ALK
В ПРОГРАММЕ
RUSSCO
С. 2

ФОКУС НА ХИМИО-
РЕЗИСТЕНТНЫЙ
РМЖ
С. 3

ASCO 2013:
РАК ЯИЧНИКОВ
С.9

РАЗРАБОТКА
РЕКОМЕНДАЦИЙ
ASCO
С. 13

WWW.CANCERGENOME.RU
ПОРТАЛ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ
ДИАГНОСТИКИ В ОНКОЛОГИИ

RUSSCO
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ
Официальная газета общества | Выпуск 8 • 2013

FASTACT-2: «ДЕЙСТВУЙ БЫСТРО-2»

ДЕМОНСТРИРУЕТ СУЩЕСТВЕННОЕ УЛУЧШЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО С МУТАЦИЕЙ ГЕНА EGFR.



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

В июльском номере Lancet Oncology опубликованы результаты рандомизированного исследования FASTACT-2 (название исследования дословно можно перевести как «действуй быстро»), в котором сравнивали прерывистый режим назначения химиотерапии и эрлотиниба с сравнении с химиотерапией только у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) [1].

Идея прерывистого назначения химиотерапии и ингибиторов тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (TKI EGFR) проистекает из предположения, что TKI уменьшает пролиферативную активность опухолевых клеток и уменьшает эффективность проводимой на этом фоне химиотерапии. Это служило одним из объяснений неудачных результатов больших рандомизированных исследований по совместному использованию химиотерапии и TKI EGFR у больных НМРЛ (исследования TRIBUTE, TALENT и INTACT-1 и 2) [2-4]. В предклинических моделях именно последовательное назначение химиотерапии и ингибиторов TKI демонстрировало наибольшую противоопухолевую активность. На основании этого был предложен режим последовательного назначения химиотерапии (цисплатин 75 мг/м2 или карбоплатин AUC x 5 в 1 день и гемцитабин 1250 мг/м2 1 и 8 дни каждые 4 недели , эрлотиниб 150 мг внутрь 15-28 день, всего 6 курсов). Авторы назвали его intercalated, что мы переводим как последовательный или прерывистый. В рамках рандомизированной II фазы последовательное назначение химиотерапии и эрлотиниба привело к относительному снижению риска прогрессирования на 53% по сравнению с химиотерапией только при проведении первой линии системной терапии НМРЛ [5].

Эти позитивные результаты послужили основанием для проведения рандомизированного двойного слепого сравнительного исследования III фазы FASTACT-2. В исследование включались больные метастатическим НМРЛ, которые в качестве первой линии системной терапии получали 6 курсов последовательной химиотерапии и эрлотиниба или химиотерапии и плацебо. Рандомизация проводилось в соотношении 1:1, стратификация проводилась по следующим параметрам: стадия(IIIB vs IV), гистология(аденокарцинома vs другие), курение (курильщик vs бывший курильщик vs не куривший) и режим химиотерапии (цисплатин vs карбоплатин). После 6 химиотерапии больные продолжали получать эрлотиниб или плацебо с 15 по 28 дни до прогрессирования или признаков токсичности. В случае прогрессии, больным, получавшим плацебо, назначали эрлотиниб в качестве терапии второй линии. Противопоказанием к включению служили: общее состояние по шкале ECOG 2 и более, предшествующая терапия TKI EGFR, наличие метастазов в головной мозг. Предоперационная или адъювантная химиотерапия была разрешена, если интервал между ее окончанием и включением в исследование был более 6 месяцев. Основным критерием эффективности была PFS, также проводился анализ времени до прогрессирования, общей продолжительности жизни, частоты объективных эффектов и токсичности. Исследование проводилось в странах Азии (Китай, Индонезия, Южная Корея, Филиппины, Тайвань и Таиланд). Параллельно в рамках этого исследования опухолевая ткань тестировалась на наличие мутации гена EGFR.

В исследование было включено 451 больной. В азиатской популяции 40% больных были женщины, 90% больных имели метастатический процесс на момент включения в исследование, частота наличия аденокарциномы и отсутствия курения в анамнезе составили 75% и 50% соответственно. Образцы опухолевой ткани были доступны у 301 (67%) больного, анализ мутации гена EGFR удалось выполнить у 241 (53%) больного. Мутация гена была обнаружена у 97 (40%) больных. У 210 (47%) больных информация о наличии или отсутствии мутации нет.

Большинство (92%) больных получили в качестве химиотерапии комбинацию цисплатина и гемцитабина. Вследствие токсичности лечение было прекращено досрочно у 7% в каждой группе. Доза препаратов была редуцирована у 24% больных в группе эрлотиниба и у 14% в группе плацебо. Средний срок наблюдения составил 28 месяцев.

В таблице 1 представлены результаты лечения в общей группе больных и отдельно в зависимости от статуса мутации гена EGFR. Добавление эрлотиниба достоверно увеличило время до прогрессирования, общую продолжительность жизни и частоту объективного эффекта по сравнению с группой плацебо. Следует сказать, что 79% больных в группе плацебо при прогрессировании заболевания получали эрлотиниб в качестве терапии второй линии, что, вероятно, уменьшило разницу в продолжительности жизни между двумя группами. Выигрыш в улучшении результатов был достигнут за счет больных с мутацией гена EGFR. Особенно впечатляют цифры общей продолжительности жизни (31.4 месяца) и частоты объективных эффектов (84%). Добавление эрлотиниба к химиотерапии у

Продолжение на стр. 2

ЕВРОПЕЙСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ IFUM ПОДТВЕРДИЛО ВЫСОКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ХОРОШУЮ ПЕРЕНОСИМОСТЬ ГЕФИТИНИБА В 1-ОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ НМРЛ С НАЛИЧИЕМ МУТАЦИИ ГЕНА EGFR

Данные, представленные на Европейской мультидисциплинарной конференции по торакальной онкологии (EMCTO), которая прошла в Лугано, Швейцария с 9 по 11 мая, упрочили позиции препарата Гефитиниб (торговое название - Иресса), полностью опровергнув мнение, что гефитиниб демонстрирует наибольшую эффективность исключительно у представителей азиатской популяции.

Результаты европейского исследования IV фазы IFUM, проведенного интернациональной исследовательской группой под руководством профессора онкологии, д-ра Жан-Ив Дуийарда, подтвердили высокую эффективность использования гефитиниба в качестве терапии первой линии распространенного немелкоклеточного рака легкого с мутацией гена EGFR в европейской популяции

Гефитиниб – ингибитор тирозинкиназы, первоначально продемонстрировавший преимущества по эффективности в ряде азиатских исследований, проведенных на общей популяции больных. Позднее, благодаря использованию данных о молекулярно-генетических характеристиках опухоли, молекулярно-генетический фактор стал учитываться при отборе больных в проводимые исследования в отношении терапии 1-ой линии. Полученные в ходе этих исследований результаты, подтвердили, что гефитиниб эффективен в лечении всех больных НМРЛ с наличием мутации гена EGFR, независимо от расы.

Основной целью проспективного интернационального исследования IV фазы IFUM было изучение эффективности и переносимости / безопасности гефитиниба в качестве терапии 1-ой линии больных из Европы с местно-распространенными или метастатическими формами НМРЛ, с наличием мутации гена EGFR. В исследование отбирались больные НМРЛ европейской популяции, старше 18 лет, с объективным статусом 0-2, с гистологически подтвержденным диагнозом, в IIIA/B/IV стадии, с наличием мутации гена EGFR. Тестирование мутации проводилось на основе предоставленных гистологических материалов и соответствующих им образцов плазмы. Больные получали гефитиниб 250 мг 1 раз в сутки до прогрессирования. Оценка проводилась на 6-недельной основе, с использованием критериев RECIST 1.1.

В ходе исследования оценивались следующие показатели: объективный ответ, контроль заболевания, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость и переносимость/безопасность. Предварительно запланированной исследовательской целью стало сравнение частоты мутации гена EGFR, полученное в ходе исследования гистологических образцов и плазмы.

Набор больных в исследование проводился с сентября 2010 по февраль 2012 года. В результате было отобрано 1060 больных из 13 стран (Венгрии, Румынии, Испании, Польши, Греции, Великобритании, Португалии, Турции, Италии, Болгарии, Франции, Норвегии, Швейцарии), среди которых у 106 была подтверждена мутация гена EGFR. Среди пациентов, участвовавших в исследовании: 71% женщины, с аденокарциномой - 97%, не курящих - 64%. В 31% случаев мутация была обнаружена в экзоне L858R, в 65% в делециях 19 экзона, у 4% больных были обнаружены мутации других локализаций.

Полученные в ходе исследования данные подтвердили результаты более ранних исследований, проведенных в Юго-Восточной Азии, продемонстрировав высокую

Продолжение на стр. 2

Начало на стр. 1
(«FASTACT-2: «ДЕЙСТВУЙ БЫСТРО-2» ДЕМОНСТРИРУЕТ СУЩЕСТВЕННОЕ УЛУЧШЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ...»)

Таблица 1. Результаты лечения больных НМРЛ в исследовании FASTACT-2

	Химиотерапия + эрлотиниб	Химиотерапия + плацебо	HR	p.
Общая группа (n=451)				
PFS	7.6 мес.	6.0 мес.	0.57	<0.0001
OS	18.3 мес.	15.2 мес.	0.79	0.04
OR	43%	18%		<0.0001
Больные с мутацией EGFR (n=97)				
PFS	16.8 мес.	6.9 мес.	0.25	<0.0001
OS	31.4 мес.	20.6 мес.	0.48	0.009
OR	84%	15%		<0.0001
Больные с диким типом EGFR (n=136)				
PFS	6.7 мес.	5.9 мес.	0.97	0.84
OS	14.9 мес.	12.2 мес.	0.77	0.16
OR	26%	19%		0.35
Больные с неизвестным EGFR (n=241)				
PFS	7.1мес.	6.0 мес.	0.61	0.0009
OS	18.1 мес.	16.2 мес.	0.93	0.64

больных с отсутствием мутации не сказалось на результатах терапии. В группе больных с неизвестным статусом отмечено достоверное улучшение результатов при назначении эрлотиниба, вероятно за счет больных с наличием мутации (можно думать, что таких больных составляла не менее 40%).

Включение эрлотиниба в схему лечения увеличило токсичность терапии, в первую очередь, за счет присоединения кожной сыпи и диареи. Между тем кожная токсичность и диарея 3 степени отмечена лишь у 5% и 1% больных соответственно. Частота гематологической токсичности была одинаковой в обеих группах. Частота любой токсичности 3-4 степени составила 34% и 31% в группе эрлотиниба и плацебо соответственно. У всех больных проведена оценка качества жизни. В группе больных получивших химиотерапию м эрлотиниб отмечено удлинение интервала до симптоматического прогрессирования и снижения статуса ECOG по сравнению с больными, получавшими только химиотерапию.

Авторы делаю вывод об эффективности прерывистого назначения эрлотиниба в сочетании с химиотерапией в качестве лекарственной терапии первой линии у больных НМРЛ с наличием мутации гена EGFR, а также у больных с неизвестным статусом мутации. Последние наверно справедливо для азиатской популяции, где частота мутации очень высока (около 40% в исследовании FASTFACT-2) и вряд ли применимо к Российской популяции, где частота мутации составляет 11%. В очередной раз исследование FASTACT -2 указывает на нерешенность вопроса о наличии биопсийного материала, пригодного для постановки морфологического диагноза и последующего молекулярно-генетического тестирования у больных метастатическим НМРЛ. Образцы ткани имелись у 61% больных, успешный анализ на наличие мутации гена EGFR был выполнен у 54% пациентов. В России ситуация еще хуже. У трети больных НМРЛ диагноз выставляют на основании клинико-диагностических данных без морфологического или цитологического подтверждения. Еще у одной трети диагноз подтвержден цитологически, что не позволяет сегодня определить статус мутации. И только у трети больных имеется материал для проведения морфологического исследования, который потенциально может быть использован для молекулярной генетического анализа. Нам следует стремиться выполнить биопсию и получить образец опухолевой ткани, ибо уже сегодня сведения, полученные при изучении опухоли, определяют тактику лечения больного.

В данном исследования меня поразили результаты лечения больных с наличием мутации EGFR в группе химиотерапии и эрлотиниба. Частота объективного эффекта составила 84%, время до прогрессирования почти 17 месяцев и общая продолжительность жизни 31,4 месяца. Разве можно было мечтать о таких цифрах при лечении химиорезистентного НМРЛ, при котором еще недавно казались недостижимыми медиана продолжительности жизни 10 месяцев и частота объективного эффекта 40%. Следует подчеркнуть, что такой выдающийся результат был достигнут при использовании прерывистого назначения дорогостоящего эрлотиниба (уменьшение суммарной дозы на 50%), что существенно снижает стоимость проводимого лечения.

Данное исследование решает и другую проблему у больных НМРЛ с наличием мутации гена EGFR. Проведенные исследования указывают, что назначение ингибиторов ТК EGFR в первой линии системной терапии имеет преимущество перед химиотерапией за счет достижения увеличения продолжительности времени до прогрессирования при меньшей токсичности [6]. Однако практически это часто неосуществимо, ибо на момент начала терапии у врача нет сведений о наличии статуса гена EGFR, а откладывать терапию невозможно по клинической ситуации. В этом случае предлагается в качестве системной терапии первой линии использовать цитостатики, назначая ингибиторы ТК в качестве второй линии. Сегодня прерывистый режим позволяет после назначения больным химиотерапии определить статус гена EGFR (на это обычно требуется 6-8 рабочих дней) и в случае мутации присоединить с 14 дня ингибиторы ТК.

Следует поздравить авторов исследования с блестящими результатами, которые являются следствием нашего лучшего понимания биологических свойств рака легкого. Последовательное назначение химиотерапии и TKI EGFR можно уже сегодня рекомендовать к клиническому применению.

Литература

1. Wu Y.L., Lee J.S., S Thongprasert S et al., Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer (FASTACT-2): a randomised, double-blind trial. Lancet Oncol 2013; 14: 777–86.

2. Giaccone G, Herbst R, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A phase III trial- INTACT 1. J Clin Oncol 2004; 22: 785–94.

3. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al, for the TALENT Study Investigators. Results of a phase III trial of erlotinib (OSI-774) combined with cisplatin and gemcitabine (GC) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23 (suppl): 617 (abstr 7010).

4. Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 5892–99.

5. Mok T.S., Wu Y.L., Yu C.J. et al. Randomized, placebo-controlled, phase II study of sequential erlotinib and chemotherapy as fi rst-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009; 27: 5080–87.

6. Xu C., Zhou Q., Wu Y.L. Can EGFR-TKIs be used in fi rst line treatment for advanced non-small cell lung cancer based on selection according to clinical factors? A literature-based meta-analysis. J Hematol Oncol 2012; 5: 62–77

Начало на стр. 1
(«ЕВРОПЕЙСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ IFUM ПОДТВЕРДИЛО ВЫСОКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ХОРОШУЮ ПЕРЕНОСИМОСТЬ ГЕФИТИНИБА ...»)

