего возраста, завершивших лечение, было меньше. Пациенты из этой группы чаще отказались от лечения. В обеих возрастных группах не было выявлено статистически значимых различий

в токсических эффектах, частоте госпитализаций и частоте летальных исходов, связанных с лечением. В популяции пациентов старшего возраста была отмечена более высокая летальность от незлокачественных заболеваний – 21,1% по сравнению с 11,9% в популяции пациентов более молодого возраста, хотя эти различия не достигли статистически значимого уровня. Авторы сделали заключение о том, что несмотря на тот факт, что пациенты из старшей возрастной группы в целом получили меньшую дозу химиопрепаратов, улучшение выживаемости при проведении адъювантной терапии винорельбином и цисплатином было сравнимым с результатами, выявленными в популяции более молодых пациентов, при этом токсичность лечения была приемлемой.

Также Объединенной группой по метаанализам для НМРЛ был выполнен анализ, в котором было проведено сравнение данных по эффектам адъювантной химиотерапии и только хирургического лечения у отдельных пациентов [14]. Первый метаанализ по сравнению хирургического лечения в сочетании с химиотерапией и только с хирургического лечения включал 34 исследования с участием 8447 пациентов. Суммарное преимущество при добавлении химиотерапии после операции выражалось в абсолютном увеличении выживаемости на 4% через 5 лет, при этом отношение рисков составило 0,86 (95% ДИ 0,81-0,92; p<0,0001). Как было показано, во всех возрастных подгруппах добавление химиотерапии после операции улучшало выживаемость, при этом была выявлена тенденция к достижению самого большого эффекта в группе пациентов в возрасте старше 70 лет. Хотя этот анализ представлял собой анализ в подгруппах, и его результаты должны интерпретироваться с осторожностью, данные свидетельствуют по меньшей мере, о том, что применение адъювантной химиотерапии у пациентов пожилого возраста при условии их тщательного отбора, что было достигнуто в этих клинических исследованиях, может обеспечить как минимум сравнимые с пациентами более молодого возраста преимущества с точки зрения выживаемости.

Обсервационные исследования по адъювантной химиотерапии в популяции пожилых пациентов

Как результаты рандомизированных клинических исследований и метаанализов этих исследований применимы в клинической практике? На этот вопрос пытались ответить авторы обсервационного когортного исследования, проведенного с использованием регистра SEER и базы данных Medicare [15]. Для этого исследования было отобрано 3324 пациента в возрасте старше 65 лет, которым была проведена операция по поводу стадии II или IIIA НМРЛ. Поиск проводился среди диагностированных до 2005 года случаев рака легкого, для которых имелись данные наблюдений до 2007 г. В качестве первичной конечной точки оценивали общую выживаемость. В этой группе больных 21% получал химиотерапию на основе препаратов платины. Было выявлено улучшение общей выживаемости у пациентов, которые получали химиотерапию, при этом отношение рисков составило 0,78. Положительные результаты были выявлены как для стадии II, так и для стадии IIIA. При стратификации по возрасту улучшение выживаемости было показано в популяции пациентов моложе 70 лет (HR 0,74, ДИ 0,62-0,88). Улучшение общей выживаемости было выявлено в популяции пациентов в возрасте от 70 до 79 лет (HR 0,82, ДИ 0,71-0,94). Тем не менее, преимуществ с точки зрения улучшения выживаемости не было обнаружено в популяции пациентов старше 80 лет (HR 1,33, ДИ 0,86-2,06). Использование адъювантной химиотерапии ассоциировалось с увеличением отношения шансов для развития серьезных нежелательных явлений, требующих госпитализации (ОШ 2,0, ДИ 1,5-2,6). Учитывая характер этого исследования, сравнение с популяцией пациентов моложе 65 лет проведено не было, и точные данные по токсичности ограничены. Эти результаты позволяют перенести наблюдения, полученные в условиях клинического исследования, на клиническую практику, учитывая выявленные потенциальные преимущества адъювантной химиотерапии у пожилых пациентов. Следует учитывать, что преимущества адъювантной химиотерапии в популяции пациентов старше 80 лет установлены не были, кроме того, у пациентов из этой возрастной группы необходимо также тщательно оценивать риск нежелательных явлений. В целом летальность в этой популяции составила 3,1% в течение 12 недель лечения.

На ежегодном конгрессе Американского общества клинической онкологии в 2011 году (ASCO 2011) Cuffe и соавт. сообщили о частоте использования адъювантной химиотерапии после хирургической резекции у больных НМРЛ в Онтарио. Особое внимание авторы уделили популяции пациентов в возрасте 70 лет и старше [16]. В исследовании JBR.10 только 15% пациентов были старше 70 лет, а суммарно в анализ LACE было включено только 9% пациентов. В этом исследовании проводилась оценка применения адъювантной терапии и связанных с ней исходов с 2001 по 2003 г., т.е. до того, как стали доступны результаты JBR.10 и других клинических исследований, в которых были продемонстрированы преимущества адъювантной химиотерапии [16]. Исходы в период времени до официального признания адъювантной химиотерапии стандартом сравнивали с исходами за период после признания адъювантной терапии (с 2004 по 2006 г.). В качестве основного исхода в исследовании оценивали общую выживаемость, вторичной конечной точкой была частота госпитализаций в течение 6 месяцев после операции, что рассматривалось как суррогатный показатель токсичности. В исследование были включены 6570 пациентов, которым была проведена хирургическая резекция в течении 24 недель после установления диагноза. Пациенты, которым проводилась лучевая терапия и/или которые получали химиотерапию в неоадъювантном режиме, из исследования были исключены; таким образом, популяция составила 6304 пациента. 3541 пациент был моложе 70 лет, 1217 пациентов были в возрасте от 70 до 74 лет, 980 пациентов были в возрасте от 75 до 79 лет и 466 – старше 80 лет. Другие показатели, которые ассоциировались с различиями в выживаемости, включали возраст и оценку сопутствующих заболеваний по Charlson.

В большинстве случаев химиотерапия проводилась в группе пациентов моложе 70. Очень небольшое количество пациентов в возрасте старше 80 лет получили лекарственное лечение. Данные по общей выживаемости в зависимости от возрастной группы четко свидетельствовали в пользу популяции лиц моложе 70 лет, а наихудшая выживаемость была выявлена у пациентов старше 80 лет. Однако при сравнении групп в зависимости от периодов до и после признания химиотерапии, улучшение выживаемости было показано как в популяции пациентов моложе 70 лет, так и у лиц старше 70 лет, при этом отношения рисков составили соответственно 0,85 и 0,87, при этом для популяции пациентов старше 80 лет различий выявлено не было (отношение рисков 1,0). Токсичность, которую определяли по частоте госпитализаций в течение 6 недель после оперативного лечения, была выше в популяции пациентов старше 75 лет (p<0,001) и в процентном отношении составила от 11 до 18%, что отражает послеоперационные осложнения. В то же время, частота госпитализаций в период между 6 и 24 неделями после оперативного лечения, т.е., в тот период, когда пациенты получали химиотерапию, была сравнимой во всех возрастных группах и составила от 27 до 32%. Авторы предполагают наличие возможной взаимосвязи между началом широкого применения адъювантной химиотерапии в популяции пациентов более старшего возраста и улучшением выживаемости, хотя большинство пациентов не получали химиотерапию. Преимущества адъювантной химиотерапии у пациентов старше 80 лет в этом исследовании не рассматривались, так как очень небольшое количество больных из этой группы получало лечение.

В другом исследовании также оценили информацию из базы данных SEER Medicare с целью сравнения между режимами химиотерапии на основе карбоплатина и цисплатина [17]. Хотя адъювантная химиотерапия на основе цисплатина считается стандартом, популяция больных старшего возраста может плохо переносить этот препарат.

