

РМЖ: ВАЖНЫЕ
НАУЧНЫЕ
СООБЩЕНИЯ
2014-2015 гг.
С. 2

РМЖ:
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ
ПАЦИЕНТОВ
С. 5

ИНГИБИТОРЫ
EGFR ТРЕТЬЕГО
ПОКОЛЕНИЯ
С. 11

ВОЗМОЖНОСТИ
ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ
МЕТАСТАЗОВ
В ГОЛОВНОЙ МОЗГ
С. 12

ОБЗОР РОССИЙСКИХ
ИННОВАЦИОННЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ
В ОНКОЛОГИИ
С. 14



R U S S C O

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Официальная газета общества | Выпуск 6 • 2015

20.000 РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ БЫЛА ПРОВЕДЕНА МОЛЕКУЛЯРНО- ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПО ПРОГРАММЕ RUSSCO

На очередном заседании комитета программы Российского общества клинической онкологии «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики онкологических заболеваний в РФ» были подведены итоги работы за 3 года.

Задачей программы является предоставление возможности бесплатного тестирования значимых молекулярно-генетических изменений в опухолевой клетке с целью повышения эффективности таргетной терапии. Сегодня в рамках программы проводится тестирование мутаций EGFR и перестроек ALK при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), а также поиск изменений в гене RAS (KRAS/NRAS) у больных колоректальным раком. Программа имеет практическое значение - на основании полученного результата врач делает вывод о назначении таргетной терапии, эффективность которой значительно повышается. В рамках проекта любой онколог из любого региона России может при наличии показаний и с целью выбора дальнейшей тактики лечения провести

тестирование любому пациенту.

Проект начал реализовываться в 2012 году. За это время в программу были включены 20.058 пациентов из 76 регионов России. 12.448 больных имели рак легкого, 7.610 пациентов - колоректальный рак. В программе принимают участие 1.168 врачей. Сеть лабораторий, в которых выполняется тестирование, была расширена до 15 центров. Во всех лабораториях работают специалисты высокого уровня, прошедшие международную и российскую сертификацию, а также процедуры по контролю качества внутри программы. Это позволяет проводить не только качественную диагностику, но и сократить время тестирования до 7 дней (среднее время тестирования по программе).

С развитием программы совершенствовались методы оценки изменений. Инструментальные методы, используемые для оценки, включают ПЦР, FISH, иммуногистохимию. Для рака легкого теперь стало возможным выполнение тестирования не только при наличии парафи-

новых блоков, но и цитологического материала, например, у пациентов, которым оперативное лечение не проводилось. В настоящее время идет обсуждение возможности тестирования маркеров в плазме крови.

Комитет сделал вывод об эффективной реализации программы молекулярно-генетической диагностики за 3 года, которая, к сожалению, является единственной возможностью оценки практически значимых изменений в опухоли в большинстве регионов РФ. На заседании было принято решение о продолжении и дальнейшем развитии проекта. Хочется надеяться, что в скором времени молекулярно-генетическое тестирование будет включено в стандарты медицинской помощи онкологическим пациентам.

RUSSCO выражает благодарность компаниям, оказавшим финансовую помощь, - АстраЗенека, Пфайзер, Мерк Сероно, Амджен, а также партнеру программы - НП "Здоровое Будущее".

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ, ПРОФ. С.А. ТЮЛЯНДИН ВОШЕЛ В РАБОЧУЮ ГРУППУ МЕЖДУНАРОДНОГО КУРСА ПО КЛИНИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ ASCO



Международный курс по организации клинических исследований в онкологии (ICTW) проводится в различных странах мира Американским обществом клинической онкологии (ASCO) с целью повышения знаний онкологов и стимуляции проведения клинических исследований в онкологии. Планированием, организацией, формированием целей и задач курса, а также оценкой его эффективности занимается специальная Рабочая группа ASCO.