эффективность терапии гефитинибом у данной категории больных. Частота объективного ответа составила 70%, контроль над заболеванием достигнут в 91% случаев, выживаемость без прогрессирования составила 9,7 месяца. Данные по медиане общей выживаемости на сегодняшний день не финализированы и составляют 19 месяцев (при оценке 27% событий).

Что касается частоты мутации гена EGFR, то конкордантность данных, полученных при анализе гистологического материала и плазмы, составила 94%. Частота мутаций в гистологическом материале – 13,7%, в плазме – 10,5%.

Данные исследования подтвердили благоприятную переносимость гефитиниба: только 8% больных вынуждены были прекратить терапию из-за развития нежелательных явлений. Развитие серьезных нежелательных явлений отмечалось в 19% случаев; нежелательные явления 3/4 степени были зафиксированы у 15% больных. Наиболее часто встречаемые нежелательные явления независимо от степени выраженности – сыпь и диарея, которые проявлялись у 45% and 31% больных соответственно.

На основании результатов исследования, авторами сформулировано заключение о высокой эффективности и благоприятной переносимости препарата гефитиниб в качестве терапии 1-ой линии у больных распространенным НМРЛ с наличием мутации гена EGFR, что теперь подтверждено и на европейской популяции.

О EMCTO

EMCTO организуется при партнерском участии Европейского Общества Медицинских Онкологов (ESMO), Европейского Общества радиотерапии и онкологии (ESTRO), Европейского Общества торакальных хирургов (ESTS), Европейского Респираторного Общества (ERS), и Европейской Торакальной Онкологической Платформы (ETOP). Этими пятью партнерскими организациями была создана программа, которая направлена на интеграцию достижений и перспектив различных направлений, демонстрируя, каким образом мультидисциплинарный подход может способствовать объединению знаний для обеспечения принципов индивидуализации терапии всего спектра злокачественных новообразований торакального направления

ОЦЕНКА МУТАЦИИ ALK

с сентября 2013 г. открывается новое направление в программе молекулярно-генетической диагностики RUSSCO

Обнаружение внутрихромосомной перестройки короткого плеча 2 хромосомы, ведущее к образованию химерного онкогена EML4/ALK при немелкоклеточном раке легких (НМРЛ) стало одним из важнейших шагов в дальнейшей расшифровке генома этого заболевания и расширении возможностей персонализации его лечения [И.А. Демидова, газета RUSSCO, номер 4, 2013]. Исследования Soda и соавт., опубликованные в 2007 году в журнале Nature, показали ведущую роль этого генетического нарушения в онкогенезе для небольшой подгруппы аденокарцином легких и предположили возможность блокирования химерного протеина с помощью ингибиторов тирозинкиназ.

Первым зарегистрированным препаратом, ингибирующим ALK, стал Кризотиниб (торговое название - Ксалкори). Кризотиниб продемонстрировал впечатляющие результаты уже в 1 фазе клинического исследования, заключающиеся в высокой частоте ответов (61%, Camidge с соавт.) у больных НМРЛ с мутацией ALK. Результаты были подтверждены в закончившемся недавно исследовании 3 фазы. Так, частота ответов на лечение кризотинибом составила 65%, а медиана выживаемости без прогрессирования была в 2 раза выше, чем в группе химиотерапии (7,7 мес. против 3,0 мес., Shaw с соавт.).

Следует отметить, что Кризотиниб зарегистрирован для лечения больных с НМРЛ, имеющих мутацию ALK (встречается в среднем в 5% случаев). В такой ситуации препарат оказывается высокоэффективным.

Определение реарранжировок ALK не входит в государственные стандарты оказания медицинской помощи. В связи с этим, Правление Общества онкологов-химиотерапевтов и Научный совет Программы «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики онкологических заболеваний с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения» высказались за включение тестирования мутации ALK в Программу Общества. Это означает, что любой онколог из любого региона РФ сможет бесплатно оценить статус ALK при НМРЛ. Расходы на тестирование и логистику (отправка материала) покрывает Общество онкологов-химиотерапевтов.

Следует отметить, что мутации ALK и EGFR являются взаимоисключающими. Следовательно, целесообразно на первом этапе оценивать мутацию EGFR (с последующим назначением в случае мутации тирозинкиназных ингибиторов EGFR), а в случае отсутствия мутации EGFR - тестирование на мутацию ALK (с последующим назначением кризотиниба при выявлении мутации). Отправляя материал на диагностику в рамках Программы, врач автоматически получит доступ к двум опциям - тестирование EGFR методом ПЦР на первом этапе, и тестирование ALK методом FISH при негативном результате EGFR.

Стать участником Программы молекулярно-генетической диагностики RUSSCO и получить более полную информацию можно на сайте www.cancergenome.ru

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



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

Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) продолжает оставаться неизлечимым заболеванием и в настоящее время рассматривается как хронический процесс, требующий длительного лечения с периодической заменой одних видов терапии на другие. По данным мета-анализа 75 рандомизированных клинических исследований III фазы, опубликованных в 1998-2007 г.г., медиана общей выживаемости (ОВ) больных мРМЖ от начала химиотерапии (ХТ) 1-й линии составляет 20,7 мес.; от начала гормонотерапии 1-й линии – 31,1 мес. [1], то есть более половины пациенток погибает в срок до 3 лет от момента выявления метастазов.

Необходимо отметить, что в последние годы ситуация начала коренным образом улучшаться. Объединенный анализ исследований по ХТ мРМЖ продемонстрировал увеличение медианы ОВ за 20 лет на 5,6 мес. [2], 2-летняя выживаемость больных с первично-метастатическим РМЖ увеличилась с 36,2% в 1990-1995 гг. до 40,1% в 1996-2000 гг. и до 44,2% в 2001-2007 гг. [3]. Если еще несколько лет назад показатель 5-летней выживаемости при мРМЖ в общей популяции составлял 20% [4], то, по последним данным American Cancer Society [5], 5 лет живут уже 27% пациенток. Очевидно, что расширение арсенала цитостатиков за счет появления новых препаратов с уникальными механизмами действия дает врачу дополнительные возможности и увеличивает шансы больных на длительный контроль заболевания. Одним из таких новых вариантов выбора является иксабепилон – наиболее изученный представитель нового класса антимикротрубочковых агентов эпотилонов.

I. Антрациклин-таксан-резистентный метастатический РМЖ.

Антрациклины и таксаны являются основой лечения РМЖ. Они широко используются в адъювантных программах, а также в 1-й линии ХТ метастатической формы болезни, однако лечебная тактика при дальнейшем прогрессировании до настоящего времени четко не определена (особенно это касается гормоно-независимых и HER-2-негативных подвариантов).

Так как кроме увеличения продолжительности жизни важнейшей целью лечения мРМЖ является улучшение ее качества, вопрос «лечить дальше или не лечить» продолжает оставаться предметом жарких дискуссий. В рандомизированном проспективном одноцентровом исследовании оценили качество жизни интенсивно-предлеченных больных мРМЖ (n=252) при проведении очередной линии ХТ в сравнении с наилучшей поддерживающей терапией. Использованы опросники EORTC QLQ-C30 и QLQ-BR23. Показатели качества жизни оказались достоверно выше в группе ХТ (p=0.008), что связывают с более успешным контролем симптомов болезни в результате применения цитостатиков [6]. Не рекомендовано продолжение ХТ при отсутствии ответа на 3 последовательные линии лечения [7].

I.1. Определение резистентности.

Полного единства мнений по поводу этого термина при мРМЖ до сих пор не существует. Большинство исследователей относят к химиорезистентным формам случаи прогрессирования до 6 мес. (реже до 12 мес.) после окончания адъювантной терапии или до 3 мес. (иногда до 6 мес.) после применения препарата по поводу метастатической формы болезни [8]. Выделяют:

- истинную (первичную) резистентность, при которой наилучшим ответом на терапию является прогрессирование (нередко к первично-резистентным случаям относят также прогрессирование на самом лечении или в срок до 3 мес. от последнего введения препарата независимо от наилучшего ответа)
- приобретенную (вторичную) резистентность, то есть прогрессирование после полной или частичной регрессии или стабилизации.

Иногда используется термин рефрактерность (прогрессирование на терапии или в срок до 3 мес. после ее окончания), в некоторые исследования предлеченного антрациклинами мРМЖ включались, в том числе, пациентки с невозможностью продолжения терапии антрациклинами из-за достижения предельно допустимой дозы.

I.2. Основные механизмы развития резистентности.

Антрациклины (ингибиторы топоизомеразы II) нарушают процессы репликации и репарации ДНК, что приводит к апоптозу опухолевых клеток, опосредованному p53 и каспазными механизмами. Кроме того, антрациклины индуцируют апоптоз посредством активации оксидантных процессов и формирования свободных радикалов.

Таксаны («митотические яды») обратимо связываются с b-субъединицей тубулина, димеры которого образуют микротрубочки, и блокируют деполимеризацию. В результате образуется избыток дефектных микротрубочек, что приводит к остановке митоза с последующим арестом клеточного цикла и апоптозом опухолевой клетки [9].

Важную роль в развитии химиорезистентности опухоли играют белки семейства ABC (adenosine triphosphate (ATP)-binding cassette – ABC) [10]:

- P-гликопротеин (P-gp), кодируемый геном MDR1;
- белок множественной лекарственной устойчивости 1 (multidrug-resistant protein 1 – MRP1);
- белок резистентности РМЖ (breast cancer-resistance protein – BRCP), кодируемый геном MXR [11, 12].

Основной представитель семейства ABC – P-гликопротеин – осуществляет АТФ-зависимый транспорт токсических веществ, включая цитостатики и их метаболиты, через клеточную мембрану. Гиперэкспрессия P-гликопротеина (или гена MDR1) приводит к усиленному выведению препарата из клетки с помощью P-гликоротеиновой помпы и снижению концентрации цитостатика в самой клетке, обеспечивая устойчивость и к антрациклинам, и к таксанам [13, 14, 15].

Антрациклинрезистентность может быть также связана с гиперэкспрессией BCRP, активацией антиоксидантных защитных механизмов, мутациями топоизомеразы II, а также гиперэкспрессией связанных с транскрипцией механизмов репарации ДНК или нарушениями апоптотического сигнального пути [16, 17, 18, 19, 20].

Таксаны связываются с ß-субъединицей микротубулина, поэтому устойчивость к ним может быть опосредована мутациями гена ß-тубулина или гиперэкспрессией ß-тубулина III типа, а также гиперэкспрессией ассоциированных с микротрубочками белков или изменениями этапных митотических сигнальных белков [21, 22, 23, 24].

II. Лечение антрациклин-таксан-резистентного мРМЖ.

В специальной литературе широко обсуждаются различные варианты «терапии спасения» мРМЖ, предлеченного антрациклинами и таксанами, однако в реальной жизни этот выбор не так уж и велик. Многие из предлагаемых опций не подтвердили свою полезность с точки зрения доказательной медицины (метрономная терапия, некоторые цитостатики, которые не оценивались в больших клинических исследованиях у данной категории пациенток, например, иринотекан, препараты платины, этопозид и др.), или практически недоступны (к этой категории относятся пегилированный липосомальный доксорубицин, альбумин-связанный паклитаксел, новые таргетные препараты, клинические исследования I-II фазы, включение в которые рекомендуется экспертами, и т.д.).

К наиболее эффективным и практически значимым препаратам большинство экспертов относят капецитабин, гемцитабин и винорелбин; в некоторых случаях может обсуждаться повторное применение таксанов или антрациклинов; важной опцией и вариантом выбора терапии интенсивно-предлеченного мРМЖ является новый цитостатик иксабепилон.

Одним из важнейших вопросов планирования лечебной тактики при раке молочной железы является выбор между комбинацией цитостатиков и монотерапией. В адъювантных режимах полихимиотерапия более эффективна, однако в отношении метастатической формы болезни ответ не столь очевиден. Показано, что комбинации обеспечивают большую частоту объективного ответа, однако не имеют преимуществ по продолжительности жизни [25, 26, 27], по крайней мере, начиная со второй линии лечения.

Исследования по ХТ антрациклин-таксан-резистентного мРМЖ подтвердили сложившееся мнение. Комбинация гемцитабина с винорелбином превосходила монотерапию винорелбином по частоте объективного ответа (36% vs 26%, p=0,093) и медиане выживаемости без прогрессирования (медианы ВБП 6,0 мес. vs 4,0 мес., HR 0.66, p=0.002), однако медианы ОВ были одинаковыми (16,4 мес. vs 15,9 мес., HR 1.04, p=0.804) [28]. У пациенток комбинированной группы отмечалась большая гематологическая токсичность (частота нейтропении 3-4 степени составила 44% и 61% соответственно, p=0.0074), и этот факт необходимо учитывать при выборе лечебной тактики.

Сравнение комбинации гемцитабина и винорелбина с последовательным применением этих препаратов у данной категории пациенток [29] также продемонстрировало двукратное увеличение частоты ответа в первой группе (26% vs 12,5%, p=0.106), однако время до неудачи лечения и продолжительность жизни были одинаковыми (медианы ОВ 10,6 мес. vs 8,9 мес. (p=0.434). К сожалению, у больных с первичной антрациклин- и таксан-резистентностью эффектов при применении гемцитабина с винорелбином не зарегистрировано, а медиана времени до прогрессирования болезни составила всего 1,4 мес. [30]. Возможно, индивидуализировать лечебную тактику помогут полученные недавно данные о предиктивном значении ИГХ-определяемого подтипа РМЖ в отношении эффективности комбинации гемцитабина с карбоплатином у интенсивно-предлеченных пациенток [31].

В целом после обсуждения имеющихся на сегодняшний день данных на 6-й международной конференции по лечению РМЖ при метастатической форме болезни предпочтение было отдано последовательному использованию цитостатиков в монорежимах [32]. Эта стратегия рекомендована при отсутствии признаков быстрого прогрессирования и угрожающих жизни висцеральных метастазов.

Наиболее часто для терапии предлеченного антрациклинами и таксанами мРМЖ применяется капецитабин, который обеспечивает от 19% до 28% объективных ответов и позволяет достичь контроля роста опухоли в 57-63% случаев. Медиана времени до прогрессирования (ВДП) болезни колеблется от 3,0 до 4,6 мес., медиана общей выживаемости – от 10,4 мес. до 15,2 мес. [33, 34, 35, 36, 37, 38]. Гемцитабин после антрациклинов и таксанов продемонстрировал от 12% до 30% объективных ответов с медианой времени до прогрессирования 2,2 мес. [39], винорелбин оказался эффективен в 25% случаев, медиана ВДП составила 6,0 мес. [40].