В проспективном исследовании CALGB 9633 проводилась оценка карбоплатина и паклитаксела у больных с IB стадией заболевания [18]. Однако это исследование не обладало достаточной мощностью и в нем была выявлена лишь тенденция к улучшению общей выживаемости. В связи с этим эффективность адъювантной химиотерапии на основе карбоплатина была поставлена под сомнение. В исследовании авторы изучили информацию из базы данных SEER Medicare по 3324 пациентам в возрасте 65 лет и старше после хирургической резекции по поводу НМРЛ II и IIIA стадии, у которых диагноз был установлен с 1992 по 2005 г. [15]. 636 или 19% пациентов получали химиотерапию на основе платины в течение 3 месяцев после операции. В общей популяции было выявлено статистически значимое улучшение выживаемости, при этом отношение рисков составило 0,79 (95% ДИ 0,71-0,89). Среди этих пациентов 105 больных или 16,5% получали терапию на основе цисплатина, а 489 пациентов (76,9%) получали химиотерапию на основе карбоплатина. Отношение рисков для химиотерапии на основе цисплатина составило 0,76 (95% ДИ 0,60-0,96). Отношение рисков для химиотерапии на основе карбоплатина по сравнению с отсутствием адъювантной химиотерапии составило 0,76 (95% ДИ 0,68-0,86). При прямом сравнении схем терапии на основе цисплатина и карбоплатина различий в выживаемости выявлено не было, при этом отношение рисков для карбоплатина составило 0,91 (95% ДИ 0,70-1,18). Токсические эффекты, связанные с химиотерапией, были сходными при сравнении двух режимов химиотерапии на основе препаратов платины, за исключением более низкой частоты инфекционных осложнений и тошноты у пациентов, которые получали карбоплатин, и пограничного снижения частоты дегидратации также в пользу карбоплатина. Данные этого исследования отражают распространенную в клинической практике тенденцию к замене карбоплатина на цисплатин у пациентов из старшей возрастной группы, получающих адъювантную химиотерапию. Тщательное обследование пациентов пожилого возраста поможет спрогнозировать как ожидаемую продолжительность жизни, так и риск осложнений, связанных с лечением, у онкологических больных более старшей возрастной группы [22]. Эти параметры оценки были включены в проспективные клинические исследования у пациентов старшего возраста, страдающих раком легкого, и должны быть изучены в популяции больных, которые подвергаются хирургическому лечению.

Текущие исследования

Результаты недавно проведенного международного исследования E1505 позволяют врачам комбинировать препараты платины с винорелбином, доцетакселом, гемцитабином или пеметрекседом [19]. Режим цисплатин /пеметрексед был добавлен в это исследование последним, учитывая его эффективность и потенциально более низкую токсичность у пациентов с поздними стадиями неплоскоклеточного НМРЛ [20].

Результаты исследования II фазы, в котором сравнивались комбинации адъювантной химиотерапии цисплатином/винорелбином и цисплатином/пеметрекседом были доложены на ASCO в 2011 г. [21]. Исследование было проведено преимущественно в популяции пациентов молодого возраста, при этом средний возраст больных составил 59 лет; 132 пациента были отобраны по рандомизированному принципу. Однако при применении цисплатина/пеметрекседа введенная доза составила 74,6% от запланированной по сравнению с 20% для цисплатина/винорелбина. Медиана числа циклов лечения составила 4 для цисплатина/пеметрекседа по сравнению с 3 для цисплатина/винорелбина. Время до отмены терапии статистически значимо различалось между группами в пользу цисплатина/пеметрекседа (p<0,001). При краткосрочном наблюдении длительностью 4 месяца имели место два летальных исхода у пациентов из группы цисплатина/винорелбина и один летальный исход у пациента из группы цисплатина/пеметрекседа. Хотя в это исследование было включено небольшое количество пациентов, его результаты стали подтверждением обоснованности проведения исследования ECOG 1505 с включением больных, получающих цисплатин/пеметрексед. Данное исследование позволит получить новые сведения, в том числе об эффективности комбинации в группе пожилых больных. Промежуточный отчет по демографическим характеристикам и токсичности в исследовании E1505 был доложен на ASCO в 2011 г. [19]. Хотя медиана возраста пациентов составила от 61 до 62 лет, важно отметить, что возраст значительного числа больных был более 60 лет, и, кроме того, в исследование были включены пациенты в возрасте 84 и 86 лет.

Заключение

По сравнению с раком молочной железы, раком толстой кишки и другими заболеваниями, при которых адъювантная химиотерапия в течение уже нескольких последних десятилетий считается стандартом лечения, внедрение адъювантной терапии является относительно недавним нововведением в истории лечения НМРЛ. Токсичность доступных на сегодняшний день режимов химиотерапии требует осторожного назначения в группах пожилых больных. Следует признать, что сведений об эффективности и токсичности в этих группах не так много, а значит необходимы анализы в подгруппах, проводимые в условиях рандомизированных клинических исследованиях, метаанализы, обсервационные исследования. Это поможет практикующим онкологам сделать правильный вывод при назначении адъювантной терапии больным более старшего возраста с ранними стадиями НМРЛ.

Сегодня удалось добиться необычайных успехов в выборе таргетной терапии с использованием молекулярной диагностики при поздних стадиях рака легкого. Очевидно, что нужно изучать те же самые подходы в проспективных исследований у пациентов с ранними стадиями рака легкого во всех возрастных группах. Меньшая токсичность таргетных препаратов – один из главных критериев адъювантного лечения, особенно, пожилых пациентов.

Литература

1. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. (eds.). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2005.

2. Karnofsky D, Burchenal J. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In MacLeod CM (ed). Evaluation of Chemotherapeutic Agents. New York, NY: Columbia University Press, 1949; 196.

3. Weiss J, Langer C. NSCLC in the elderly – the legacy of therapeutic neglect. Current Treatment Options in Oncology. 2009;10:180-194.

4. Cheitlin M. Cardiovascular physiology-changes with aging. Am J Geriatr Cardiol. 2003;12:9-13.

5. Mu¨ hlberg W, Platt D. Age-dependent changes of the kidneys: Pharmacological implications. Gerontology. 1999; 45:243-253.

6. Dees E, O»Reilly SN, Goodman S, et al. A prospective pharmacologic evaluation of age-related toxicity of adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. Cancer Invest. 2000;18:521-529.

7. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. BMJ. 1977;1:1645-1648.

8. Rajdev L, Keller S. Surgery for Lung Cancer in Elderly Patients. In Govindan R (ed). ASCO Educational Book. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology, 2006; 463-467.

9. Rivera C, Falcoz PE, Bernard A, et al. Surgical management and outcomes of elderly patients with early stage non-small cell lung cancer: a nested case-control study. Chest. 2011;140:874-880.

10. Gray S, Landrum M, Lamont E Improved outcomes associated with higher surgery rates for older patients with early stage non-small cell lung cancer. Cancer. Epub 2011 Jul 28.

11. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest. 1997;111:1710-1717.

12. Pignon J, Tribodet H, Scagliotti G, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: A pooled analysis by the LQCE Collaborative Group. J Clin Oncol 2008;26:3552-3559.

13. Pepe C, Hasan B, Winton T, et al. Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR. 10. J Clin Oncol. 2007;25:1553-1561.

14. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group, Arriagada R, Auperin A, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. Lancet. 2010;375:1267-1277.

15. Wisnivesky J, Smith C, Packer S, et al. Survival and risk of adverse events in older patients receiving postoperative adjuvant chemotherapy for resected stages II-IIIA lung cancer: Observational cohort study. BMJ. 2011; 343: d4013.

16. Cuffe S, Booth C, Peng Y, et al. Adoption of adjuvant chemotherapy (ACT) for non-small cell lung cancer (NSCLC) in the elderly: A populationbased outcomes study. J Clin Oncol. 2011;29 (suppl; abstr 7012)

17. Gu F, Strauss G, Wisnivesky J. Platinum-based adjuvant chemotherapy (ACT) in elderly patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) in the SEER-Medicare database: Comparison between carboplatin- and cisplatinbased regimens. J Clin Oncol. 2011;29 (suppl; abstr 7014).

18. Strauss G, Herndon J, Maddeus Ma, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. J Clin Oncol. 2008;26:5043-5051.

19. Wakelee H, Dahlberg S, Keller D, et al. Interim report of on-study demographics and toxicity from E1505, a phase III randomized trial of adjuvant (adj) chemotherapy (chemo) with or without bevacizumab (B) for completely resected early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol. 2011;29 (suppl; abstr 7013)

20. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapynaïve patients with advanced stage non-small cell lung cancer. J Clin Oncol. 2008;26:3543-3551.

21. Kreuter M, Vansteenkiste J, Fischer J Randomized phase II trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed (CPx) versus cisplatin and vinorelbine (CVb): TREAT. J Clin Oncol. 2011;29 (suppl; abstr 7002) OLDER PATIENTS WITH LUNG CANCER 319



Влияет ли частота объективных ответов на продолжительность жизни больных метастатическим почечно-клеточным раком, получающих таргетную терапию?

И.В. ТИМОФЕЕВ,
Общество онкологов-химиотерапевтов,
Бюро по изучению рака почки
(Москва)

С 2006 года таргетная терапия широко используется для лечения метастатического почечно-клеточного рака (мПКР). За 5 лет накоплен большой опыт применения таргетных препаратов, стало возможным оценивать отдаленные результаты терапии, а именно влияние на продолжительность жизни больных.