По приглашению ASCO председатель Российского общества клинической онкологии, профес-

сор Тюляндин Сергей Алексеевич стал членом Рабочей группы ICTW, заседание которой состоялось на конгрессе ASCO 2015 в Чикаго.

Курс ICTW-Россия был организован 2 года назад в Санкт-Петербурге. 71% его участников провели или начали собственное клиническое исследование. 43% участников представили промежуточные или окончательные результаты исследования на международных конгрессах, из них 14% - устные доклады, 29% - постерные доклады.

Российское общество клинической онкологии продолжает образовательные мероприятия по клиническим исследованиям. В частности, 24-26 июня 2015 года успешно состоялся практический семинар, проводимый совместно с Биомедицинским кластером фонда "Сколково" и Первым МГМУ им. И.М. Сеченова, на котором участники разработали протоколы своих исследований при помощи менторов - онкологов и статистиков.

В ЧИКАГО СОСТОЯЛСЯ СИМПОЗИУМ RUSSCO «НОВЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ ИММУНО-ОНКОЛОГИИ»

Третий раз в Чикаго в рамках ежегодного конгресса ASCO прошел симпозиум Российского общества клинической онкологии. В этом году темой мероприятия была иммуно-онкология, к которой в последнее время ученые проявляют большой интерес. «Противоопухолевый иммунитет имеет важное значение в развитии злокачественных новообразований. Имунная система состоит из различных компонентов, на которые можно оказывать влияние извне - активировать клетки или подавлять супрессорные механизмы, что, в конечном итоге, приведет к стимуляции противоопухолевого иммунного ответа», - рассказала в своей лекции «Иммуно-онкология: революция в

терапии онкологических заболеваний» д.м.н. Е.В. Артамонова. Также Елена Владимировна предложила использовать русскоязычный термин «Ингибиторы блокаторов иммунного ответа», подразумевая Checkpoints inhibitors.

Профессор Демидов Лев Вадимович показал невероятные результаты, которые удается достичь в терапии меланомы кожи, с использованием моноклональных антител, блокирующих супрессорные рецепторы на лимфоцитах. «Более 50% больных метастатической меланомой отвечают на терапию, и эти ответы длительные. Кроме того, в исследованиях находят антитела, блокирующие лиганды супрессорных рецепторов на клетках

меланомы», - отметил Лев Вадимович. В своем докладе Бредер Валерий Владимирович показал, что сегодня рак легкого также является чувствительной опухолью к терапии на основе моноклональных антител, блокирующих супрессорные механизмы иммунной системы. В США уже одобрен препарат для клинического использования. Несколько антител находятся в последних фазах клинических исследований. Появление препаратов нового класса существенно расширяет наши возможности терапии распространенного рака легкого.

Профессор Jacob Schachter из Израиля поделился большим собственным опытом иммунотерапии злокачественных новообразований и расска-

зал о новых протоколах, в которых является главным исследователем. Эффективность иммунотерапии сейчас изучается в группах пациентов с различными опухолями.

Председатель симпозиума, профессор Тюляндин Сергей Алексеевич отметил, что несколько лет назад трудно было представить результаты, которые сегодня демонстрирует терапия на основе моноклональных антител,

блокирующих PD-1, CTLA-4, PD-L1. «Сегодня отмечается возрождение иммунотерапии. Иммуно-онкология входит в практическую медицину, и практикующие онкологи должны будут вникать в фундаментальные аспекты терапии. Чтобы способствовать этому, RUSSCO расширит образовательную деятельность в направлении иммуно-онкологии», - заключил Сергей Алексеевич.



РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ НАУЧНЫЕ СООБЩЕНИЯ 2014-2015 гг.



М.Б. Стенина,
Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина, Москва

Рак молочной железы (РМЖ) продолжает оставаться одной из наиболее "научно-технологических" нозологических форм. Это объясняется с одной стороны большим количеством больных (29% всех случаев рака и 15% всех смертей от злокачественных новообразований у женщин), а с другой стороны - многообразием лечебных подходов и в первую очередь вариантов лекарственной терапии (1).