Прямое сравнение двух цитостатиков у больных с мРМЖ после таксанов (и антрациклинов) показало, что монотерапия капецитабином превосходит монотерапию гемцитабином по частоте объективного ответа (15,5% vs 4,3%, p=0.043) и медиане времени до прогрессирования (4,6 мес. vs 2,2 мес. соответственно, p=0.031) [41]. Анализ результатов последующих линий лечения при прогрессировании на монотерапии доцетакселом [42] продемонстрировал, что капецитабин достоверно увеличивает показатели выживаемости по сравнению с другими цитостатиками (HR, 0.500; P = 0.0046; медиана ОВ 21.0 мес. vs. 12.3 мес.). В отличие от капецитабина, применение винорелбина после доцетаксела не дало какого-либо выигрыша в ОВ (HR, 1.014; P = 0.94; медиана ОВ 13.5 мес. vs. 12.6 мес.). По результатам исследования капецитабин был признан наиболее активным препаратом для монотерапии мРМЖ, предлеченного антрациклинами и таксанами [42], однако дальнейшая тактика оставалась неопределенной.

II.2. Иксабепилон – представитель класса эпотилонов.

II.2.1. Механизм действия эпотилонов.

По своему происхождению природные эпотилоны A и B относятся к антибиотикам-макролидам и представляют собой новый класс антимикротрубочковых агентов. В отличие от таксанов, эпотилоны блокируют полимеризацию тубулина, что в результате также приводит к стабилизации микротрубочек и остановке митоза с последующим апоптозом и гибелью опухолевой клетки [43]. В доклинических исследованиях препараты нового класса продемонстрировали высокую активность в отношении различных клеточных линий и перевиваемых опухолей [44]. Важнейшей особенностью эпотилонов яв-

Продолжение на стр. 5

Начало на стр. 3 («НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ...»)

ляется их эффективность при наличии нарушений, которые вызывают развитие множественной лекарственной устойчивости, включая резистентность к антрациклинам и таксанам [45].

На сегодняшний день в клинической практике широко применяется только иксабепилон – полусинтетический аналог эпотилона В второго поколения. Несмотря на некоторую общую схожесть механизма действия с таксанами, иксабепилон сохраняет активность против таксан-резистентных опухолей [46, 47], так как взаимодействует с микротрубочками при наличии мутаций β-тубулина или гиперэкспрессии β-тубулина III типа [48, 49]. Кроме того, искабепилон не является субстратом для Р-гликопротеиновой помпы и сохраняет эффективность при гиперэкспрессии Р-гликопротеина, а также высокой экспрессии MDR1 и MRP1 мРНК [48, 49].

II.2.2. Клинические исследования иксабепилона при антрациклин- и/или таксан-резистентном мРМЖ (II фаза).

При прогрессировании РМЖ после применения антрациклинов эффективность монотерапии иксабепилоном составила 57%, контроль роста опухоли (объективный ответ + стабилизация) достиг 83%, медиана времени до прогрессирования – 5,5 мес. [50]. В другой подгруппе больных антрациклин-резистентным мРМЖ (а 17% пациенток адъювантно получали еще и таксаны) частота объективного ответа на иксабепилон достигла 41,5%; медиана длительности ответа составила 8,2 мес., медиана ОВ – 22 мес. [51]. У больных с местнораспространенным или метастатическим таксан-резистентным РМЖ эффективность иксабепилона колебалась от 12 до 22% (включая 3% полных регрессий), контроль роста опухоли достигал 53-58%, медиана ОВ – 7,9 мес. [52, 53]. Необходимо отметить, что контингент больных в этих программах был достаточно тяжелым: большинство (84-85%) имели висцеральные метастазы, до 77% - поражение 2 и более органов, до 86% ранее получили 2 и более режима ХТ, в одном из исследований у 73% пациенток прогрессирование было зарегистрировано в течение 1 мес. от последнего введения таксана.

Основными видами токсичности были периферическая нейропатия и нейтропения, частота нейтропении 3-4 степени составила 54-58%, однако фебрильная нейтропения или инфекционные осложнения регистрировалась редко [50, 51, 52, 53]. Периферическая нейропатия является кумулятивным и дозолимитирующим нежелательным явлением, при введении препарата 1 раз в 3 нед. она регистрировалась, в основном, после 4-го курса и носила обратимый характер. Частота сенсорной нейропатии 3 степени в приведенных выше исследованиях колебалась от 0 до 20%, моторной нейропатии – от 0 до 4-5%.

II.2.3. Комбинация иксабепилона и капецитабина в терапии РМЖ, резистентного к антрациклинам и таксанам.

Монотерапия капецитабином является вариантом выбора для мРМЖ, предлеченного антрациклинами и таксанами, однако в ряде клинических ситуаций (при быстром прогрессировании, симптомном течении заболевания, наличии массивных висцеральных метастазов) комбинированные режимы имеют определенные преимущества. Поэтому в нескольких исследованиях II-III фазы оценили эффективность и переносимость комбинации капецитабина с иксабепилоном при антрациклин-таксан-резистентном мРМЖ.

Основой для создания этой комбинации послужили экспериментальные данные о том, что препараты, стабилизирующие микротрубочки (в том числе иксабепилон), повышают экспрессию тимидинфосфорилазы, что приводит к синергизму с капецитабином [54, 55]. Эти сведения были подтверждены в процессе проведения I фазы клинических испытаний [56]. Во второй фазе комбинация искабепилона с капецитабином продемонстрировала обнадеживающую эффективность при мРМЖ после таксанов и антрациклинов с частотой объективного ответа 30% и контролем роста опухоли 62% [57].

На последнем этапе в двух больших рандомизированных исследованиях III фазы (основное – CA163-046 и подтверждающее – CA163-048) сравнили комбинацию иксабепилона с капецитабином и капецитабин в монорежиме у больных мРМЖ с прогрессированием после антрациклинов и таксанов. Оба исследования имели одинаковый дизайн, больные комбинированной группы получали иксабепилон по 40 мг/м2 в/в в течение 3 ч в первый день + капецитабин по 2000 мг/м2/сут. с 1 по 14 дни каждые 3 нед., в контрольной группе назначали капецитабин в большей дозе (по 2500 мг/м2/сут с 1 по 14 дни каждые 3 нед.).

В основном исследовании CA163-046 (n=752) использованы жесткие критерии установления химиорезистентности, первичная конечная точка – выживаемость без прогрессирования болезни [58]. Главной целью подтверждающего исследования CA163-048 (n=1221) была ОВ [59]. В обеих программах сравниваемые группы были абсолютно сбалансированными по основным характеристикам, включая возраст, общее состояние, предшествующее лечение, а также вид резистентности (первичная или приобретенная) и рецепторный статус опухоли.

В первом исследовании (CA163-046), по данным независимой радиологической оценки, у больных антрациклин-таксан-резистентным мРМЖ медиана ВБП при применении иксабепилона с капецитабином составила 5,8 мес. и была на 40% больше, чем при назначении одного капецитабина – 4,2 мес. (HR=0,75; 95% ДИ 0,64-0,88; p=0,0003) [58]. Подгрупповой анализ показал, что преимущества в ВБП регистрировались в различных популяциях независимо от возраста, длительности заболевания, наличия висцеральных метастазов, количества пораженных органов и биологических характеристик опухоли: иксабепилон обеспечивал увеличение ВБП у больных с положительными гормональными рецепторами, HER-2+ статусом, а также трижды-негативным мРМЖ [58]. Частота объективного ответа в комбинированной группе была 2,5 раза выше (35% vs 14%, отношение шансов 3,2; p<0,0001), медиана ОВ при применении иксабепилона увеличилась на 1,8 мес. (12,9 мес. vs 11,1 мес.; HR=0,90; 95% ДИ 0,77-1,05; p=0,1936) [58].

Основными нежелательными явлениями 3-4 степени для комбинированной терапии по сравнению с капецитабином в монорежиме были: нейтропения (68% vs 11%), периферическая полинейропатия (21% vs 0% соответственно) и усталость (9% vs 3%). В подавляющем большинстве случаев нейротоксичность проявлялась сенсорными нарушениями, однако у 5% пациентов отмечалась периферическая моторная нейропатия. Сенсорная нейропатия носила кумулятивный характер и была обратимой, однако при > 2 степени требовала редукции дозы или пропуска очередного введения.

Во втором исследовании (CA163-048) были получены сходные данные [59], подтвердившие преимущества комбинации перед монотерапией в отношении выживаемости без прогрессирования (медианы ВБП 6,2 мес. vs 4,1 мес., HR=0,79; 95% ДИ 0,69-0,90; p=0,0005) и частоты объективного ответа (43,5% vs 28,8%). Отмечена тенденция к увеличению продолжительности жизни (медианы ОВ 16,4 мес. vs 15,6 мес.; HR=0,90; 95% ДИ 0,78-1,03; p=0,1162).

Таким образом, оба исследования показали, что включение иксабепилона достоверно увеличивает выживаемость без прогрессирования болезни и частоту объективного ответа по сравнению с монотерапией капецитабином. В комбинированной группе также отмечалась тенденция к улучшению общей выживаемости.

По результатам двух исследований III фазы комбинация иксабепилона с капецитабином была одобрена для лечения РМЖ, прогрессирующего после применения таксанов и антрациклинов.

Позднее эти данные были включены в объединенный анализ, представленный Jassem J et al. [60]. По результатам лечения 1273 пациенток комбинация иксабепилона с капецитабином, по сравнению с капецитабином в монорежиме, достоверно увеличивала ВБП (медианы 5,6 мес. vs 4,2 мес.; HR=0.80, 95% ДИ 0.73-0.88, p<0.0001) и частоту объективного ответа (для комбинации – 42%, включая 3% полных регрессий, для одного капецитабина – 25%, включая 2% полных регрессий). Отмечена тенденция к увеличению ОВ (p=0,0861). Данные по токсичности соответствовали предыдущим публикациям.

Кроме того, в этой же работе оценили результаты лечения в прогностически неблагоприятной подгруппе с ранним (до 12 мес.) прогрессированием РМЖ после окончания неоадъювантной или адъювантной химиотерапии (n=239) [60]. Включение иксабепилона позволило в 2 раза продлить медиану ВБП (5,6 мес. vs 2,8 мес., HR=0.58, 95% ДИ 0.45-0.76, p<0.0001), частоту объективного ответа (46% vs 24%) и на 2,6 мес. увеличить продолжительность жизни (медиана ОВ 15,1 мес. vs 12,5 мес., HR=0.84, 95% ДИ 0,65-1,10; p=0.2081).

Таким образом, объединенный анализ подтвердил целесообразность применения комбинации иксабепилона с капецитабином при прогрессировании РМЖ после антрациклинов и таксанов.

Известно, что назначение комбинированного режима у интенсивно-предлеченных больных сопряжено с высоким риском гематологической токсичности. Так, в одном из исследований комбинацию гемцитабина с цисплатином при антрациклин-таксан-резистентном РМЖ применили в исходно сниженных дозах [61]. Тем не менее, дальнейшая редукция доз потребовалась в 70% случаев.

С учетом выраженной токсичности стандартных доз препаратов и комбинированных режимов у интенсивно-предлеченных пациенток, Valero с соавт. [62] оценили влияние редукции дозы иксабепилона на клинические исходы. Из 1973 больных, включенных в два исследования III фазы, 566 получили 4 и более курса ХТ комбинацией иксабепилона с капецитабином и имели измеряемые очаги. В подгруппе с ранней (в течение первых 4 курсов) редукцией дозы иксабепилона отмечены такие же показатели эффективности лечения, как и в подгруппе больных, у которых доза не снижалась или снижалась позднее. Частота объективного ответа у больных с ранней редукцией и без нее составила соответственно 62.6% (95% ДИ 55.8%-69.0%) и 55.3% (95% ДИ 49.9%-60.6%), медиана ВБП – 7.2 мес. (95% ДИ 6.6-8.0) и 7.0 мес. (95% ДИ 6.5-7.5; HR=0.98; 95% ДИ 0.83-1.17).

Проведенное исследование показало, что иксабепилон обладает гибким режимом дозирования при использовании его в комбинации с капецитабином, а ранняя редукция дозы иксабепилона не снижает эффективность лечения.

II.2.4. Иксабепилон в терапии мРМЖ после таксанов, антрациклинов и капецитабина.

Терапевтические опции для больных мРМЖ с прогрессированием после антрациклинов, таксанов и капецитабина до последнего времени практически отсутствовали, однако с появлением искабепилона ситуация коренным образом изменилась. Эффективность монотерапии иксабепилоном в такой интенсивно-предлеченной популяции оценили в исследовании II фазы (n=126). Все пациентки полностью отвечали критериям таксан- и капецитабин-резистентности, 38% были антрациклин-резистентными, остальные набрали предельно допустимую дозу; 48% больных ранее получили 3 и более линии ХТ [63].

По данным независимой радиологической оценки, при антрациклин-таксан-капецитабин-резистентном мРМЖ монотерапия иксабепилоном обеспечила 61,5% контроля роста опухоли, включая 11,5% ЧР и 50% стабилизаций. В 14,3% случаев стабилизации продолжались более 6 мес.

По данным исследователей, эффективность иксабепилона среди всех 126 больных, получивших лечение по протоколу, достигла 18% частичных регрессий, однако некоторые из них не были подтверждены независимым радиологом (в том числе, по техническим причинам). Из 13 больных с подтвержденными ЧР 9 ранее не ответили на капецитабин, который применялся либо в монотерапии, либо в комбинации с доцетакселом; 12 пациенток с объективным ответом на иксабепилон ранее получали таксаны по поводу метастатического РМЖ, у 9 ответа на таксаны не зарегистрировано. Таким образом, эффективность иксабепилона не зависела от ответа на предшествующие цитостатики. Медиана ОВ составила 8,6 мес.

Нежелательные явления 3-4 степени включали периферическую сенсорную нейропатию (14%), утомляемость/астению (13%), миалгии (8%) и стоматиты/мукозиты (6%). Явления полинейропатии были обратимыми и разрешались, в среднем, через 5,4 нед.

Т.о., иксабепилон продемонстрировал высокие результаты у больных с антрациклин-таксан-капецитабин-резистентным РМЖ и был рекомендован для применения у данной категории пациенток. Эффективность иксабепилона не зависела от ответа на предшествующие цитостатики.

В завершение нашего обзора необходимо отметить, что лекарственная резистентность (первичная или приобретенная) является основной причиной неудач лечения рака молочной железы. С учетом этого факта появление нового активного цитостатика с уникальным механизмом действия расширяет наши возможности и позволяет обеспечить длительный контроль заболевания, увеличив шансы пациенток на продление жизни.

Иксабепилон является представителем нового класса противоопухолевых агентов – эпотилонов. Эти препараты эффективны, в том числе, при развитии множественной лекарственной устойчивости [63, 65], что подтверждено многочисленными данными клинических исследований.

У больных с антрациклин-таксан-резистентным мРМЖ добавление иксабепилона к капецитабину достоверно увеличивает частоту объективного ответа и выживаемость без прогрессирования болезни по сравнению с монотерапией капецитабином. Так как переносимость ХТ у интенсивно-предлеченных пациенток, как правило, ухудшается, а комбинации обладают несколько большей токсичностью по сравнению с монорежимами, заслуживает особого внимания тот факт, что редукция дозы иксабепилона не снижает эффективность проводимого комбинированного лечения.

Монотерапия иксабепилоном является вариантом выбора при прогрессировании РМЖ после антрациклинов, таксанов и капецитабина.