Важным является поиск факторов, определяющих выбор препарата. Есть факторы, которые одинаково влияют на эффективность того или иного агента. К ним можно отнести статус по шкале ECOG, изменение уровня ЛДГ, гиперкальциемию, снижение гемоглобина, количество метастатически измененных органов, число нейтрофилов и тромбоцитов, а также насколько вовремя было начато лечение по поводу метастатической болезни и проводилась ли нефрэктомия – то есть факторы, определяющие течение самой болезни. Как известно, в различных модификациях данные факторы складываются в прогностические модели (модели Motzer, 2000; Hudes, 2007; Heng, 2009) и делят пациентов на группы гипотетически благоприятного, промежуточного или плохого прогноза, что сказывается на результатах выживаемости. Эффективность любого таргетного препарата вне зависимости от его механизма действия равнозначно снижается от благоприятного к промежуточному прогнозу.

Между тем, есть факторы, непосредственно связанные с лечением – являющиеся его результатом, которые могут влиять на продолжительность жизни. Речь идет о частоте ответов на фоне анти-VEGF (R) терапии.

Долгое время данному критерию эффективности таргетной терапии отводилась второстепенная роль. Основной задачей было увеличение выживаемости без прогрессирования, как показателя времени контроля над болезнью. Однако, в последний год значение развития ответа у пациента, получающего таргетный препарат, изменилось. Теперь это один из предикторов продолжительности жизни.

Частота ответов и ее влияние на продолжительность жизни

Частота ответов при лечении ингибиторами тирозинкиназы и моноклональными антителами, воздействующими на путь VEGF/VEGFR, колеблется от 5% (для сорафениба в первой линии) до 47% (для сунитиниба в первой линии).

Препарат	Исследование	Частота ответов
Сунитиниб[1]	III фаза (Motzer et al) пациенты, не получавшие лечение	47%
Сунитиниб[2]	II фаза (Motzer et al) после прогрес – сирования на цитокинах	40%
Пазопаниб[3]	III фаза (Sternberg et al.) пациенты, не получавшие лечение	32%
Пазопаниб[3]	III фаза (Sternberg et al.) после прогрес – сирования на цитокинах (подгруппа)	29%
Бевацизумаб+ ИФН[4]	AVOREN (Escudier et al.) пациенты, не получавшие лечение	31%
Бевацизумаб+ ИФН[5]	CALGB (Rini et al.) пациенты, не получавшие лечение	25,5%
Сорафениб[6]	TARGET (Escudier et al.) после прогрес – сирования на цитокинах	10%
Сорафениб[7]	II фаза (Escudier et al.) пациенты, не получавшие лечение	5%

В этом году на конгрессе ASCO несколькими авторами были представлены результаты влияния частоты ответов на выживаемость больных мПКР.

Wanling Xie с соавт. (abstract 4538) [8] проанализировали 2161 больных с мПКР, которые получали таргетную терапию. Из общей группы были выделены пациенты (N=152), живущие долго (медиана 69,3 мес.), и пациенты (N=218) с короткой продолжительностью жизни (медиана 3,1 мес.). Обе группы были сравнены по основным прогностическим факторам, относящимся к модели Heng. Неудивительно, в группе с короткой продолжительностью жизни было достоверно больше пациентов с промежуточным и плохим прогнозом (P <0.0001). Также авторы проанализировали частоту объективных ответов на лечение, как независимый прогностический фактор, влияющий на продолжительность жизни. В группе больных, живущих дольше, частота ответов составила 38%, кроме того, стабилизация болезни была зафиксирована у 53% больных. У пациентов с короткой продолжительностью жизни частота ответов была только 4% и низкая частота стабилизаций – 19%. Авторы установили достоверную зависимость частоты ответов на таргетный препарат и продолжительности жизни: чем выше частота, тем дольше продолжительность (P <0.0001).

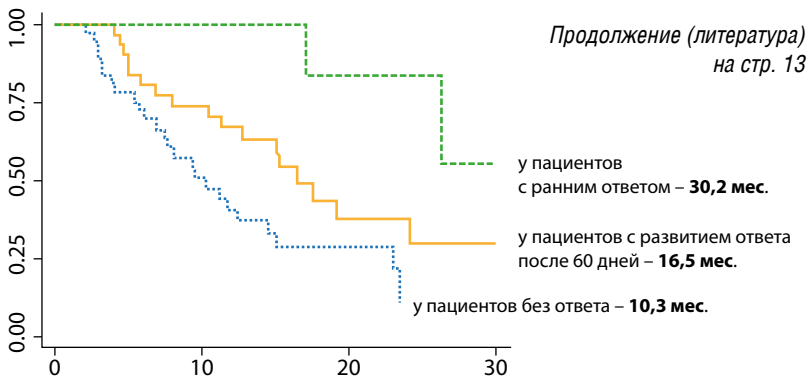
В другой работе, которая обсуждалась на ASCO 2012, A. Molina с соавт. (abstract 4542) [9], также делают вывод о влиянии частоты ответов на продолжительность жизни в группе 1059 больных мПКР, которые в рамках II и III фаз клинических исследований получали сунитиниб в стандартном режиме (50 мг, ежедневно, 4 недели терапии, 2 недели перерыва). Пациенты, ответившие на терапию, а это в общей выборке леченных и нелеченных больных – 38%, имели лучший статус по шкале ECOG, чаще благоприятный прогноз согласно модели MSKCC, больший период с момента постановки диагноза, нефрэктомию в анамнезе и отсутствие костных метастазов на момент выявления опухоли (P<0.05). В этом нет ничего удивительного: это исследование в очередной раз подтвердило значение состояния пациента до начала таргетной терапии. Находкой стало доказательство независимого влияния развития ответа на продолжительность жизни. Так, медиана общей выживаемости в группе ответивших пациентов составила 40,1 мес., что на порядок больше по сравнению с выживаемостью в группе неответивших больных на сунитиниб – медиана 14,5 мес. (P<0.001). Значимым является сам факт достижения ответа, и неважно ранний это ответ или поздний (отличий в выживаемости между пациентами с ранним и поздним ответом не получены (P=0.1438).

Третье исследование, представленное на ASCO 2012, посвящено той же теме – увеличивается ли продолжительность жизни больных с ростом частоты ответов (Viktor Gruenwald с соавт, abstract 4631) [10]. Ответ у 83 включенных больных мПКР, получавших таргетную терапию в первой линии, оценивался по критериям RECIST 1.1. В однофакторном анализе было установлено, что неответившие на лечение пациенты имеют достоверно худшие результаты выживаемости (P <0.0001). Сокращение диаметров очагов на <10% против ≥10% также влияло на общую выживаемость: 14,5 мес. против 29,1 мес. (P=0.001), соответственно. В многофакторном анализе проводилась оценка уменьшения размера очагов на ≥10% как независимого от других факторов предиктора. Действительно, сокращение объема опухолевой массы оказалось независимым предиктивным фактором лучшей выживаемости (HR 0.306; 95% ДИ 0.152-0.612).

Еще одна интересная работа, опубликованная в J European Urology[11], подтверждает прогностическую роль ответа, но уже со стороны первичной опухоли, при лечении таргетными препаратами. В ретроспективное исследование включено 75 больных мПКР с неудаленной по разным причинам первичной опухолью, получавших сунитиниб в качестве первой линии терапии. Все больные имели промежуточный или плохой прогноз согласно модели MSKCC. Эффект лечения оценивался путем измерения очагов, в том числе и диаметра первичной опухоли, на протяжении лечения, используя компьютерную томографию (КТ). Снимки КТ были пересмотрены двумя независимыми экспертами. Под ранним ответом со стороны первичной опухоли подразумевалось уменьшение ее размера на ≥10% в течение первых 60 дней терапии. Первичная опухоль была большой: медиана диаметра составила 9,7 см. У пациентов, имеющих ранний ответ, сокращение размера первичной опухоли составило 36,4%. Используя многофакторный анализ, авторы определили, что ранний ответ на лечение сунитинибом со стороны первичной опухоли является предиктором более долгой выживаемости (HR: 0.26; p = 0.031), медиана которой была 30,2 мес. (2,5 года). Результат весьма впечатляет, учитывая неблагоприятную по прогностическим признакам группу больных, к тому же с неудаленной первичной опухолью. Также достоверные отличия в выживаемости были получены у неответивших пациентов на лечение и больных с ответом, который развился спустя 60 дней (P <0,05). Кривые выживаемости представлены на рисунке ниже.