С практической точки зрения среди результатов, опубликованных в конце прошлого - начале текущего года, заслуживают внимания данные исследования SOFT, изучавшего роль овариектомии (ОС) как составной части адъювантной гормонотерапии больных в пременопаузе, оперированных по поводу гормонозависимого РМЖ. Напомним читателям, что ранее, на ежегодной конференции ASCO 2014 г. были озвучены данные объединенного анализа результатов исследования SOFT и TEXT, в котором сравнивались два варианта адъювантной гормонотерапии женщин в пременопаузе: "экземестан + ОС" и "тамоксифен + ОС". В общей сложности в анализ были включены 4690 больных. Допускалось проведение адъювантной химиотерапии, а также назначение трастузумаба по показаниям. 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) оказалась выше в группе экземестана (+ ОС) (91.1 против 87.3%; HR 0.72; 95% CI 0.60-0.85; p=0.0002), что фактически еще раз подтверждало более высокую эффективность ингибиторов ароматазы в адъювантной гормонотерапии. Различий в общей выживаемости получено не было, однако, с учетом относительно благоприятного течения гормонозависимого РМЖ эти результаты были признаны предварительными. Полученные данные, однако, не позволяли оценить непосредственный вклад ОС. В связи с этим с большим интересом ожидалось результаты исследования SOFT, в котором, в

отличие от TEXT, имелась группа больных, получавших тамоксифен без ОС. Итоги сравнения с этой группой были доложены на конференции в Сан-Антонио в декабре 2014 г., а также опубликованы в периодической печати (2, 3). В общей сложности в анализ эффективности в исследовании SOFT были включены 3047 больных; 11.5% больных были моложе 35 лет, а 19% больных находились в возрасте 35-39 лет; 34.9% больных имели метастазы в подмышечных лимфоузлах; у 11.6% больных опухоли были HER2-положительными. Основным оцениваемым показателем была БРВ. При медиане времени наблюдения 67 мес. этот показатель существенно не различался и составил 86.6 и 84.7% в подгруппах больных, получавших тамоксифен в сочетании и без ОС соответственно (HR 0.83; 95% CI 0.66-1.04; p=0.10). В то же время при подгрупповом анализе среди больных с HER2-положительными опухолями был обнаружен выигрыш при назначении ОС в дополнение к тамоксифену в сравнении с монотерапией тамоксифеном (HR 0.78; 95% CI 0.62-0.98; p=0.03). Среди пациенток, не получавших химиотерапию (в связи с отсутствием показаний), 95% женщин прожили 5 лет без признаков рецидива. В подгруппе больных с неблагоприятными прогностическими факторами, которым была назначена химиотерапия и у которых функция яичников несмотря на это осталась сохранной, наилучшие показатели 5-летней БРВ были отмечены среди больных, получавших ОС, особенно в подгруппе экземестана: 85.7, 82.5 и 78.0% соответственно. Аналогичная закономерность с более выраженными различиями наблюдалась в подгруппе молодых (<35 лет) пациенток, среди которых 94% получали адъювантную химиотерапию. Показатель 5-летней БРВ у этих больных был минимальным в группе тамоксифена без ОС (67.7%), промежуточным в группе тамоксифена в сочетании с ОС (78.9%) и максимальным в группе экземестана в сочетании с ОС (83.4%). Общая 5-летняя выживаемость не различалась и составила 96.7 и 95.1% в группах тамоксифена в сочетании и без ОС соответственно (HR 0.74; 95% CI 0.51-1.09; p=0.13). Таким образом, ОС улучшала результаты лечения женщин молодого возраста (<35 лет), имеющих факторы повышенного риска рецидива; ингибиторы ароматазы в сочетании с ОС обеспечивали большую 5-летнюю БРВ по сравнению с тамоксифеном (±ОС). Результаты исследований SOFT и TEXT были проанализированы экспертами С.-Галенской конференции по раннему РМЖ, большинство из которых проголосовало за назначение ОС при наличии одного из следующих признаков:

- сохранная функция яичников после адъювантной химиотерапии;
- вовлечение в опухолевый процесс ≥4 подмышечных лимфоузлов;
- III степень злокачественности опухоли;
- высокий риск рецидива по данным мультигенного анализа.