Выигрыш от иксабепилона регистрируется в различных подгруппах, включая и трижды-негативную форму заболевания.

На территории Российской Федерации препарат зарегистрирован в октябре 2011 и стал практически доступен с июля 2012 года.

Литература:

1. Saad E, Katz A, Machado K and Buyse M. Post-Progression Survival (PPS) and Overall Survival (OS) According to Treatment Type in Contemporary Phase III Trials in Advanced Breast Cancer (ABC). // SABCS 2009, Abstr 5116.

2. Gennari A, Conte PF, Rosso R et al. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period. A retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. Cancer 2005, 104 (8): 1742-1750.

3. Dawood SS et al. Is the proportion of patients with synchronous stage IV breast cancer surviving > 2 years increasing over time? ASCO 2013, abstr. 524; JCO 2013, V31 (15S): part I, p 12s.

4. Dawood S, Broglio K, Gonzalez-Angulo AM, et al: Trends in survival over the past two decades among white and black patients with newly diagnosed stage IV breast cancer. // J Clin Oncol 2008, 26: 4891-4898.

5. American Cancer Society Web site Cancer Facts & Figures 2011 http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveilance/documents/document/acspc-029771.pdf

6. Karamouzis MV, Ioannidis G, Rigatos G. Quality of life in metastatic breast cancer patients under chemotherapy or supportive care: a single-institution comparative study. Eur.J.Cancer Care 2007, 16 (5): 433-8.

7. NCCN Guidelines Version 3.2013, Invasive

ENDORSED BY ESGO
European Society of Gynaecological Oncology

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

RUSSCO

16 ноября
2013
Москва

Совместная сессия
в рамках
Российского
онкологического
конгресса 2013

РАК ШЕЙКИ МАТКИ: ФОКУС НА ЛЕЧЕНИЕ

Научный комитет: David Cibula (Прага)
Е.Н. Имянитов (Санкт-Петергбург)
Vesna Kesic (Белград)
Nick Reed (Глазго)
С.В. Хохлова (Москва)

www.rosoncoweb.ru

Breast Cancer BINV-20. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
8. Pivot X, Asmar L, Buzdar AU et al. A unified definition of clinical anthracycline resistance breast cancer. Br J Cancer 2000; 82: 529–34.
9. Jordan MA, Wilson F. Microtubules as a target for a anticancer drugs. Nat. Rev. Cancer 2004, 4: 253-265.
10. Giaccone G, Pinedo HM: Drug resistance. Oncologist 1996, 1: 82-87.
11. Giai M, Biglia N, Sismondi P. Chemoresistance in breast tumors. Eur J Gynaecol Oncol, 1991; 12: 359-73.
12. Sparreboom A, Danesi R, Ando Y et al. Pharmacogenomics of ABC transporters and its role in cancer chemotherapy. Drug Resist Updat, 2003; 6: 71–84.
13. Dumontet C, Sikic BI. Mechanisms of action of and resistance to antitubulin agents: microtubule dynamics, drug transport, and cell death. J Clin Oncol, 1999; 17: 1061–70.
14. Trock BJ, Leonessa F, Clarke R. Multidrug resistance in breast cancer: a meta-analysis of MDR1/gp170 expression and its possible functional significance. J Natl Cancer Inst, 1997; 89: 917–31.
15. Mechetner E, Kyshtoobayeva A, Zonis S, et al. Levels of multidrug resistance (MDR1) P-glycoprotein expression by human breast cancer correlate with in vitro resistance to taxol and doxorubicin. Clin Cancer Res, 1998; 4: 389–98.
16. Valkov NI, Sullivan DM: Drug resistance to DNA topoisomerase I and II inhibitors in human leukemia, lymphoma, and multiple myeloma. Semin Hematol, 1997, 34: 48-62.
17. Lage H, Dietel M: Involvement of the DNA mismatch repair system in antineoplastic drug resistance. J Cancer Res Clin Oncol, 1999, 125: 156-165.
18. Fedier A, Schwarz VA, Walt H et al. Resistance to topoisomerase poisons due to loss of DNA mismatch repair. Int J Cancer 2001, 93: 571-576.
19. O'Donovan N, Crown J, Stunell H et al. Caspase 3 in breast cancer. Clin Cancer Res 2003, 9: 738-742.
20. Aas T, Børresen AL, Geisler S, et al. Specific P53 mutations are associated with de novo resistance to doxorubicin in breast cancer patients. Nat Med 1996, 2: 811-814.
21. Paradiso A, Mangia A, Chiriatti A, et al. Biomarkers predictive for clinical efficacy of taxol-based chemotherapy in advanced breast cancer. Ann Oncol, 2005; 16 (Suppl. 4): iv14–19.
22. Martello LA, Verdier-Pinard P, Shen HJ, et al., Elevated levels of microtubule destabilizing factors in a Taxol-resistant/dependent A549 cell line with an β-tubulin mutation. Cancer Res, 2003; 63: 1207-13.
23. Kamath K, Wilson L, Cabral F, et al. Beta III-tubulin induces paclitaxel resistance in association with reduced effects on microtubule dynamic instability. J Biol Chem, 2005; 280: 12902-7.
24. Kavallaris M, Burkhart CA, Horwitz SB, Antisense oligonucleotides to class III beta-tubulin sensitize drug-resistant cells to Taxol. Br J Cancer, 1999; 80: 1020-25.
25. Fossati R, Confalonieri C, Torri V, et al: Cytotoxic and hormonal treatment of metastatic breast cancer: A systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. // J Clin Oncol 1998, 16:3439-3460.
26. O'Shaughnessy J, David Miles, Svetislava Vukelja et. al. Superior Survival With Capecitabine Plus Docetaxel Combination Therapy in Anthracycline-Pretreated Patients With Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results. // JCO 2002, 15: 2812–2823.
27. Albain KS, Nag S, Calderillo-Ruiz G, et al: Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs. paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): First report of overall survival (abstract 510). Proc. ASCO 2004, 23: 5 (abstract 510).
28. Martin M. Ruiz A, Munos M et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. // Lancet oncol. 2007, 8(3): 187-9.
29. Park IH, Ro J, Lee KS, et al. Phase II study of gemcitabine in combination with vinorelbine versus gemcitabine followed by vinorelbine for metastatic breast cancer et al. // Invest. New Drugs 2010, V 28, Issue 5, 659-669.
30. Kim MK, Kim S-B, Ahn JH et al. Gemcitabine Single or Combination Chemotherapy in Post Anthracycline and Taxane Salvage Treatment of Metastatic Breast Cancer: Retrospective Analysis of 124 Patients. // Cancer Res. Treat., 2008; 40 (2): 81-6.
31. Nelli F, Moscetti L, Natoli G, et al. Gemcitabine and carboplatin for pretreated metastatic breast cancer: the predictive value of immunohistochemically defined subtypes. // Int J Clin Oncol; 2013;18 (2): 343-9.
32. Cardoso F., Bedard Ph. L., Winer E. P. et al. International Guidelines for Management of Metastatic Breast Cancer: Combination vs Sequential Single-Agent Chemotherapy. // J Natl Cancer Inst 2009; 101: 1174–1181.
33. Fumoleau P, Largillier R, Trillet-Lenoir V, et al. Capecitabine (Xeloda) in patients with advanced breast cancer (ABC), previously treated with anthracyclines and taxanes: results of a large phase II study [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol. 2002; 21. Abstract 247.
34. Maung K, O'Shaughnessy JA, Sledge GW. Capecitabine/Bevacizumab Compared to Capecitabine Alone in Pretreated Metastatic Breast Cancer: Results of a Phase III Study). Clin Breast Cancer 2003; 3: 375-377.
35. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1999, 17: 485-493.
36. Blum JL, Dieras V, Lo Russo PM, et al. Multicenter, phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. Cancer 2001, 92: 1759-1768.
37. Reichardt P, Von Minckwitz G, Thuss-Patience PC, et al. Multicenter phase II study of oral capecitabine (Xeloda®) in patients with metastatic breast cancer relapsing after treatment with a taxanecontaining therapy. Ann Oncol 2003, 14: 1227-1233.
38. Wist EA, Sommer HH, Ostenbad B, et al. Oral capecitabine in anthracycline- and taxane-pretreated advanced/metastatic breast cancer. Acta Oncol 2004, 43: 186-189.
39. Silvestris N et al. Role of gemcitabine in metastatic breast cancer patients: a short review.Breast 2008;17(3): 220-226.
40. Zelek L, Barthier S, Riofrio M, et al. Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma. Cancer 2001; 92(9): 2267-2272.
41. Seidman AD, Brufsky A, Ansari RH et al. Phase III trial of gemcitabine plus docetaxel (GD) compared to capecitabine plus docetaxel (CD) with planned crossover to the alternate single agent in metastatic breast cancer (MBC). J Clin Oncol 27:15s, 2009 (suppl; abstr 1000).
42. Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V et al. Survival benefit with capecitabine/docetaxel versus docetaxel alone: Analysis of therapy in a randomized phase III trial. Clin Breast Cancer 2004; 5 (4): 273-8.
43. Lee FY, Borzilleri R, Fairchild CR, et al. BMS-247550: a novel epothilone analog with a mode of action similar to paclitaxel but possessing superior antitumor efficacy. Clin Cancer Res 2001; 7: 1429-37.
44. Goodin S, Kane MP, Rubin EH. Epothilones: mechanism of action and biologic activity. J Clin Oncol 2004; 22: 2015-25.
45. Lee JJ, Swain SM. Development of novel chemotherapeutic agents to evade the mechanisms of multidrug resistance (MDR). // Semin Oncol 2005; 32: S22-6.
46. Fojo AT, Menefee M. Microtubule targeting agents: basic mechanisms of multidrug resistance (MDR). Semin Oncol 2005; 32: S3 - 8.
47. Orr GA, Verdier-Pinard P, McDaid H, Horwitz SB. Mechanisms of Taxol resistance related to microtubules. // Oncogene 2003; 22: 7280-95.
48. Kowalski RJ, Giannakakou P, Hamel E. Activities of the microtubule-stabilizing agents epothilones A and B with purified tubulin and in cells resistant to paclitaxel (TaxolR).// J Biol Chem1997; 272: 2534-41.
49. McDaid HM, ManiS, Shen HJ et al.Validation of the pharmacodynamics of BMS-247550, an analogue of epothilone B, during a phase I clinical study. // Clin Cancer Res 2002;8: 2035-43.
50. Denduluri N, LowJA, Lee JJ, et al. Phase II trial of ixabepilone, an epothilone B analog, in patients with metastatic breast cancer previously untreated with taxanes. // J Clin Oncol 2007; 25: 3421-7.
51. Roche H,Yelle L, Cognetti F, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline chemotherapy. // J Clin Oncol 2007; 25: 3415-20.
52. Low JA,Wedam SB, Lee JJ, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in metastatic and locally advanced breast cancer. // J Clin Oncol 2005; 23: 2726-34.
53. Thomas E,TabarneroJ, FornierM, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone b analog, in patients with taxane-resistant metastatic breast cancer. // J Clin Oncol 2007; 25: 3399-406.
54. Puglisi F, Andreetta C,Valent F, et al. Anthracyclines and taxanes induce the upregulation of thymidine phosphorylase in breast cancer cells. // Anticancer Drugs 2007; 18: 883-8.
55. Lee FY, Camuso A, Castenada S, et al. Preclinical efficacy evaluation of ixabepilone (BMS-247550) in combination with cetuximab or capecitabine in human colon and lung carcinoma xenografts. // Proc Am Soc Clin Oncol 2006; 24: Abstr12017.
56. Thomas E, Bunnell CA,Vahdat LT, et al. A phase I study of BMS-247550 in combination with capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with a taxane and an anthracycline. // Breast Cancer ResTreat Suppl 2003: Abstr 350.
57. Bunnel C, Vahdat L, Schwatzberg L, et al. Phase I/II study of ixabepilone plus capecitabine in anthracycline-pretreated/resistant and taxane-resistant metastatic breast cancer. // Clin Breast Cancer 2008, 8: 234-241.
58. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. // J Clin Oncol 2007; 25: 5210-7.
59. Hortobagyi GN, Perez E, Vdoljak E et al. Analysis of overall survival among patienys with metastatic breast cancer receiving either ixabepilone plus capecitabine or capecitabine alone and review of results from two randomized phase III trials. // ASCO Breast 2008, - Abstr. 186.
60. Jassem J, Fein L, Karwal M et al. Ixabepilon plus capecitabine in advanced breast cancer patients with early relapse after adjuvant anthracyclines and taxanes: a pooled subset analysis of two phase III stadies. // The Breast 2012, 21: 89-94.
61. Sanchez-Escribano Morcuende R, Ales-Martinez JE, Aramburo Gonzalez PM. Low dose gemcitabine plus cisplatin in a weekly-based regimen as salvage therapy for relapsed breast cancer after taxane-anthracycline-containing regimens. Clin Transl Oncol. 2007; 9: 459–464.
62. Valero V, Vrdoljak E, Xu B et al. Maintenance of clinical efficacy after dose reduction of ixabepilone plus capecitabine in patients withanthracycline- and taxane-resistant metastatic breast cancer: a retrospective analysis of pooled data from 2 phase III randomized clinical trials. Clin Breast Cancer. 2012; 12 (4): 240-6.
63. Perez EA, Lerzo G, Pivot X, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. // J Clin Oncol 2007, 25: 3407-3414.
64. Lee JJ, Swain SM. The Epothilones: Translating from the Laboratory to the Clinic. // Clin Cancer Res 2008; 14(6): 1618-1624.
65. Rivera and Gomez. Chemotherapy resistance in metastatic breast cancer: the evolving role of ixabepilone. // Breast Cancer Research 2010, 12(Suppl 2): 52.

КОНГРЕСС ECCO17-ESMO38-ESTRO32 В АМСТЕРДАМЕ

27 сентября – 1 октября 2013 в Амстердаме состоится крупнейший европейский конгресс, организуемый ECCO, ESMO, ESTRO с участием более 10 профессиональных сообществ. Программа конгресса включает научные сессии и симпозиумы, семинары для пациентов, обучающие курсы для молодых онкологов, круглые столы с представителями Европарламента, представление в рамках выставки главных европейских профессиональных организаций.

По приглашению исполнительного директора ECCO г-на Michel Ballieu в этом году в выставке примет участие российское Общество онкологов-химиотерапевтов.

Приглашаем вас посетить стенд RUSSCO № 1102.