Результаты приведенных исследований демонстрируют, что в случае развития ответа на лечение можно ожидать существенного увеличения периода жизни пациента, до 5 и более лет. Следовательно, выбор препарата до начала лечения должен быть основан на знаниях о его эффективности в отношении развития потенциального ответа.

Продолжение (литература) на стр. 13



Медиана общей выживаемости

ЭВЕРОЛИМУС
ПРИ НЕСВЕТЛОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ПОЧКИ

Эффективность таргетной терапии у пациентов с несветлоклеточными вариантами почечно-клеточного рака (ПКР) оценена недостаточно. Темсиролимус был единственным препаратом, который изучался в этой группе больных в рамках исследования III фазы.

В начале июня на конгрессе ASCO 2012 года были представлены результаты исследования II фазы, в которой изучался другой ингибитор mTOR – эверолимус – у пациентов с несветлоклеточным ПКР (abstr. 4544). Критерием включения также была любая предшествующая таргетная терапия за исключением ингибиторов mTOR.

49 больных получили эверолимус в стандартной дозировке 10 мг в 5 исследовательских центрах. Большинство пациентов – мужчины (N=37) с папиллярным (N=29) и хромофобным (N=8) ПКР. Контроль над болезнью удалось получить у 61,2% больных, из них частичный ответ достигнут у 10,2% пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования, основного показателя эффективности, в общей группе составила 5,2 месяца. При анализе в подгруппах было определено, что наилучшие показатели выживаемости без прогрессирования демонстрируют больные хромофобным ПКР (медиана 18,8 мес., p=0,027).

На основании результатов исследования авторы делают вывод, что эверолимус является эффективным препаратом у пациентов с несветлоклеточным раком почки. Показатели выживаемости без прогрессирования и частоты ответов были сопоставимы с приведенными ранее при изучении препарата в группе больных светлоклеточным ПКР.

НОВЫЙ ТАРГЕТНЫЙ ПРЕПАРАТ
ТИВОЗАНИБ

Тивозаниб – это селективный ингибитор тирозинкиназы, действующий на рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR1-3). Препарат начал изучаться при почечно-клеточном раке.

В рандомизированное исследование III фазы были включены 517 больных метастатическим светлоклеточным почечно-клеточным раком, ранее не получавшие лечение или получавшие не более 1 линии терапии (лечение ингибиторами VEGFR или mTOR в анамнезе не допускалось). Больные в соотношении 1:1 были распределены в две группы: тивозаниба (1,5 мг, перорально, ежедневно в течение 3 недель с недельным перерывом (N=260) и сорафениба (400 мг, перорально, дважды в день (N=257). Основным показателем эффективности была выбрана выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Медиана ВБП в общей группе пациентов составила 11,9 мес. для тивозаниба и 9,1 мес. для сорафениба (HR=0,797, 95% ДИ 0,639-0,993; p=0,042). В популяции больных, не получавших терапию до включения в исследования (а это 70% в каждой группе), медиана ВБП была лучше – 12,7 и 9,1 мес. для тивозаниба и сорафениба соответственно (HR 0,756, 95% ДИ 0,580-0,985; p=0,037). Частота ответов в группах составила 33% для тивозаниба и 23% для сорафениба (p=0.014). Переносимость лечения была удовлетворительной.

Авторы делают вывод о достоверных преимуществах тивозаниба по ВБП и частоте ответов, а также по низкой частоте таких побочных явлений, как усталость, диарея, миелосупрессия и ладонно-подошвенный синдром. Однако следует отметить, что различия по основному параметру – ВБП – с точки зрения статистики являются слабо достоверными; как отнесется к данному факту FDA и другие регуляторы покажет время – препарат проходит одобрение.

Источник: R. Motzer, D. Nosov, T. Eisen et al. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 4501)

Индукционная химиотерапия при опухолях головы и шеи



По результатам исследований DeCIDE и PARADIGM, роль индукционной химиотерапии в лечении опухолей головы и шеи остается неопределенной. В исследовании DeCIDE, результаты которого были представлены Эзра Коэном (Чикаго, Иллинойс, США) и соавторами на конгрессе ASCO 2012, пациенты, страдающие плоскоклеточным раком головы и шеи N2-N3 стадий, были случайным образом распределены в группы для получения двух циклов индукционной химиотерапии с последующей химиолучевой терапией или для одномоментной химиолучевой терапии. Достоверного различия по общей выживаемости между группами отмечено не было (HR=0,91; 95% ДИ 0,59-1,41; p=0,68). В исследовании PARADIGM, представленном Робертом Хаддамом (Бостон, Массачусетс, США) и соавторами, оценивалась индукционная химиотерапия с последующей химиолучевой терапией по сравнению с одномоментной химиолучевой терапией у пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи. Исследование было остановлено преждевременно в связи с медленным набором пациентов, при этом 70 больных были рандомизированы в группу для последовательного химиолучевого лечения и 75 больных в группу одномоментной химиолучевой терапии. 3-х летняя выживаемость в группе последовательной терапии составила 73% против 75% в группе одномоментной терапии (HR 1,09; 95% ДИ 0,59-2,03; p=0,77). При обсуждении этих докладов Ян Верморкен (Антверпен, Бельгия) отметил, что преимущество индукционной химиотерапии с последующей химиолучевой терапией по сравнению с одномоментной химиолучевой терапией не доказано, поэтому индукционная химиотерапия с последующим химиолучевым лечением остается экспериментальным методом.

Прерывистая андрогенная блокада при раке предстательной железы



По сообщению д-ра Хуссейна (Энн-Арбор, Мичиган, США), прерывистая андрогенная блокада в лечении гормонально чувствительного метастатического рака предстательной железы не менее эффективна, чем постоянная андрогенная блокада. В данном исследовании пациенты с впервые выявленным раком предстательной железы получали лечение гозерелином и бикалутамидом в течение 7 месяцев. Далее пациенты, у которых после лечения уровень ПСА снижался менее 4 нг/мл, распределялись в группы постоянной андрогенной блокады (n=765) или прерывистой (n=770). В группе прерывистой андрогенной блокады пациенты получали лечение гозерелином и бикалутамидом на протяжении 7 месяцев, затем лечение прекращалось и пациенты наблюдались до повышения уровня ПСА до 20 нг/мл (а также пациенты, у которых уровень ПСА был ниже 20 нг/мг, но достигал изначального уровня), тогда лечение возобновлялось. Если уровень ПСА достигал нормальных значений после очередных 7 месяцев лечения, андрогенная блокада прекращалась и пациенты продолжали наблюдаться. Однако, если уровень ПСА был выше 4 нг/мл, пациентам продолжали андрогенную блокаду до прогрессирования заболевания.

7-летняя выживаемость пациентов, которым проводилась постоянная андрогенная блокада, составила 42% по сравнению с 38% у пациентов на прерывистой терапии (HR 1,09; 95% ДИ 0,95-1,24), что свидетельствует об отсутствии превосходства постоянного режима терапии. Следует отметить, при этом показатель выживаемости оказался даже выше предусмотренного в исследовании для достижения первичной цели. По результатам предварительного анализа качества жизни, которое также являлось первичной целью, у пациентов, получающих прерывистую терапию, сексуальная функция была лучше, чем у пациентов на постоянном лечении.

Периферическая нейропатия, индуцированная химиотерапией



Д-р Эллен Смит (Энн-Арбор, Мичиган, США) с соавт. показали, что для уменьшения болевого синдрома при периферической нейропатии, индуцированной химиотерапией, может быть использован дулоксетин, который является ингибитором обратного захвата серотонина и норэпинефрина.

В рандомизированном исследовании пациенты с периферической нейропатией, сопровождаемой болевым синдромом, которая обусловлена химиотерапией с использованием таксанов или препаратов платины, были случайным образом распределены в группы дулоксетина на протяжении 6 недель и далее плацебо на протяжении еще 6 недель (после недельного перерыва) или наоборот. После вводного периода лечения пациенты, которые получали дулоксетин, отметили значительное уменьшение боли, которое оценивалось при помощи краткого опросника оценки выраженности болевого синдрома, по сравнению с больными, которым терапию начинали с плацебо (p=0,004), вне зависимости от типа проведенной химиотерапии. Самым частым нежелательным явлением 2 степени и выше была слабость, которая чаще отмечалась на фоне терапии дулоксетином, чем плацебо (11% пациентов против 3%).

В России дулоксетин зарегистрирован под различными торговыми названиями для лечения депрессии и болевой формы диабетической нейропатии.

Регорафениб и Гастроинтестинальные стромальные опухоли



Согласно данным, представленным на ASCO 2012 Джоржем Деметри (Бостон, Массачусетс, США) и соавторами, препарат регорафениб может быть активен у пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями (GIST), у которых отмечено прогрессирование заболевания после терапии иматинибом и сунитинибом.

В исследовании GRID принимали участие пациенты с метастатическими GIST, которые были рандомизированы в группы для терапии регорафенибом (n=133) или плацебо (n=66). Медиана выживаемости без прогрессирования на фоне препарата составила 4,8 месяцев по сравнению с 0,9 месяцами в группе плацебо (HR 0,27; 95% ДИ 0,18-0,39; p<0,0001). Различия по общей выживаемости между группами отмечено не было, возможно потому, что практически все пациенты из группы плацебо переводились в группу терапии регорафенибом. Самыми частыми нежелательными явлениями 3 степени и выше при лечении регорафенибом были гипертония (у 28% пациентов), ладонно-подошвенная реакция (21%) и диарея (8%).

FDA одобрило Афлиберцепт для лечения метастатического колоректального рака

Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA, США) одобрило афлиберцепт (Zaltrap, Залтрап) в комбинации с FOLFIRI (лейковорин, 5-фторурацил, иринотекан) для лечения метастатического колоректального рака.

Афлиберцепт – это рекомбинантый полностью человеческий слитой белок, напоминающий антитело, полученный путем слияния надмембранной части рецептора VEGF (в качестве антиген-связывающего фрагмента (Fab) и IgG (в качестве Fc-фрагмента). Афлиберцепт связывает VEGF-A и VEGF-B, а также фактор роста плаценты, что приводит к подавлению ангиогенеза в опухоли.

Эффективность и безопасность афлиберцепта были изучены в рандомизированном исследовании III фазы с участием 1226 больных метастатическим колоректальным раком, которые ранее получали химиотерапию с оксалиплатином.

Основной точкой эффективности была выбрана общая выживаемость. В группе больных, получавших FOLFIRI+афлиберцепт, показатель составил 13,5 мес., что было достоверно лучше, чем в группе FOLFIRI+плацебо (12 мес.). Кроме того, в группе с афлиберцептом наблюдалось увеличение выживаемости без прогрессирования по сравнению с контрольной группой – 6,9 мес. vs. 4,7 мес. и частоты ответов – 20% vs. 11%, соответственно.

На основании этих данных FDA приняло решение о регистрации препарата.

Добавление перифозина к капецитабину не влияет на эффективность при метастатическом колоректальном раке

Результаты исследования III фазы X-PECT, доложенные доктором Дж. Бенделл на сессии «Опухоли ЖКТ» в рамках конгресса ASCO 2012, свидетельствуют о неэффективности комбинации перифозина и капецитабина у пациентов с метастатическим колоректальным раком.

В рамках исследования 468 больных с рефрактерным колоректальным раком были рандомизированы в группу перифозина и капецитабина (N=234) или в группу капецитабина (N=234). Под рефрактерным колоректальным раком понималась устойчивость опухоли в предшествующих линиях к 5-ФУ, оксалиплатину, иринотекану, бевацизумабу, а также к препаратам таргетной терапии, воздействующим на KRAS.

Общая выживаемость (ОВ) была главным критерием оценки. Медиана ОВ составила 6,4 и 6,9 мес. в группах комбинированного лечения и монотерапии соответственно (P=0,315). Различия также были недостоверными при анализе в подгруппах по фактору KRAS. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 10,9 и 11,4 недель для комбинированной терапии и капецитабина (P=0,752). Только в подгруппе больных с диким типом KRAS, получавших ранее оксалиплатин, удалось получить достоверные отличия в пользу комбинации (медиана выживаемости без прогрессирования 18,1 недели по сравнению с 6,6 неделями, P=0,003), но и это не привело к лучшим результатам ОВ.

В обсуждении д-р Бенделл и д-р Гарретт Garrett делают вывод о неэффективности комбинации перифозин/капецитабин и необходимости поиска новых подходов, например, основанных на блокировании пути PI3K/AKT/mTOR, который активирован у 40% с колоректальным раком.

ТРИ ПРЕПАРАТА В ТЕРАПИИ РАКА ЯИЧНИКОВ

В 2012 году на конгрессе ASCO в Чикаго были представлены результаты исследований сразу трех препаратов для лечения распространенного рака яичников.

Бевацизумаб

В рандомизированном исследовании III фазы под названием «AURELIA» (E. Pujade-Lauraine с соавт., abstr. LBA5002) было показано, что добавление бевацизумаба к стандартной химиотерапии увеличивает выживаемость без прогрессирования пациентов с устойчивостью к препаратам платины в 2 раза по сравнению со стандартной химиотерапией. Так, медиана показателя составила 3,4 мес. в группе стандартной химиотерапии и 6,7 мес. – при комбинации с бевацизумабом. 179 и 182 больных были распределены в группу с бевацизумабом или группу химиотерапии.

Различия оказались достоверными как в основной группе, так и при анализе в подгруппах (P <.001). Пациенты, включенные в это исследование, могли ранее получать до 2 линий химиотерапии. В самом исследовании назначались препараты на выбор врача, а именно паклитаксел, топотекан или пегилированный доксорубицин еженедельно. Результаты общей выживаемости будут представлены в следующем году.

Рак яичников, резистентный к препаратам платины, относится к опухолям с неблагоприятным течением и прогнозом. Около 25% больных не отвечает на терапию первой линии; почти у всех развивается устойчивость к проводимому лечению.

Комбинация бевацизумаба и химиотерапии может стать новым стандартом в лечении этих пациентов.

Олапариб

Что такое Олапариб? Олапариб – препарат компании Астра-Зенека, относящийся к классу PARP (Поли (АДФ-рибоза) – полимераза) ингибиторов. PARP являются ферментами, катализирующими поли-АДФ-рибозилирование, один из видов посттрансляционной модификации белков. Угнетая данный класс ферментов, препарат нарушает восстановление ДНК опухолевой клетки.

В 2012 году на конгрессе ASCO в Чикаго были представлены результаты международного рандомизированного исследования II фазы, в котором сравнивалась эффективность паклитаксела и карбоплатина (N=81) с комбинацией олапариба, паклитаксела и карбоплатина плюс последующая поддерживающая терапия олапарибом (N=81) у пациентов с рецидивирующим серозным раком яичников, чувствительным к производным платины (A. Oza с соавт., abstr. 5001). В исследование были включены женщины, которые ранее получили до 3 режимов химиотерапии с препаратами платины.

Комбинация с олапарибом показала достоверные преимущества в выживаемости без прогрессирования, медиана которой была больше на 2,6 месяцев по сравнению с паклитакселом и карбоплатином (12,2 мес. против 9,6 мес., P =.0012). Частота объективных ответов составила 64 и 58% соответственно. Режим с олапарибом был хорошо переносим. Частота побочных эффектов 3 ст.токсичности была 28,8% в группе олапариба и 16,4% в группе химиотерапии.

Авторы делают вывод о необходимости дальнейшего изучения олапариба.

Эрлотиниб

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) экспрессируется у 55-98% больных распространенным эпителиальным раком яичников. В рандомизированном исследовании III фазы международных групп GCIG и EORTC-GCG изучался ингибитор EGFR – эрлотиниб в сравнении с наблюдением в группе больных высокого риска с I или II-IV стадиями (I. Vergote с соавт., abstr. LBA5000).

835 пациентов, получавших ранее первую линию платиносодержащей химиотерапии, были рандомизированы в группу эрлотиниба (N=420) или наблюдения (N=415). Обе группы были сопоставимы по основным демографическим и клиническим характеристикам. Период наблюдения составил 51 месяц (медиана). У 25% больных лечение эрлотинибом было приостановлено в связи с токсичностью (из них 67% имели сыпь).

Главным критерием эффективности в исследовании была выживаемость без прогрессирования. Медина выживаемости без прогрессирования составила 12,7 мес. в группе эрлотиниба и 12,4 месяца в группе наблюдения (HR 1.05 (0.90, 1.23); P = 0.525). Показатели общей выживаемости также не отличались и были 50,8 и 59,1 мес. в каждой группе соответственно (HR 0.99 (0.81, 1.20); P = 0.903).

На основании полученных данных главный исследователь, д-р I. Vergote, сделал вывод, что поддерживающая терапия эрлотинибом является неэффективной.