RUSSCO

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

22-24 January 2014, Moscow

RUSSCO conference

BREAST CANCER

with Professor Martine Piccart participation as Co-Chair and speaker

Registration and Abstract submission www.rosoncoweb.ru
01.10.2013-05.01.2014

RUSSCO

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

с участием профессора Martine Piccart в качестве лектора и сопредседателя

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

RUSSCO

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

22-24 студзеня 2014, Масква

Канферэнцыя Таварыства
анколагаў-хіміётэрапеўтаў

РАК МАЛОЧНАЙ ЗАЛОЗЫ

з удзелам прафесара Martine Piccart як сустаршэні і лектара

Рэгістрацыя і падача тэзісаў www.rosoncoweb.ru
01.10.2013-05.01.2014

RUSSCO

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

22-24 қаңтардың 2014, Мәскеу

RUSSCO КОНФЕРЕНЦИЯ

СҮТ БЕЗІНІҢ ОБЫРЫ

мен қатысу профессордың Martine Piccart

Тіркелу және тұжырымдарды қарастыруға қалдыру www.rosoncoweb.ru
01.10.2013-05.01.2014

ASCO 2013: РАК ЯИЧНИКОВ ОБЗОР ВАЖНЕЙШИХ СОБЫТИЙ



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

Пристально всмотревшись в программу конгресса ASCO 2013, с радостью замечаешь, что научный интерес к гинекологии, а именно к раку яичников не угасает. Ежедневно проходили мероприятия, высокая посещаемость которых позволяет предположить заинтересованность исследователей и клиницистов к этой проблеме. Ожидалось обсуждение результатов крупных исследований, которые могут повлиять на тактику лечения этой категории больных. Кратко попытаюсь освятить значимые, на мой взгляд, работы.

Коллеги из Великобритании доложили результаты исследования CHORUS, в котором оценивалась эффективность предоперационной химиотерапии [1]. В исследование было включено 552 пациентки. Дизайн полностью повторяет дизайн другого спорного европейского исследования EORTC, опубликованного в 2010 году [2]. Пациентки III-IV стадиями рака яичников были рандомизированы на две группы: 1) Первичная циторедуктивная операция на первом этапе с последующей химиотерапией первой линии; 2) Предоперационная химиотерапия (3 курса) с промежуточной циторедуктивной операцией, в дальнейшем больные получали оставшиеся запланированные 3 курса химиотерапии. В исследовании CHORUS анализ non-inferiority продемонстрировал одинаковые результаты: медиана выживаемости без прогрессирования составила 10,3 и 11,7 мес.; медиана продолжительности жизни – 22,8 в группе первичной циторедукции и 24,5 мес. в группе предоперационной химиотерапии. Авторы сделали вывод, что теперь в арсенале хирургов гинекологов есть еще одно исследование, подтверждающее гипотезу, что у больных распространенным раком яичников нет принципиального значения, когда проводить хирургический этап лечения. Исследование CHORUS, к сожалению, имеет те же недостатки, отмеченные в исследовании EORTC, которые могли негативно отразиться на результатах работы. Об этом уже много говорилось в различных публикациях, поэтому кратко повторюсь. Во-первых, до сих пор отсутствуют четко сформулированные показания к проведению предоперационной химиотерапии. Очевидно, что данная опция показана больным с IIIC-IV стадиями болезни и выраженным распространением опухолевого процесса. Однако выяснилось, что для каждой клиники эти критерии очень разнятся. Число оптимальных первичных циторедуктивных вмешательств в исследовании CHORUS составило: с отсутствием макроскопических признаков болезни всего 16%, а при наличии очагов до 1 см - 25% (итого в сумме этот показатель не превышает 31%). Например, в американском госпитале Memorial-Sloan Kettering выполняют до 80% оптимальных первичных циторедукций до 1 см у больных IIIC-IV стадиями, т.е. у пациенток с теми же характеристиками, что и в исследовании EORTC, и CHORUS [3]. Таким образом, квалификационные навыки хирургов играют важнейшую роль в определении тактики и прогноза течения болезни.

Во-вторых, первичную оптимальную циторедуктивную операцию невозможно поставить в один ряд с таковой при промежуточном оперативном вмешательстве. О незначительной роли промежуточной циторедукции свидетельствует также тот факт, что увеличение оптимальных циторедуктивных вмешательств практически в 2 раза (75% в исследовании CHORUS) в группе предоперационной химиотерапии никак не отразилось на продолжительности жизни больных.

В-третьих, результаты исследования CHORUS оказались негативными, и еще хуже, чем в исследовании EORTC. Напомню, что медиана продолжительности жизни составила всего 24 мес. Тогда как этот показатель у аналогичной категории больных составляет как минимум 36 мес. и даже выше по данным разных авторов [5]. А медиана продолжительности жизни при неоптимальных первичных циторедукциях как раз равняется 30 -34 мес., что соответствует данным полученным в исследовании EORTC, и даже не может сравниваться с результатами CHORUS. [5].

Любопытны данные, полученные авторами из Канады и опубликованные в виде постера [6]. В исследование включались больные III-IV стадиями рака яичников (N=342). Авторы провели сравнительный анализ отдаленных результатов лечения в зависимости от агрессивности и времени выполнения хирургического этапа лечения. В данной работе продемонстрировано, что объем первичной циторедукции оказывает влияние на отдаленные результаты лечения:

1) при очагах более 1 см и менее 1 см медиана продолжительности жизни составила 33 и 55 мес., соответственно;

2) при отсутствии макроскопической остаточной опухоли медиана до сих пор не достигнута.

Тогда как при анализе группы больных после промежуточной циторедуктивной операции не было получено различий в зависимости от объема хирургического лечения: при остаточных очагах более или менее 1 см медиана продолжительности жизни в обеих подгруппах составила 30 мес., а при микроскопических остаточных изменениях болезни - 39 мес. Авторы сделали заключение, что агрессивная тактика при первичной циторедуктивной операции (при размерах остаточной опухоли до 1 см или ее отсутствии) статистически значимо увеличивает медиану продолжительности жизни больных по сравнению с теми пациентками, кому на первом этапе проводилась предоперационная химиотерапия. Безусловно, можно говорить о некоторой необъективности оценки, поскольку данный анализ является ретроспективным, и в группе промежуточной циторедукции оказались больные с неблагоприятным прогнозом. Но, несмотря на это, прослеживается аналогия с проведенными ранее рандомизированными исследованиями. Отказываясь от выполнения циторедуктивной операции на первом этапе и выполняя больной промежуточную циторедукцию, мы переводим пациентку непосредственно в группу плохого прогноза вне зависимости от объема операции. Во всех трех исследованиях увеличение числа оптимальных промежуточных циторедуктивных вмешательств почти в два раза ни как не сказалось на отдаленных результатах лечения и составило 24-30 мес.. И если посмотреть на результаты исследования канадских коллег, выполнение неоптимальной (более 1 см) первичной циторедукции составляет все те же 33 мес. А если еще раз вспомнить исследования CHORUS и EORTC (медиана продолжительности жизни - 24 и 30 мес.), где большинству больных в группе первичного хирургического лечения была выполнена неоптимальная операция, становится очевидным, почему в этих исследованиях получены одинаковые результаты как в группе первичной, так и в группе промежуточной циторедукции. Взглянув на данные американских авторов, стоящих на позиции агрессивной хирургической тактики, где большинству больных III-IV стадиями (70-80% случаев) выполняется оптимальная циторедукция, четко отмечается увеличение медианы продолжительности жизни до 49 мес. [3].

Учитывая все за и против, нельзя безоговорочно следовать результатам этих двух рандомизированных исследований, поскольку неоднородность данных в группах сравнения, сложившаяся по разным причинам, могла значительно исказить результаты исследования. Предсказать объем хирургического вмешательства и техническую возможность выполнения оптимальной циторедукции на сегодняшний день затруднительно. Необходимо определить четкие критерии, используемые во всем мире, а не для каждой клиники в частности, зависящие от опыта оперирующего в ней хирурга.

В рамках первой линии химиотерапии ожидались результаты европейского исследования MITO-7 [6]. Напомню, что в 2009 году были опубликованы данные японских авторов (JGOG 3016), где продемонстрированы вдохновляющие результаты: при использовании дозоинтенсивного режима химиотерапии (паклитаксел 80 мг/м2 еженедельно и карбоплатин AUC 6 один раз в три недели) по сравнению со стандартным медиана времени до прогрессирования увеличивалась на 10 мес. (28,0 и 17,2 мес.), медиана продолжительности жизни не достигнута на момент публикации [7]. Учитывая расовые различия, в настоящий момент проводится множество проверочных исследований во всем мире, MITO-7 является одним из таких. Исследователи решили еженедельно вводить не только паклитаксел в дозе 60 мг/м2, но и карбоплатин AUC2 еженедельно (18 введений). Еженедельный режим химиотерапии не продемонстрировал ожидаемого преимущества как по выживаемости без прогрессирования, так и по продолжительности жизни (предварительные результаты): медиана выживаемости без прогрессирования в исследуемой группе и группе контроля составила 18,8 и 16,5 мес. соответственно (p=0,18); медиана продолжительности жизни в исследуемой группе не достигнута и в группе контроля составляет 47,9 мес., (p=0,24)) (рис.1).

Однако анализ качества жизни показал, что пациентки переносили лучше дозоинтенсивный режим химиотерапии в сравнении со стандартными трехнедельными введениями цитостатиков. При оценке токсичности было отмечено, что частота гематологической токсичности 3-4 степени встречалась реже у больных, получавших исследуемый режим химиотерапии в сравнении со стандартным (нейтропения 3-4 ст. – 50 и 39%; тромбоцитопения - 7 и 1%, соответственно). Анализ негематологической токсичности показал, что применение дозоинтенсивного режима позволяет снизить частоту алопеции в 2 раза (28% и 58%), а также явления периферической полинейропатии (6% и 16%) и тошноты (14% и 26%). Таким образом, режим лечения с еженедельными введениями карбоплатина и паклитаксела не показал ожидаемого увеличения медианы времени до прогрессирования, однако позволяет больным легче переносить химиотерапию. Авторы пришли к заключению, что учитывая полученные данные, еженедельный режим химиотерапии может быть включен в стандарт лечения первой линии.

Сложно определить, в чем причина различий результатов евро-

Продолжение на стр. 10

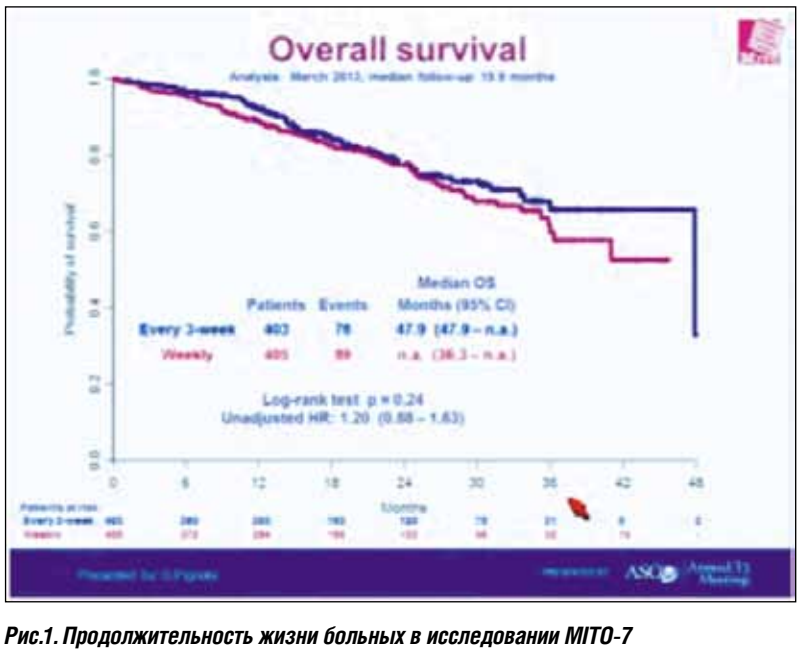


Рис.1. Продолжительность жизни больных в исследовании MITO-7

Начало на стр. 9 («ASCO 2013: РАК ЯИЧНИКОВ ОБЗОР ВАЖНЕЙШИХ СОБЫТИЙ ...»)

пейского и японского исследования. Возможно у азиатской расы другая биология опухоли и чувствительность к цитостатикам. Также стоит отметить, что в исследовании JGOG 3016 в исследуемом режиме доза паклитаксела была выше, чем в контрольной группе (240 мг/м2 и 180 мг/м2 соответственно), а в исследовании MITO-7 доза паклитаксела в обеих группах равнозначна (180 мг/м2 и 175 мг/м2). Мы ожидаем результаты других уже начавшихся исследований по изучению дозоинтенсивных режимов химиотерапии для того, чтобы сделать окончательные выводы.

В исследовании OV16 в очередной раз оценивалась другая теория, заключающаяся в последовательном использовании трех цитостатиков в первой линии химиотерапии [8]. В работу было включено 819 пациенток. После рандомизации в исследуемой группе больным проводилось 4 курса по схеме топотекан 0,75 мг/м2 1-5 дни и цисплатин 50 мг/м2 в 1-й день и далее еще 4 курса - паклитаксел 175 мг/м2 и карбоплатин AUC5. В контрольной группе пациенты получали 8 курсов - паклитаксел 175 мг/м2 и карбоплатин AUC5. Результаты показали, что такое последовательное назначение цитостатических агентов не приводило к увеличению ни времени до прогрессирования, ни продолжительности жизни больных: медиана выживаемости без прогрессирования составила 14,6 и 16,2 мес. (p=0,83), медиана продолжительности жизни - 44,2 и 44,8 мес. (p=0,54). Полученные данные не имеют расхождения с исследованием GOG 182, где использовался похожий режим химиотерапии первой линии, а также трехкомпонентные схемы с другими цитостатиками, где не было получено преимуществ в отдаленных результатах, однако увеличивалась выраженность токсических реакций [9].

Активно изучаются таргетные агенты в качестве поддерживающего лечения после первой линии химиотерапии. На ASCO 2013 года были представлены результаты исследования по изучению поддерживающего лечения пазопанибом [10]. Пазопаниб является мультитаргетным ингибитором тирозинкиназ, а именно рецептора эндотелиального фактора роста (VEGRF1,2,3), рецептора фактора роста тромбоцитов (PDGFR), рецептора C-Kit. В исследование III фазы AGO-OVAR 16 было включено 940 больных распространенным раком яичников, получивших не менее пяти курсов химиотерапии препаратами таксанового ряда и платины, без явных признаков прогрессирования заболевания после окончания терапии (отсутствие признаков болезни, частичная ремиссия или стабилизация). После рандомизации пациенты получали либо пазопаниб в дозе 800 мг в сутки в течение 24 мес., либо плацебо. Предварительные данные отдаленных результатов демонстрируют преимущество у больных, получавших поддерживающую терапию пазопанибом, в сравнении с группой плацебо: медиана выживаемости без прогрессирования составила 17,9 и 12,3 мес. соответственно (p=0,0021) (рис.2).