Начало на стр. 11 («Влияет ли частота объективных ответов на продолжительность жизни...»)

Литература:

1. Motzer R., Hutson T., Tomczak P. et al. Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared with Interferon Alfa in patients with Metastatic Renal-Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 200927 (22): 3584-3590.

2. Motzer R.J., Rini B.I., Bukowski R.M. et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. JAMA. 2006; 295: 2516-2524.

3. Stenberg C.N., Davis I.D., Mordiak J. et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol. 2010, 28 (6): 1061-1068.

4. Escudier BJ, Bellmunt J, Negrier S. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. J Clin Oncol. 2010; 28 (13): 2144-2150.

5. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Сравнение комбинации бевацизумаба и интерферона-α с монотерапией интерфероном-α при метастатическом раке почки: клиническое исследование GALGB 90206. J Clin Oncol. 2008; 28 (33): 52-58.

6. Escudier B, Eisen T, Stadler W.M. et al. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2007; 356 (2): 125-134.

7. Escudier B., Szczlik C., Hutson T.E. et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon-alfa2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2009; 27 (8); 1280-1289

8. Xie W, Choueiri TK, Lee J-L et al. Characteristics of long-term and short-term survivors of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with targeted therapy: Results from International mRCC Database Consortium. J Clin Oncol, 2012 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 30, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2012: 4538.

9. Molina AM, Zhang J, Lin X et al. Sunitinib objective response (OR) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Analysis of 1,059 patients treated on clinical trials. J Clin Oncol, 2012 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 30, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2012: 4542.

10. Gruenwald V, Seidel C, Fenner M at al. Use of early tumor shrinkage as a response to VEGF inhibitors as a predictor of progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). J Clin Oncol, 2012 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 30, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2012: 4631.

11. E. Jason Abel et al. Early Primary Tumor Size Reduction Is an Independent Predictor of Improved Overall Survival in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients Treated With Sunitinib. European Urology 60 (2011) 1273-1279

Американское общество клинической онкологии • Профессиональное общество онкологов-химиотерапевтов

ASCO® RUSSCO

Международный междисциплинарный симпозиум

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

• 13 ноября 2012 года • Российский онкологический конгресс • Москва •

www.rosoncoweb.ru

АБИРАТЕРОН И УВЕЛИЧЕНИЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Несколько месяцев назад в России был зарегистрирован новый препарат для лечения гормонорезистентного рака предстательной железы у пациентов с прогрессированием заболевания во время или после химиотерапии. Его название абиратерон (Зитига). В статье приводятся результаты исследования, на основании которых препарат был зарегистрирован.

В последние 70 лет стандартом медицинской помощи при распространенном раке предстательной железы были снижение уровня андрогенов или блокада их действия [1]. Андрогенная депривация приводит к снижению концентрации простатического специфического антигена (ПСА), а также регрессии опухоли и ослаблению симптомов заболевания у большинства больных, однако при распространенном раке предстательной железы ответ на такое лечение непродолжителен: через некоторое время концентрация ПСА вновь возрастает, что указывает на реактивацию передачи сигналов посредством андрогенных рецепторов и переход новообразования в резистентное к кастрации состояние, которое неизбежно приводит к летальному исходу [2]. У таких пациентов изучалось применение гормональной терапии, однако это не позволило увеличить выживаемость [3].

Продолжительность жизни увеличивают три негормональных препарата: доцетаксел [4] – в качестве терапии первой линии, кабазитаксел [5] – терапии второй линии и иммунотерапевтический препарат сипулейцел-Т [6].

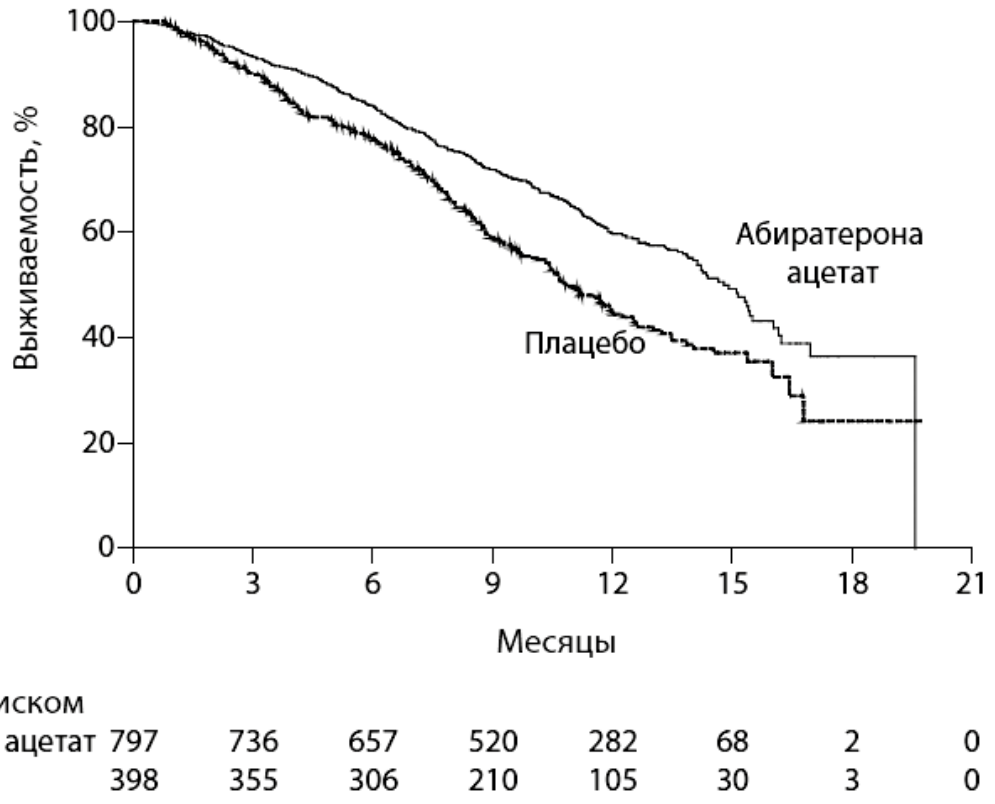
Кастрационно-резистентный рак предстательной железы характеризуется повышением экспрессии ферментов, участвующих в биосинтезе андрогенов. Вследствие указанного изменения в опухоли повышается концентрация андрогенов (она даже может превышать таковую в крови) [7-9]. Другие отклонения: гиперэкспрессия рецепторов андрогенов и их мутации, в результате чего рецепторы начинают связываться с лигандами, с которыми в норме не способны взаимодействовать [2,10].

Абиратерона ацетат – активное вещество, превращающееся in vivo в абиратерон, это селективный ингибитор биосинтеза андрогенов, который блокирует ключевой фермент в синтезе тестостерона – цитохром Р450 с17 (CYP17), тем самым подавляя синтез андрогенов в надпочечниках, яичках и опухоли предстательной железы [11-14]. В исследованиях I-II фазы продемонстрирована высокая противоопухолевая активность абиратерона ацетата как в самостоятельном виде, так и в комбинации с низкими дозами глюкокортикоидов (например, с преднизоном). Активность была отмечена в т.ч. и у не получавших химиотерапии больных с прогрессирующим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, а также у пациентов, которым ранее проводилась химиотерапия [15-20]. Наиболее часто встречающиеся нежелательные явления (НЯ) были обусловлены повышенным уровнем минералокортикоидов и включали гипокалиемию, задержку жидкости и артериальную гипертензию. Эти НЯ в значительной степени ослаблялись при одновременном приеме глюкокортикоидов. Исследователи предположили, что ингибирование биосинтеза андрогенов абиратерона ацетатом и преднизоном должно увеличить общую выживаемость у больных с распространенным раком предстательной железы.

В связи с этим, было проведено международное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы [21].

1195 пациентов, в прошлом получавших химиотерапию на основе доцетаксела, были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения абиратерона ацетата (1000 мг в сутки) в комбинации с преднизоном (5 мг 2 раза в сутки) (797 больных) или плацебо в комбинации с преднизоном (398 больных). Основным оцениваемым показателем была общая выживаемость, дополнительными – время до ПСА-прогрессии (повышение концентрации ПСА до определенного уровня), выживаемость без прогрессирования по рентгенографическим данным (согласно заранее определенным критериям), а также частота ПСА-ответа.

При медиане наблюдения 12,8 мес. общая выживаемость была выше в группе абиратерона ацетата с преднизоном, чем в группе плацебо с преднизоном (14,8 vs 10,9 мес.; отношение рисков 0,65; 95%-й доверительный интервал 0,54-0,77; $p < 0,001$). По результатам промежуточного анализа коды лечения были раскрыты, поскольку полученные данные удовлетворили заранее определенным критериям прекращения исследования. Все дополнительные оцениваемые показатели, в т.ч. время до ПСА-прогрессии (10,2 vs 6,6 мес.; $p < 0,001$), выживаемость без прогрессирования (5,6 vs 3,6 мес.; $p < 0,001$) и частота ПСА-ответа (29 vs 6%; $p < 0,001$), свидетельствовали в пользу абиратерона ацетата. Нежелательные явления, обусловленные минералокортикоидной активностью (задержка жидкости, гипертензия и гипокалиемия), чаще отмечались в группе абиратерона ацетата + преднизон, чем в группе плацебо + преднизон (см. рис.).



Общая выживаемость

В настоящем исследовании III фазы по изучению абиратерона ацетата (ингибитора биосинтеза андрогенов) отмечено увеличение выживаемости пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, получавших химиотерапию. Увеличенная выживаемость была зафиксирована во всех подгруппах пациентов, и превосходство группы активной терапии было продемонстрировано для всех заданных дополнительно оцениваемых показателей. На основании этих данных абиратерон был одобрен в США, Европе и России.

Литература:

1. Hellerstedt BA, Pienta KJ. The current state of hormonal therapy for prostate cancer. CA Cancer J Clin 2002;52:154-79.

2. Scher HI, Sawyers CL. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. J Clin Oncol 2005;23:8253-61.

3. Lam JS, Leppert JT, Vemulapalli SN, Shvarts O, Belldegrun AS. Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer. J Urol 2006;175:27-34.

4. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004;351:1502-12.

5. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet 2010;376:1147-54.

6. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castrationresistant prostate cancer. N Engl J Med 2010;363:411-22.

7. Holzbeierlein J, Lal P, LaTulippe E, et al. Gene expression analysis of human prostate carcinoma during hormonal therapy identifies androgen-responsive genes and mechanisms of therapy resistance. Am J Pathol 2004;164:217-27.

8. Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K, et al. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgenindependent prostate cancer. Cancer Res 2006;66:2815-25.

9. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, et al. Maintenance of intratumoral Abiraterone and Survival in Metastatic Prostate Cancer n engl j med 364;21 nejm. org may 26, 20112005 androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castrationresistant tumor growth. Cancer Res 2008;68:4447-54.

10. Attard G, Cooper CS, de Bono JS. Steroid hormone receptors in prostate cancer: a hard habit to break? Cancer Cell 2009;16:458-62.

11. Potter GA, Barrie SE, Jarman M, Rowlands MG. Novel steroidal inhibitors of human cytochrome P45017 alpha (17 alpha-hydroxylase-C17,20-lyase): potential agents for the treatment of prostatic cancer. J Med Chem 1995;38:2463-71.

12. Attard G, Belldegrun AS, de Bono JS. Selective blockade of androgenic steroid synthesis by novel lyase inhibitors as a therapeutic strategy for treating metastatic prostate cancer. BJU Int 2005;96:1241-6.

13. Barrie SE, Haynes BP, Potter GA, et al. Biochemistry and pharmacokinetics of potent non-steroidal cytochrome P450 (17alpha) inhibitors. J Steroid Biochem Mol Biol 1997;60:347-51.

14. Jarman M, Barrie SE, Llera JM. The 16,17-double bond is needed for irreversible inhibition of human cytochrome p45017alpha by abiraterone (17- (3-pyridyl) androsta-5, 16-dien-3beta-ol) and related steroidal inhibitors. J Med Chem 1998;41:5375-81.

15. Attard G, Reid AH, A»Hern R, et al. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol 2009;27:3742-8.

16. Attard G, Reid AH, de Bono JS. Abiraterone acetate is well tolerated without concomitant use of corticosteroids. J Clin Oncol 2010;28 (29):e560-e561.

17. Attard G, Reid AH, Yap TA, et al. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. J Clin Oncol 2008;26:4563-71.

18. Danila DC, Morris MJ, de Bono JS, et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castrationresistant prostate cancer. J Clin Oncol 2010;28:1496-501.

19. Reid AH, Attard G, Danila DC, et al. Significant and sustained antitumor activity in postdocetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. J Clin Oncol 2010;28:1489-95.

20. Ryan CJ, Smith MR, Fong L, et al. Phase I clinical trial of the CYP17 inhibitor abiraterone acetate demonstrating clinical activity in patients with castration-resistant prostate cancer who received prior ketoconazole therapy. J Clin Oncol 2010;28:1481-8.

21. de Bono J. et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med 2011;364:1995-2005.

Профессиональное общество онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO) будет представлено на конгрессе ESMO в Вене



Конгресс Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) является крупнейшим онкологическим мероприятием, объединяющим тысячи онкологов стран Европейского союза, США, Восточной Европы и Азии.

В этом году конгресс проводится в Вене, 28 сентября – 2 октября. Программа включает научные и образовательные сессии. Специальный трек предназначен для молодых онкологов – будущих лидеров в онкологии в Европе.

ESMO уделяет важное внимание взаимодействию с ведущими онкологическими обществами различных стран.

В Вене, в рамках конгресса, ESMO организует выставку представительств лидирующих организаций под названием «Society Village». Это специальная секция в рамках общей выставки, в которой находятся стенды и представительства профессиональных сообществ, окружающих стенд ESMO. Задача ESMO – объединить различные сообщества под своим зонтиком, дать возможность обменяться информацией, а также представить цели и задачи обществ онкологам, которые участвуют на конгрессе. RUSSCO оказалось среди таких известных обществ, как EORTC, BIG, ASCO, SIOG, ECCO, ESO и также выступит на конгрессе.

Профессиональное общество онкологов-химиотерапевтов приглашает делегатов конгресса посетить наш стенд – номер 32.

Газета Общества онкологов-химиотерапевтов

Издается 2 раза в месяц. Выпуск 09.2012 – тираж 3000 экз. Заказ 500.

Распространяется бесплатно.

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

При перепечатке материалов необходимо получить разрешение редакции.

ЭВЕРОЛИМУС В ПРАКТИКЕ ОНКОЛОГА. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

В настоящей статье представлены клинические случаи победителей конкурса, который проводился Обществом онкологов-химиотерапевтов. Наградой является поездка на конгресс ESMO в Вену.

Опыт применения препарата эверолимус в качестве четвертой линии лекарственной терапии метастатического почечноклеточного рака

А.И. СЕМЕНОВА, С.А. ПРОЦЕНКО,
НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

Больной ГОВ, 52 года, впервые обратился в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в июле 2005 г. Из анамнеза: 02.09.2005 г. в Санкт-Петербурге по поводу опухоли правой почки (размерами до 12х13 см) выполнена правосторонняя нефрэктомия. Гистологическое заключение – светлоклеточный почечноклеточный рак. По данным дополнительного обследования выявлены множественные метастазы в легких (до 15 мм в диаметре), костях таза, позвонках, правой плечевой кости. С октября 2005 г. начата первая линия лекарственного лечения интерфероном (по 9 МЕ 3 раза в неделю, внутримышечно) в сочетании с бисфосфонатами, достигнута стабилизация. С сентября 2006 г. выявлено прогрессирование болезни в виде увеличения размеров и количества метастазов в легких. Завершена иммунотерапия интерфероном, начата вторая линия лечения антиэстрогенами в высокой дозе (тамоксифен 120 мг/сут, внутрь). В течение 2 лет (до ноября 2008 г.) сохранялась стабилизация метастатического процесса. По поводу очередного прогрессирования метастазов в легких начата третья линия лекарственного лечения: таргетная терапия сорафенибом (800 мг/сут, внутрь). В марте 2009 г. зарегистрирован частичный регресс в виде уменьшения размеров и количества метастазов в легких, сохранявшийся до августа 2010 г. По данным КТ органов грудной клетки (от 18.08.2010 г.) – очередное прогрессирование процесса в виде увеличения количества метастазов в легких, появления метастазов в лимфатических узлах средостения. Больному назначена четвертая линия лекарственной терапии эверолимусом (по 10 мг/сут, внутрь). Начал прием препарата с октября 2010 г. В ноябре 2010 г. после незначительной физической нагрузки произошел патологический перелом правой плечевой кости в средней трети, по поводу которого в РНИИТО им. Р.Р. Вредена в феврале 2011 г. выполнена операция остеосинтеза с практически полным восстановлением функции конечности. По поводу метастаза в теле 4-ого поясничного позвонка в сентябре 2011 г. произведена пункционная чрезкожная вертебропластика костным цементом. На момент последнего осмотра в мае 2012 г. больной продолжает прием эверолимуса в прежней дозе, общая продолжительность приема составляет 19 месяцев. Клинически значимых осложнений не отмечено, перерывов в лечении не было. По данным обследования (май 2012 г) сохраняется стабилизация метастатического процесса в легких. Обращает внимание хорошее качество жизни больного (работоспособен, физически активен, полностью социально адаптирован). Планируется продолжение непрерывного приема эверолимуса (до возникновения серьезных осложнений или исчерпания эффекта лечения).