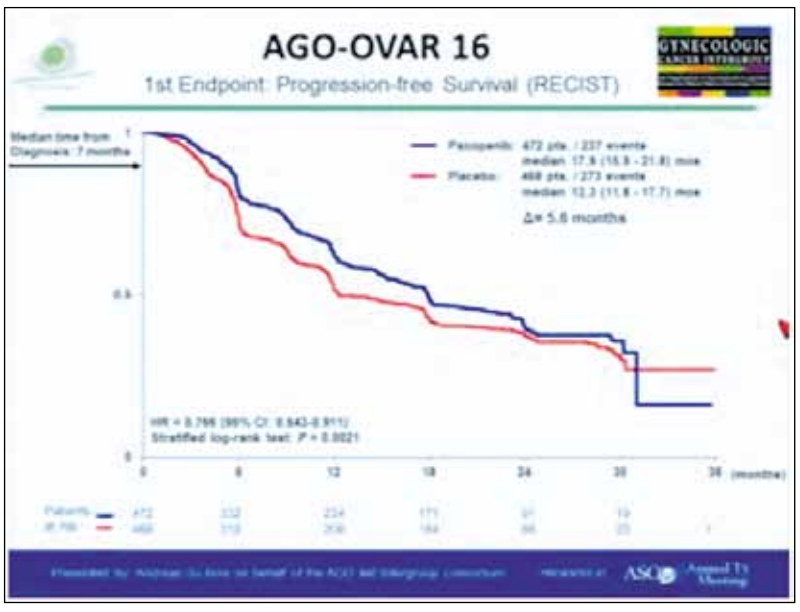


Рис.2. Первичная конечная точка - выживаемость без прогрессирования в исследовании AGO-OVAR 16

Первый предварительный анализ продолжительности жизни не показал преимуществ в выживаемости больных, получавших пазопаниб в поддерживающем лечении в сравнении с плацебо (медианы пока не достигнуты). Докладчик профессор du Bois отметил, что многие больные из контрольной группы получали пазопаниб в последующих линиях терапии. Авторы сделали вывод, что данное исследование является первым, где поддерживающая терапия таргетным агентом после первой линии лечения позволяет увеличить время до прогрессирования и соответственно интервал между первой и последующей линиями химиотерапии. Анализ токсичности показал, что больше чем в половине случаев (58%) доза исследуемого препарата была редуцирована. Из токсичности 3-4 ст. стоит отметить увеличение в группе пазопаниба частоты артериальной гипертензии (31% vs 6%), печеночной токсичности (9% vs 1%), нейтропении (10% vs 2%), диареи (8% vs 1%).

Возникает вопрос, действительно ли пазопаниб позволяет добиться полученного преимущества? Не могло ли оказать влияние на медиану продолжительности жизни тот факт, что в группу пазопаниба было включено больше больных, получивших внутрибрюшинную химиотерапию или дозоинтенсивные режимы лечения. Ведь в исследовании участвовали пациентки, получавшие первую линию химиотерапию, включающую не только стандартные внутривенные схемы лечения, но и дозоинтенсивные режимы и внутрибрюшинную химиотерапию. К сожалению, о распределении больных в контрольной и исследуемой группах в зависимости от режима химиотерапии ничего не было сказано.

В настоящий момент известны результаты двух исследований III фазы по поддерживающей терапии с включением бевацизумаба во время первой линии лечения и в последующем в течение одного года. Это исследования GOG 218 и ICON7 [11, 12]. Полученное преимущество от использования бевацизумаба или пазопаниба только в поддерживающей терапии оказалось одинаковым и составляет от 5,4 мес. до 6 мес. (табл. 1). Сравнительная оценка токсичности от этих двух препаратов демонстрирует более частое развитие гастро-интестинальных осложнений (перфорация) при назначении бевацизумаба, тогда как другие виды токсичности (артериальная гипертензия, диарея, гепатотоксичность и нейтропения) чаще наблюдаются после назначения пазопаниба. Оба препарата относятся к дорогостоящим лекарственным средствам, стоимость лечения в нашей стране одного пациента пазопанибом два года или бевацизумабом во время химиотерапии первой линии и далее в течение одного года в настоящее время приблизительно одинаковое и составляет 2,4 млн. до 2,9 млн. руб. Поэтому выбор препарата для поддерживающей терапии в настоящий момент будет зависеть от клинициста, его предпочтений и возможностей лечебного учреждения.

В заключение отметим, что преимущество от пазопаниба было получено для общей популяции больных, но, безусловно, необходимо продолжить поиск категории пациенток, которые получат наибольший выигрыш от использования ингибиторов тирозинкиназ. Достаточно высокая частота токсичности не позволяющая провести большинству больных лечение в полных дозах требует последующей корректировки. Терапия пазопанибом станет альтернативным режимом в качестве поддерживающего лечения.

Последние годы большое внимание уделяется изучению PARP-ингибиторов у больных раком яичников. Механизм действия этих препаратов направлен на подавление эксцизионной репарации одноцепочечной ДНК. В нормальной клетке при повреждении ДНК могут использоваться альтернативные пути восстановления, и чаще всего это оказывается гомологичная рекомбинация. У больных с мутацией в генах BRCA1/2 репарация за счет гомологичной рекомбинации оказывается неполноценной. При использовании ингибиторов PARP у этой категории больных происходит блокирование обеих путей восстановления ДНК, что приводит клетку к последующей гибели в связи с отсутствием репарационного потенциала. Истинная мутация в генах BRCA 1/2 при раке яичников встречается в 10-15% случаях. В 50% случаев нарушение механизмов гомологичной рекомбинации может быть вызвано другими причинами: соматические приобретенные мутации в генах BRCA 1/2; эпигенетическая инактивация BRCA1; а также BRCA 1/2 независимые дефекты в механизме гомологичной рекомбинации [13]. В нескольких проведенных ранее работах I/II фаз была продемонстрирована эффективность PARP-ингибитора олапариба у больных раком яичников с высокой степенью злокачественности и мутацией в генах BRCA1/2.

В 2012 году было опубликовано исследование II фазы по поддерживающей терапии олапарибом. В работу было включено 265 пациенток с платиночувствительным рецидивом серозного рака яичников и высокой степенью злокачественности [14]. После завершения платиносодержащей линии химиотерапии и регистрации эффекта на лечение больные были разделены на две группы: в одной (136/265) пациентки после окончания лечения получали поддерживающую терапию олапарибом в дозе 400 мг дважды в день внутрь до прогрессирования, во второй группе (129/265) - плацебо. В исследование включались больные вне зависимости от наличия мутации в генах BRCA 1/2. Медиана выживаемости без прогрессирования у больных в исследуемой группе составила 8,4 мес. в сравнении с контрольной - 4,8 мес. (CI 0,25-0,49; p<0,001). BRCA статус был известен в 36,6% случаев (97/265). Предварительный анализ продолжительности жизни больных показал, что при наличии герминальной мутации BRCA 1/2 пациенты могут иметь преимущество при поддерживающей терапии олапарибом по сравнению с плацебо. На ASCO 2013 был доложен ретроспективный анализ отдаленных результатов больных с мутацией в генах BRCA 1/2, выполненный на основании этого исследования по поддерживающей терапии олапарибом [15]. BRCA-статус был определен у 95,8% пациенток (254/265), в 11 случаях из 265 данные отсутствовали. Из этих 254 случаев мутация в генах BRCA 1/2 на основе опухолевых образцов и образцов крови была обнаружена у 136 из 265 пациенток (51,3%), тогда как дикий тип BRCA 1/2 определялся в 44,5% случаев (118/265). У больных с мутацией в генах BRCA 1/2 медиана выживаемости без прогрессирования статистически значимо оказалась выше в группе, получавших олапариб, по сравнению с подгруппой плацебо: 11,2 и 4,3 мес. соответственно (p<0,00001, HR=0,18). А у больных с диким типом BRCA 1/2 результаты оказались сопоставимы: медиана выживаемости без прогрессирования 5,6 мес. для олапариба и 5,5 мес. для плацебо (p=0,007). Напомним, что промежуточный анализ продолжительности жизни для всей популяции не выявил преимущества поддерживающей терапии олапарибом по сравнению с группой плацебо: 29,8 мес. и 27,7 мес. соответственно (p=0,438). Анализ продолжительности жизни для больных с мутацией в генах BRCA 1/2 показал незначительное преимущество олапариба, но полученные данные статистически не значимы: 34,9 мес. и 31,9 мес. соответственно, p=0,208. Можно пред-

Таблица 1. Сравнение поддерживающих режимов с использованием бевацизумаба и пазопаниба при раке яичников

Исследование	GOG 218 Бевацизумаб	ICON7 Бевацизумаб	AGO-OVAR16 Пазопаниб
Длительность поддерживающей терапии, мес.	15	12	24
Результаты (PFS* Δ мес.)	6,2	5,4 (группа высокого риска)	5,6
OS	Не значимо	7,8 (группа высокого риска)	Не значимо (предварительные результаты)
Желудочно-кишечные перфорации**	0,2%	1,3%	0
Артериальная гипертензия	17%	18%	31%
Диарея	Нет данных	0	8%
Гепатотоксичность	Нет данных	0	9%
Нейтропения	0	0	10%

****PFS- выживаемость без прогрессирования, OS – продолжительность жизни, RR – объективный ответ, ** - токсичность ≥3 ст.***

положить, что на эти результаты повлиял тот факт, что почти четверть больных – 22,6 % (14/62) - в группе плацебо в последующем получали олапариб. Авторы оценили еще одну конечную точку – время от рандомизации до начала следующей линии химиотерапии (PFS2). У больных с мутацией в генах BRCA 1/2, получавших олапариб, статистически значимо увеличивалось время до начала химиотерапии (PFS2) на 8,5 мес.: 23,8 мес. и 15,3 мес. соответственно (p<0,0003) (рис. 3).

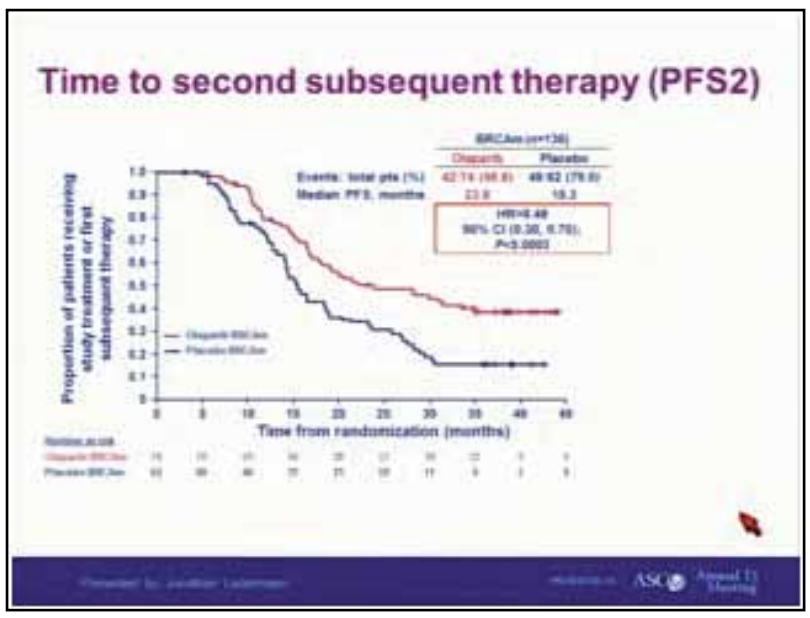


Рис.3. Время от рандомизации до начала следующей линии химиотерапии (PFS2)

В группе больных без мутации в генах BRCA 1/2 отмечается похожая тенденция, однако разница между подгруппами не такая разительная: для олапариба – 17,1 мес., для плацебо – 14,7 мес. (p=0,032). Доктор Ледерман на вопрос об отсутствии преимуществ в медиане продолжительности жизни, отметил, что для больных с рецидивами рака яичников трудно продемонстрировать эффективность той или иной терапии на таком показателе как продолжительность жизни. Поэтому он считает, что время до следующей линии химиотерапии (PFS2) может быть в каком-то смысле суррогатным показателем оценки продолжительности жизни, и это имеет важное значение, поскольку позволяет показать непосредственную клиническую пользу от исследуемого препарата. Таким образом, для PARP-ингибиторов определена категория больных с мутацией в генах BRCA 1/2, которые будут иметь наибольшую эффективность от их применения. На основании полученных данных в этом году компания производитель инициируют исследования III фазы по изучению олапариба, что позволит сделать в будущем окончательные выводы.

Не секрет, что в последнее время активно изучается молекулярно-генетические характеристики у различных видов солидных опухолей, и рак яичников не стал исключением. Выделение молекулярных подтипов рака яичников и их характерных особенностей позволит в будущем разработать тактику лечения для каждого конкретного случая. Поэтому на ASCO 2013 одна из интереснейших сессий была посвящена как раз этому вопросу. В настоящий момент в мировой литературе опубликовано несколько работ по этой теме, основанных на большом числе наблюдений. Еще в 2008 году Tothill R. с соавторами опубликовали исследование, где выделили 6 молекулярных подтипов рака яичников [16]. Прицельный анализ этих подтипов показал, что подтип С3 и С6 обладают общим генетическим профилем, а именно обе группы характеризуются низкой активностью маркеров пролиферации (MKI67, TOP2A, CCNB1, CDC2, KIF11), что находит отражение в низких значениях пролиферативного индекса. Потому эти подвиды отнесли к так называемым опухолям с низким пролиферативным потенциалом, назвав подтип С3 – серозный рак с низкой степенью злокачественности, а С6 – эндометриоидный вариант также с низкой степенью злокачественности.

Рак яичников с высокой степенью злокачественности встречается в большинстве случаев (60-80%), в связи с чем ученые сконцентрировались на изучении оставшихся четырех низкодифференцированных подтипах (С1, С2, С4, С5) [17]. В трех работах, опубликованных на баз данных TCGA (The Cancer Genome Atlas), данных Австралии AOCS (Australian Ovarian Cancer Study) и данных клиники Mayo на большом числе наблюдений были выделены четыре молекулярно-генетических подтипа, получивших названия: С1- дифференцированный, С2- иммуноподобный, С4 – мезенхимальный и С5 – пролиферативный. В докладе Konecny G. показал результаты крупного исследования Mayo/UCLA Study на основе анализа 1850 генов [18]. Продолжительность жизни больных в этом исследовании в зависимости от молекулярного подтипа продемонстрирована на рис.1, что не противоречит данным Verhaak R., опубликованным в 2013 году на основе классификации TCGA [19]. Самым неблагоприятным подтипом оказался мезенхимальный, где единичные больные переживают 60 мес., а при иммуноподобном типе медиана продолжительности жизни составляет около 50 мес. Анализ экспрессии генов при этих видах рака яичников показал, что разнообразные группы генов активируются при различных молекулярных подтипах, что определяет во многом прогноз течения болезни (рис.4). Любопытно заметить, что при мезенхимальном и иммуноподобном вариантах выявляется транскрипция схожих генов. Но объединение их в один подвид не представляется возможным в связи с тем, что экспрессия генов, отличающих эти два подвида друг от друга, кардинально влияет на течение заболевания (рис.5).

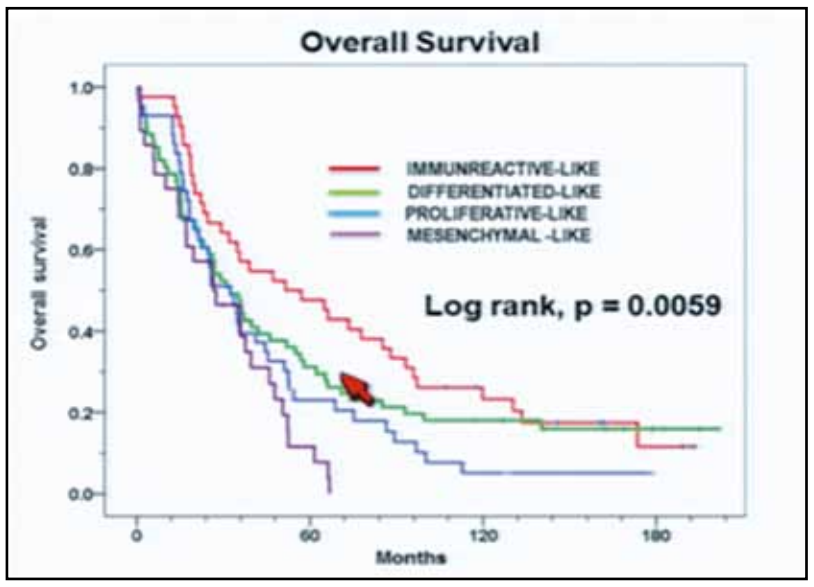


Рис.4. Продолжительность жизни больных в зависимости от молекулярного подтипа рака яичников

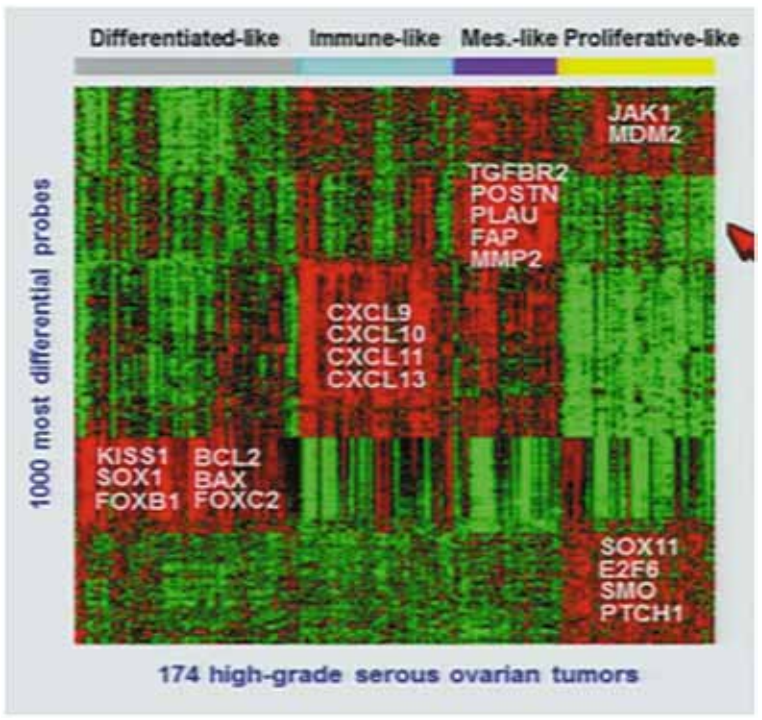


Рис.5. Генетическая карта молекулярных подтипов рака яичников

В дальнейшем исследователи провели отбор генов для определения так называемых репортерных генов, на основании чего выделили три подтипа: стромальный, гормональный и другие типы. Экспрессия генов стромального подтипа регулирует TGFBI (TGFB, POSTN, FAP), продукты этих генов играют роль в клеточно-коллагеновом взаимодействии, феномене эпителиально-мезенхимального перехода [20], адгезии и миграции эпителиальных клеток. При гормональном подтипе определяется активность гормональных сигнальных путей (ESR1, AR). К другим подтипам относятся гены регуляторы, которые не определялись при стромальном или гормональном видах. Как и предполагалось, при стромальном или мезенхимальном подтипе продолжительность жизни больных оказалась статистически значимо ниже, чем при гормональном и других подтипах. Таким образом, можно выделить пять прогностических маркеров: TGFB, POSTN, FAP – для мезенхимального генетического подтипа; и ESR1, AR для гормонального. При сравнении этих типов с данными TCGA авторы отметили, что дифференцированный подтип имеет сходство с гормональным вариантом, иммуноподобный и мезенхимальный - со стромальным вариантом и пролиферативный обладает схожими свойствами с другими подтипами соответственно.

Далее авторы выделили набор генов, которые участвуют в иммунном ответе, процессах ангиогенеза, клеточной пролиферации или гомологичной репараций ДНК. Анализ экспрессии этих генов проводился на группе Mayo. Транскрипция генов, отвечающих за иммунный ответ, характерна для иммунноподобного подтипа. Активация ангиогенеза в большей степени преобладает при мезенхимальном варианте. Экспрессия генов, отвечающих за клеточную пролиферацию, соответствуют пролиферативному подтипу. А гены, регулирующие гомологичную репарацию ДНК, активны при дифференцированном молекулярном подтипе.

Суммируя вышесказанное, следует отметить, что выделение молекулярно-генетической классификации становится важным звеном в понимании механизма канцерогенеза и опухолевой прогрессии у больных раком яичников. Накопленные данные позволяют выделить прогностические группы, что имеет большое значение для клиницистов. Понимание молекулярно-генетических механизмов и выявление мишеней для воздействия все чаще необходимо в рутинной клинической практике для персонализированного подбора терапии и определения эффективности лечения.

Литература:

11. Kehoe S, Hock JM, Nankivell M et al. Chemotherapy or upfront surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer. J. Clin. Oncol 2013; 31: (suppl; abstr 5500).

2. Vergote I, Trope CG, Amant F et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer . N. Engl. J. Med. 2010; 2: 943-53.

3. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanouc O et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. Gynecol. Oncol. 2009; 114: 26–31.

4. Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). Cancer 2009; 115: 1234-44.

5. Segev Y, Rosen B, Murphy J et al. Does aggressive primary debulking surgery influence survival in ovarian cancer? J Clin Oncol 2013 31: (suppl; abstr 5561).

6. Pignata S, Scambia G, Lauria R. A randomized multicenter phase III study comparing weekly versus every 3 week carboplatin plus paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer: multicentre Italian trial on ovarian cancer (MITO-7) – European Network of Gynecological Oncological Trial Group (ENGOT-ov-10) – Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) trial. J Clin Oncol 2013; 31: (suppl; abstr LBA 5501).

7. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2009; 374: 1331–38.

8. Cervantes A, Hoskins PJ, Vergote I et al. Final results of OV16, a phase III randomized study of sequential cisplatin-topotecan and carboplatin-paclitaxel (CP) vs CP in first-line chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer. J Clin Oncol 2013; 31: (suppl; abstr 5502).

9. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a phase III trial of the Gynecologic Cancer InterGroup. J Clin Oncol. 2009; 27:1419-1425.

10. Du Bois A, Floquet a, Kim AW et al. Randomized, double-blind, phase III trial of pazopanib vs placebo in women who have not progressed after first line chemotherapy for advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: results of an international intergroup trial (AGO-OVAR16). J Clin Oncol 2013; 31: (suppl; abstr LBA 5503).

11. Burger RA, Brady MF, Bookman MA et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med 2011; 365: 2473-83.

12. Perren TJ, Swart AN, Pfisterer J et al. A phase 3 trial of bavacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med 2011; 365: 2484-96.

13. Press JZ, De Luca A, Boyd N et al. Ovarian carcinomas with genetic and epigenetic BRCA 1 loss have distinct molecular abnormalities. BMC Cancer 2008; 8:17.

14. Lederman J, Harter P, Gourley C et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N. Engl. J. Med. 2012; 366: 1382-1392.

15.Lederman JA, Harter P, Gourley C et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation. J Clin Oncol2013; 31: (suppl; abstr 5505).

16. Tothill RW, Tinker AV, George J et al. Novel Molecular Subtypes of Serous and Endometrioid Ovarian Cancer Linked to Clinical Outcome. Clin Cancer Res 2008;14:5198-5208.

17. Cannistra SA. Cancer of ovarian. N Engl J Med. 2004; 351 (24): 2519-2529.

18. Konecny GE, Wang C, Winterhoff B et al. Prognostic relevance of gene signatures in high-grade serous ovarian carcinoma. J Clin Oncol 2013; 31:(suppl; abstr 5510).

19. Verhaak RG, Tamayo P, Yang JY et al. Prognostically relevant gene signatures of high-grade serous ovarian carcinoma. J Clin Invest. 2013; 2;123(1):517-25.

20. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. J. Clin. Invest. 2009; 119:1420–1428.

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ
ОТЕЧЕСТВЕННАЯ ШКОЛА ОНКОЛОГОВ

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ – 2013

РОСТОВ-НА-ДОНУ
17 АПРЕЛЯ

УЛЬЯНОВСК
25 МАЯ

ЕКАТЕРИНБУРГ
25 ОКТЯБРЯ



Официальный сайт мероприятия www.rosoncoweb.ru

RUSSCO
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Отечественная
Школа
Онкологов

РЕКОМЕНДАЦИИ ASCO: ИХ РАЗРАБОТКА ТОЖЕ НАУКА?



Л.Ю. Владимирова
Ростовский
научно-исследовательский
онкологический институт
МЗ России, Ростов-на-Дону

Американское Общество Клинической Онкологии (ASCO) является медицинским профессиональным обществом онкологов, основной идеей которого является борьба с раком при помощи научных исследований, образования, профилактики и путем оказания высококачественной помощи больным. ASCO было основано в 1964 г. 7 врачами, членами Американской Ассоциации по Исследованию Рака (AACR), которые признали необходимость создания отдельного общества, занимающегося вопросами, связанными исключительно с клинической онкологией. Уже на первом съезде Общества, который состоялся 5 ноября 1964 года в Чикаго с участием 51 врача, один из основателей Общества Др. Арнольд Гудсмит определил, что одной из приоритетных целей ASCO является «обеспечение врачей должной профессиональной образовательной поддержкой и возможностью улучшить ведение ими больных со злокачественными опухолями». А спустя год отмечал, что «Общество Клинической Онкологии… имеет потенциал стать средством распростра-нения и повышения медицинских знаний и внести значительный вклад в улучшение диагностики, лечения, здоровья, увеличение продолжительности жизни сотен и тысяч граждан со злокачественными заболеваниями и способствовать профилактики у многих других» [1].

Попытки создать основанные на доказательствах рекомендации нача-лись в 1970 годы. Это были Канадская оперативная группа по периодиче-скому исследованию здоровья(Canadian Task Force on the Periodic Health Examination) и Американская оперативная группа по профилактике (The US Preventive Services Task Force). Благодаря труду врачей общей практики и экспертам по методологии эти оперативные группы установили высокий стандарт. Однако, за короткое время количество групп, создающих рекомендации значительно возросло и сотни организаций стали создавать тысячи рекомендаций. Во многом процесс их создания был низкокачественный, а некоторые из профессиональных организаций не воздерживались от экономических стимулов при их разработке [2,3].

В настоящее время правительство США имеет серьезный контроль над расходами на здравоохранение, а общество нуждается в практических стандартах, которые честно и доказательно отражают то, что и у каких больных работает. Рекомендации по клинической практике являются важными не только потому, что они влияют на результаты лечения каждого из пациентов, но и потому что они значительно определяют помощь больным в целом: от стандартов практики, показателей качества до покрытия их страховыми расходами [2].

Американское общество клинической онкологии (ASCO) занимается разработкой рекомендаций для клинической практики, основанной на доказательной медицине, с 1994 года [4]. Рекомендации ASCO являются одной из наиболее востребованных продукций общества наряду с Ежегодным конгрессом и Журналом Клинической Онкологии (JCO).

Создание рекомендаций ASCO традиционно происходит очень формализованным путем с использованием доказательной базы по вопросу в какой-то области, выбранному членами ASCO. Поводом обычно служат клинические вопросы с противоречивыми данными, которые, несмотря на имеющиеся научные доказательства, представляют различные клинические подходы. В случае обнаружения такого вопроса начинается формализованный процесс по разработке рекомендаций (рис.1) [5].

При наличии доказательной базы этот процесс включает определение круга клинических вопросов, создание протокола, тщательный обзор доказательств и назначение соответствующих экспертов для рассмотрения вопроса и анализа доказательной базы и разработки рекомендаций [5,6].

Важность методологической составляющей с использованием обшир-ных (а не узких) пересмотров в ходе разработки рекомендаций была освещена в ряде работ, вышедших недавно из Института Медицины с названием «Поиск того, что работает в здравоохранении» и «Рекомендации по клинической практике, которым мы можем доверять »(7,8,9). Поводом к этому послужила высказанная в 2008 году Институтом Медицины озабоченность о возросшем количестве рекомендаций и неоднозначной методологии. В результате по поручению Конгресса США Институт Медицины провел два исследования по изучению процесса разработки рекомендаций. Одно исследование предложило стандарты по использованию систематических пересмотров доказательной базы, лежащие в основе создания рекомендаций [8].

Второй доклад под названием « Рекомендации по клинической практике, которым мы можем доверять» определил стандарты по основному процессу создания рекомендаций для практики: сбор количества доказательств, подсчет вреда и пользы, и разработка рекомендаций, которые точно отражают баланс между вредом и пользой [7].

При инициации процесса пересмотра рекомендаций исходно выявляется и улаживается потенциальный конфликт интересов сопредседателей и членов комиссии. Далее члены комиссий встречаются, анализируют доказательства и начинают на их основе разрабатывать рекомендации. После одобрения комиссией их передают на обсуждение Комитету по рекомендациям для клинической практики и избранным внешним экспертам, а затем - для экспертной оценки в журнал JCO [5].

Несмотря на то, что рекомендации являются важной продукцией Общества, их разработка и распространение являются обязанностью Программы Качества, что происходит независимо от ASCO. Аналогично, обзор и публикация рекомендаций ASCO журналом JCO происходят с полной редакционной независимостью. Окончательный вариант с учетом сделанных исправлений на этих этапах в виде публикаций размещается на сайте ASCO и публикуется в журнале JCO, одновременно с отчетом о происходившем в Журнале Практической Онкологии (JOP). С целью большего распространения и использования рекомендаций в последнее время предпринимается ряд мер -в частности, партнерство с Сетью Практического Внедрения Рекомендаций (Practice Guideline Implementation Network, PGIN) и использование ее клинических инструментов и ресурсов, которые способствуют дальнейшему их внедрению [5].

Кроме самих рекомендаций, члены комиссии разрабатывают сопроводительные материалы - иллюстрации, материалы для пациентов, критерии качества, которые направляют в корпорацию Инициатива качественной клинической практики (QOPI®). Аналогичным образом происходит процесс утверждения новых технологических внедрений [5].

Однако, ряд авторов считает, что несмотря на успехи и признанную ценность постоянно растущего портфолио рекомендаций ASCO, на сегодня существует ряд проблем [2,3,5,10].

В частности, имеется явная необходимость более частого их обновления. Кроме того, необходимо сократить время с момента запроса рекомендаций до их создания. Также очевидно, что нужно создать быструю обучающую систему, которая может соединять и обменивать электронные клинические данные с источниками доказательной базы, иметь выход на пациентов, методы и результаты лечения в реальном времени [5].