Эффективность комбинации эверолимуса с анастрозолом в качестве третьей линии гормонотерапии

М.А. ФРОЛОВА[1],
А. МЕЛХЕМ-БЕРТРАНДТ[2]
[1] РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва;
[2] Онкологический Центр MD Anderson, Хьюстон

Пациентка Х., 44 лет, наблюдается в Онкологическом Центре MD Anderson, Хьюстон, США. В сентябре 2010 г. был диагностирован рак левой молочной железы, T1N2MX. Через месяц была выполнена резекция левой молочной железы с подмышечной лимфаденэктомией. При гистологическом исследовании – инфильтративный протоковый рак 3 степени злокачественности с метастазами в 4 л/лимфатических узлах. При иммуногистохимическом исследовании: ER 90%, PR-, Her^{2}neu -, Ki67 48%. При дополнительном исследовании в MD Anderson были выявлены метастазы в кости. Пациентку беспокоили периодические умеренные боли в спине. В декабре 2010 г. начат прием тамоксифена, инъекции золедроновой кислоты, выполнена овариоэктомия. В мае 2011 г. выявлен новый литический очаг в ключице с патологическим переломом, однако продолжена терапия тамоксифеном.



Рис. 1. Исследование ПЭТ-КТ от 14.10.11 г.
Множественные метастазы во всех отделах позвоночника, костях таза, ребрах, левой ключице.

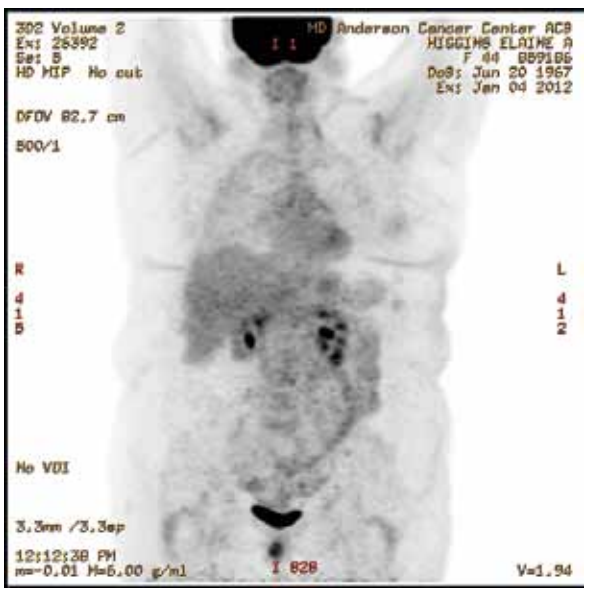


Рис. 2. Исследование ПЭТ-КТ от 4.01.12 г.
Без признаков метастатического поражения костей.

В июне 2011 г. появились боли в грудном отделе позвоночника. При обследовании обнаружены новые литические очаги в ребрах, грудном отделе позвоночника. Был назначен летрозол, продолжены введения золедроновой кислоты. В августе 2011 г. пациентка отметила усиление болей в спине и ребрах. При обследовании выявлен новый очаг в правой вертлужной впадине. Продолжен прием летрозола, назначены обезболивающие препараты. В сентябре 2011 г. отмечено усиление болей, по поводу чего назначены наркотические аналгетики.

В октябре 2011 г. было зафиксировано прогрессирование заболевания (появление новых очагов в подвздошных костях). Боли перестали купироваться наркотическими аналгетиками. Была проведена лучевая терапия на Th12-L5 позвонки, где локализовался наиболее выраженный болевой синдром. 20.10.11 г. больная была переведена на лечение по схеме эверолимус 10 мг/сут. в сочетании с анастрозолом 1 мг/сут. На момент начала данной схемы у пациентки имелись множественные метастазы в позвоночник, кости таза, левую ключицу и отдельные ребра (рис. 1). После 3 недель приема отмечено значительное уменьшение болевого синдрома до 1 степени.

При контрольном обследовании в январе 2012 г. по данным ПЭТ был отмечен полный метаболический ответ метастатического процесса в костях (рис. 2). К этому времени полностью купировался болевой синдром. Лечение характеризовалось хорошей переносимостью, отмечалось лишь развитие кожной сыпи 1 ст. Пациентка продолжила лечение по схеме анастрозол в сочетании с эверолимусом. При повторных обследованиях в марте и в июне 2012 г. сохранялась полная регрессия метастатического процесса в костях.

Заключение:

Данный случай демонстрирует возможность достижения быстрого выраженного ответа при сочетании эверолимуса с ингибиторами ароматазы у пациентки, ранее получившей ингибиторы ароматазы. Введение в клиническую практику эверолимуса позволило существенно расширить возможности гормонотерапии метастатического рака молочной железы за счет появления данной малотоксичной, амбулаторной, пероральной комбинации.

Преодоление резистентности к сунитинибу после терапии эверолимусом

И.С. ШУМСКАЯ, О.В. ИСАЧЕНКОВА,
Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород

В иностранной литературе содержится информация о возможном восстановлении чувствительности опухоли к ингибиторам тирозинкиназ после терапии ингибиторами mTOR. Представленный клинический случай продемонстрировал справедливость этих данным. Пациент, 49 лет, наблюдается в онкологическом диспансере с сентября 2010 года с диагнозом: рак левой почки T3NxM1, метастазы в легкие, мягкие ткани боковой поверхности брюшной стенки слева.

Из анамнеза: в сентябре 2009 года выполнена нефрэктомия по поводу рака левой почки. Гистологическое исследование: светлоклочный ПКР, с глубоким инфильтративным ростом через стенку лоханки в паранефральную клетчатку. На фоне терапии интерфероном альфа в течение 3 месяцев отмечен рост образований на брюшной стенке. В сентябре 2010 г. по данным КТ органов грудной клетки – метастатическое поражение бронхопульмональных лимфатических узлов, легких, отрицательная динамика.

С сентября 2010 г. начата терапия сунитинибом в дозе 50 мг 4 недели с перерывом в 2 недели. На фоне лечения сунитинибом отмечен частичный регресс метастазов в легких, уменьшение размера мягкотканых образований на брюшной стенке. Лечение сунитинибом проводилось в течение 11 месяцев. В сентябре 2011 по данным УЗИ органов брюшной полости отмечается рост мягкотканых очагов в области послеоперационного рубца, отрицательная динамика по данным КТ грудной клетки в виде увеличения размеров и количества метастатических очагов.

В связи с прогрессированием был назначен эверолимус в дозе 10 мг ежедневно. На фоне лечения зарегистрированы следующие побочные эффекты: через месяц после начала приема препарата впервые был выявлен диабет 2 типа инсулинозависимый, плохо контролируемый сочетанием инсулина и пероральных сахароснижающих препаратов; стоматит 2 степени, появившийся еще на фоне приема сунитиниба; через два месяца после приема препарата появилась нарастающая одышка в покое, кашель. По данным КТ грудной клетки от ноября 2011 размеры и количество метастатических очагов в легких не изменились, однако появились явления лимфангоита. Данное состояние не позволяло исключить медикаментозный пульмонит, в связи с чем была продолжена терапия в эверолимусом в дозе 5 мг на фоне глюкокортикостероидов. В результате этого лечения было достигнуто некоторое субъективное улучшение – уменьшилась одышка. Однако после 3 месяцев приема препарата выявлен рост мягкотканых очагов в области послеоперационного рубца, увеличение метастазов в легких по данным КТ грудной клетки. Эверолимус был отменен. После отмены препарата нормализовались показатели глюкозы, в настоящее время никакой сахароснижающей терапии больной не получает.

В связи с прогрессированием заболевания сделана попытка вернуться к терапии сунитинибом в дозе 50 мг. На фоне лечения отмечено значительное уменьшение одышки и уменьшение мягкотканых метастазов. По данным КТ грудной клетки на протяжении последних 8 месяцев наблюдается стабилизация процесса. Статус по шкале ECOG 2.