Прототипом такого подхода является система Cancer LinQ, которая со временем может в корне изменить медицинскую помощь и исследования в области онкологии, став мощным средством связи между клиническими ис-пытаниями и результатами исследований. Всеобъемлющие, надежные и со-временные рекомендации, получаемые в процессе их создания, являются необходимой составляющей для пользования этой системой [2,5].

С целью повышения качества рекомендаций ASCO, поддержания их точности и прозрачности инициированы новые стратегические подходы. Это необходимость систематического обновления пересмотра для всех рекомендаций, который должен проводиться, по крайней мере, ежегодно наряду с промежуточными, если требуется срочное внедрение результатов в практику. Кроме того, было введены вовлечение в процесс разработки других профессиональных орга-

Продолжение на стр. 15

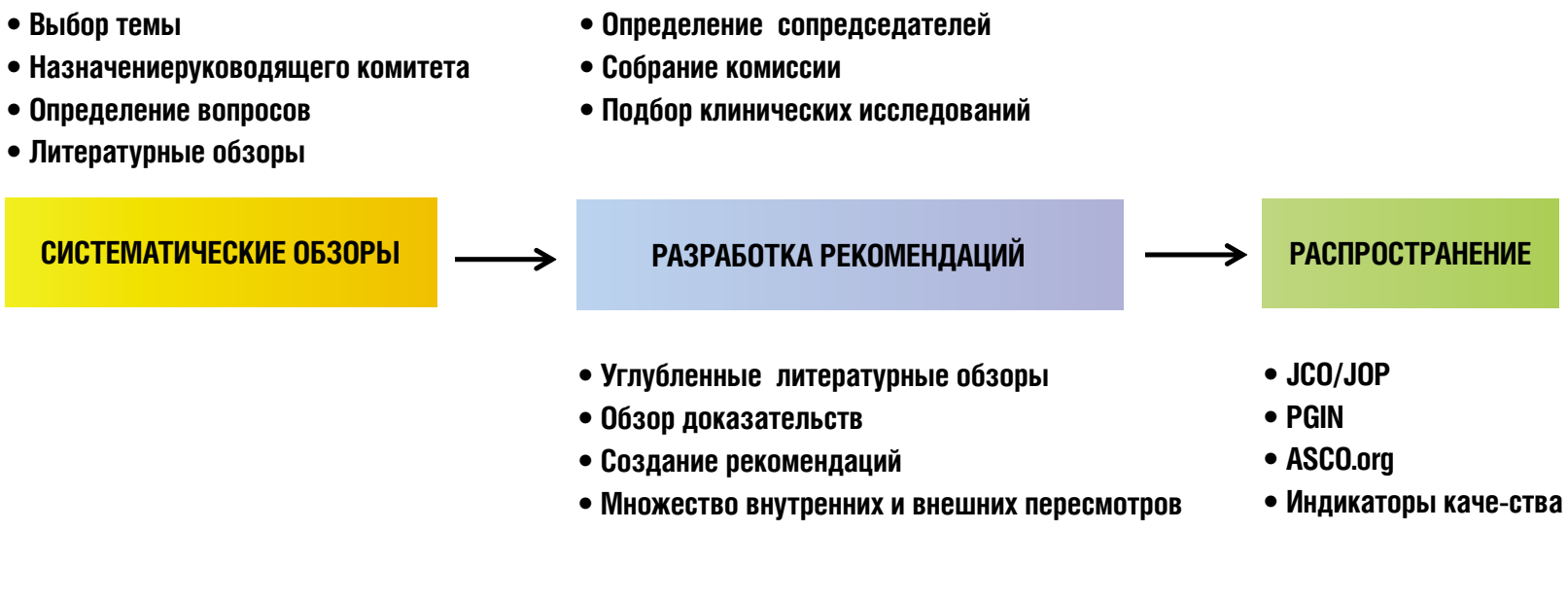


Рис.1. Традиционное создание рекомендации ASCO для клинической практики.

Саркомы

Конкурс молодых ученых

Онкоморфология

Юридические аспекты

ESGO

Симпозиумы по различным локализациям

Сестринская сессия

Онкогематология

Рак прямой кишки

ASCO

Хирургическая сессия

Фармакоэкономика

Отечественные исследования

Радикальная метастазэктомия

ESMO

Лекции

Лучевая терапия

Спорные вопросы лечения
злокачественных новообразований

Инфекции в онкологии

Выставка

Мастер-классы

XVII РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

Учреждение Российской академии медицинских наук
РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ИМЕНИ Н. Н. БЛОХИНА РАМН

RUSSCO
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

12-14 ноября 2013

Москва, Конгресс-центр ЦМТ

Регистрация открыта
до 14 сентября 2013

www.rosoncoweb.ru

низаций, а также и формальный процесс одобрения рекомендаций ими [5]. В настоящее время также пытаются использовать дополнительный подход, называемый адаптацией рекомендаций, при котором определяют одну или несколько из имеющихся и, следуя требованиям качества, необходимого для формального одобрения, сравнивают их путем использования матриксной схемы, из которой комиссия ASCO может выбрать или адаптировать наиболее подходящий вариант [11]. Однако если при этом приемлемый вариант не найден или из существующих рекомендаций нет подходящих, остается необходимость независимой разработки рекомендаций de novo. В случае если рекомендации не существуют или не имеют должного качества, происходит аналогичный процесс выбора из существующих доказательных ресурсов путем систематического пересмотра. В этих ситуациях, систематический пересмотр происходит так же, как разработка рекомендаций.

Наконец, для принятия действенных решений необходимы такие методы, которые интегрируют узкие рекомендации к системам, поддерживающим клинику, например, Cancer LinQ [12].

Интересным является один из ныне широко обсуждаемых подходов - подход формального консенсуса, который был разработан и применяется в тех случаях, где нет ни адекватных рекомендаций, ни систематических пересмотров. Метод консенсуса может быть неформальным или формальным. При необходимости формального варианта каждая фаза (рис.1) консенсуса является высоко-структурным и прозрачным процессом [5,13,14]. Хотя здесь существует такая же необходимость систематических пересмотров и управления любыми конфликтами интереса, есть несколько отличий при разработке рекомендаций путем консенсуса. Это руководящий комитет и отдельная согласительная группа, состоящая не только из членов комиссии, которые заинтересованы в широких доказательствах, как с академической, так и со стороны общественности. После рассмотрения доказательной базы руководящий комитет выдает начальный вариант рекомендаций, которые затем обсуждаются и при необходимости меняются комиссией. Затем получаемые в результате заключения независимо оцениваются членами согласительной группы по 5 балльной шкале Ликерта («полностью согласен»-«полностью не согласен»). Итоговый рейтинг и комментарии от согласительной группы обсуждаются руководящим комитетом и членами комиссии. Предложенные рекомендации вновь рассматриваются, и согласительной группой проводится второй раунд независимой оценки, и так до тех пор, пока не примут рекомендации с максимально высоким уровнем согласия [5,13,14].

Хотя было показано, что подход формального консенсуса при создании практических рекомендаций вполне приемлем, и позволяет рассматривать те клинические вопросы, которые часто не включают в рекомендации, но он может вызвать большие разногласия и часто дает соблазн обойти те вопросы, которые были поставлены перед комиссией. Несмотря на эти недостатки, проведение такого честного и прозрачного процесса обеспечивает пользователя основой, на которой можно принять или отвергнуть рекомендации. Метод формального консенсуса может быть не всегда более эффективным, чем использование систематических пересмотров рекомендаций, принятых на основе на доказательной медицины, но в любом случае при выборе этих методов работа комиссий должна быть честной и прозрачной.

Говоря о перспективах дальнейшего развития, следует помнить, что рекомендации по клинической практике остаются одной из наиболее важных продукций ASCO, которые используют члены Общества и большинство онкологического сообщества для принятия решения клиницистом. Расширение возможностей их распространения и применения, а также определение их качества с помощью подключения к QOPI должны повысить их роль в клинической практике при принятии решений, также как и улучшить качество помощи больным и результаты лечения в онкологии.

Чтобы играть такую жизненно важную роль методы разработки рекомендаций ASCO должны меняться и эффективно работать, одновременно сохраняя свою присущую им доказательность. Достижение оптимального баланса между теорией и практикой наряду с продолжающейся поддержкой разработки рекомендаций для клинической практики потребует дополнительных усилий.

Поднятые в статье вопросы позволяют понять, что в настоящее время происходит разработка научной основы для процесса создания практических рекомендаций. Это крайне важно, как с точки зрения практики, так и с точки зрения результатов лечения больных, поскольку общество обретает доверие к врачу как к профессионалу, который прилагает свои силы для того, чтобы сделать все самое лучшее для своих больных.

Литература

1. Exploring ASCO' S Roots, 2003. www.asco.org/ about asco

2. D.F. Ransohoff, H. C. Sox Guidelines for Guidelines: Measuring Trustworthiness. JClinOncol, 2013 vol. 31 № 20 p 2530-2531

3. Grilli R., Magrini N., Penna A. et al.Practice Guidelines developed by specialty societies. The need for a critical appraisal. Lancet. 2000. 355 p.103-106

4. American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. J ClinOncol. 12:2471-2508, 1994.

5. Lyman G.H., Browman G.P. New ASCO Clinical Practice Guideline Strategies: Reaching Out and Reaching Consensus. ASCO Daily News. Sunday, June 2, 2013. P.26B, 27B, 31B.

6. Somerfield MR, Einhaus K, Hagerty KL, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: opportunities and challenges. J ClinOncol. 26:4022-6, 2008.

7. Graham R, Mancher M, Wolman D et al. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washginton, DC: National Academies Press; 2011.

8. Eden J, Levit L, Berg A, et al. Finding What Works in Health Care: Stan-dards for Systematic Reviews. Washington, DC: National Academies Press; 2011.

9. Ransohoff DF, Pignone M, Sox HC. How to decide whether a clinical practice guideline is trustworthy. JAMA 309:139-140, 2013.

10. Reames B.N., Krell R.W. et al.Critical Evaluation of Oncology Clinical Practice Guidelines. JClinOncol, 2013, vol 31 No 20 p.2563- 2568

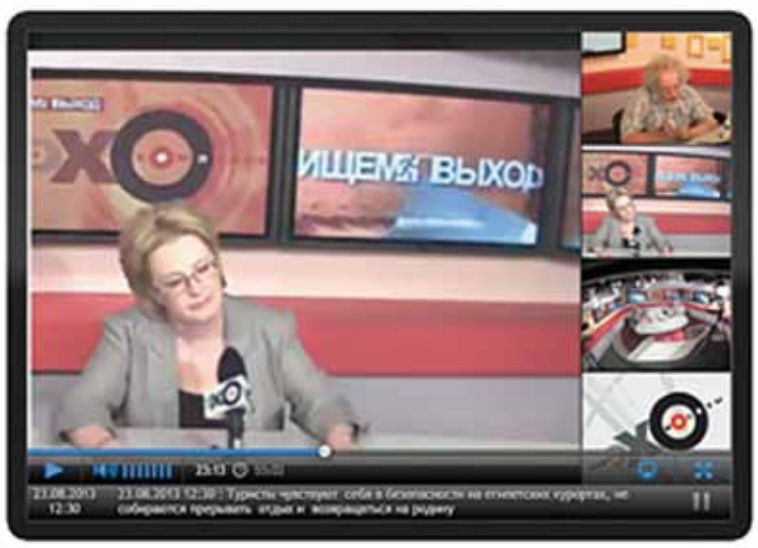
11. Guideline adaptation: an approach to enhance efficacy in guideline devel-opment and improve utilisation. Adapte website. http://www.adapte.org/www. Accessed March 17, 2013.

12. Shiffman RN, Michel G, Rosenfeld RM, et al. Building better guidelines with BRIDGE-Wiz: development and evaluation of a software assistant to promote clarity, transparency, and implementability. J Am Med Inform Assoc. 19:94-101, 2012.

13. Loblaw DA, Prestrud AA, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines: formal systematic review-based consensus methodology. J ClinOncol. 30:3136-3140, 2012.

14. Hsu CC, Sandford B: The Delphi Technique. Making Sense Of Consensus. Practical Assessment, Research & Evaluation 12:1-8, 2007.

ИНТЕРВЬЮ МИНИСТРА ВЕРОНИКИ СКВОРЦОВОЙ В ЭФИРЕ РАДИОСТАНЦИИ «ЭХО МОСКВЫ»



12 августа в интервью радиостанции "Эхо Москвы" Министр Здравоохранения РФ Скворцова Вероника Игоревна рассказала об основных направлениях развития отрасли. В частности, речь шла о разработке национальных стандартов, об образовании молодых специалистов, повышении квалификации практикующих врачей. В.И. Скворцова заявила, что современное последипломное образование должно быть основано на национальных клинических протоколах (клинических рекомендациях). Ими же должны руководствоваться врачи в повседневной практике.

На вопрос ведущего А.А. Венедиктова, что это за протоколы, В.И. Скворцова ответила: «Это алгоритм размышлений врача при постановке диагноза определенного заболевания со всеми идеологическими развилками, когда врач должен, идя по этому алгоритму, определять, что вот если он видит это, дальше он должен обязательно ответить на такие-то вопросы и сделать то-то. А если он видит другое, другое. И вот это дихотомическое деление – оно фактически бесконечное. И таким образом фактически это система образования и система, которая не позволяет врачу допустить ошибки медицинские, врачебные за счет того, что он о чем-то не подумал или чем-то пренебрег. Это обязательный алгоритм его действий.

Так вот под эти алгоритмы в настоящее время, надо сказать, что мы вокруг себя сплотили более, чем 7-тысячное медицинское экспертное сообщество. Мы не только обновили аппарат главных внештатных специалистов Министерства (их 70). Но под каждым специалистом создали экспертную группу соответствующего профиля (это более 100 человек), которая включает в себя 83 главных специалиста из всех регионов страны, всех академиков, членкоров, директоров федеральных учреждений, председателей обществ профильных. То есть это та элита страны, которая совместно проводит мозговой штурм, то есть создает консенсусный интеллектуальный продукт».

Хочется отметить, что Общество онкологов-химиотерапевтов, как ведущая профессиональная организация в области лекарственного лечения в онкологии и имеющая опыт в разработке практических рекомендаций, обращалось в Минздрав РФ с просьбой о включении в состав комиссии по созданию национальных клинических протоколов. Однако из Департамента анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения было получено письмо (08.04.2013), что над стандартами работают профильные комиссии, возглавляемые внештатными специалистами, и только они организуют эту работу.

Также, Вероника Игоревна отметила, что до конца года будут разработаны около 280 протоколов и в ближайшее два года их количество составит - 1350.

Ознакомиться с утвержденными протоколами, а также проектами стандартов можно на официальном сайте Минздрава РФ:

https://www.rosminzdrav.ru/docs/mzsr/standards/projects/

Газета Общества онкологов-химиотерапевтов

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

Издается 2 раза в месяц.
Выпуск 8.2013 – тираж
3000 экз. Заказ 500.

Распространяется
бесплатно.

При перепечатке материалов
необходимо получить
разрешение редакции.