Большинство экспертов высказались также в пользу назначения ингибиторов ароматазы (а не тамоксифена) в том случае, если по совокупности клинических данных принято решение о применении ОС (4).

Еще одно исследование III фазы NRG Oncology/NSABP B-35, посвященное адъювантной гормонотерапии, касалось сравнения эффективности анастрозола и тамоксифена при протоковой карциноме in situ. В исследование были включены в общей сложности 3104 больные, которым была выполнена лампэктомия в пределах здоровых тканей по поводу внутрипротокового рака (без инвазивного компонента). Адъювантно больные получали анастрозол 1 мг/сут. (n=1552) или тамоксифен 20 мг/сут. (n=1552) в течение 5 лет. Стратификация осуществлялась по возрасту (<60 против ≥60 лет). Основным оцениваемым показателем был интервал до появления любых событий, связанных с РМЖ (учитывались местные и регионарные рецидивы, отдаленные метастазы, инвазивный или in situ рак второй молочной железы). При медиане времени наблюдения 8,6 лет произошло в общей сложности 198 событий:

114 - в группе тамоксифена и 84 - в группе анастрозола (HR, 0.73; p=0.03), при этом была выявлена тесная взаимосвязь между временем от момента рандомизации и результатами лечения (p=0.02): выигрыш при приеме анастрозола реализовался через несколько лет после окончания адъювантной гормонотерапии. Была выявлена также статистически значимая взаимосвязь между результатами лечения и возрастной группой (p=0.04), при этом выигрыш при приеме анастрозола наблюдался только в группе больных моложе 60 лет (HR 0.52; p=0.003). Различий в общей выживаемости отмечено не было: из 186 летальных исходов 88 случаев произошли в группе тамоксифена и 98 - в группе анастрозола (HR 1.11; p=0.48); количество летальных исходов, обусловленных РМЖ, составило 8 в группе тамоксифена и 5 - в группе анастрозола. В группе тамоксифена были зафиксированы 63 случая инвазивного рака, а в группе анастрозола - 39 (HR 0.61; p=0.02). Авторами сделан вывод о преимуществе анастрозола по показателю бессобытийной выживаемости, который реализовался после завершения 5-летнего приема препаратов и только в подгруппе больных моложе 60 лет (5). Среди многочисленных исследований при HER2-положительном РМЖ весьма интересными представляются результаты сравнения трех вариантов первой линии лечения метастатического РМЖ: 1) T-DM1; 2) T-DM1 + пертузумаб и 3) трастузумаб + таксаны. В исследовании III фазы MARIANNE включались больные с прогрессированием болезни после первичного лечения

(≥6 мес. между окончанием химиотерапии таксанами или винка-алкалоидами и прогрессированием; >21 дня после завершения терапии трастузумабом/лапатинибом) или первичным метастатическим процессом. Около трети больных в каждой из сравниваемых групп ранее получали анти-HER2 терапию с нео-/адъювантной целью, а 37% больных ранее не получали никакого лечения. Основным оцениваемым показателем было ВДП, дизайн исследования соответствовал критерию не меньшей эффективности. Основные результаты исследования представлены в табл. 1. T-DM1-содержащие режимы были не менее (но и не более!) эффективными по сравнению со стандартной комбинацией таксанов и трастузумаба. Примечательно, что добавление пертузумаба к T-DM1 не улучшило результатов лечения. T-DM1 в целом обладал лучшей переносимостью по сравнению с комбинацией трастузумаба и таксанов (реже встречались нейтропении, в т.ч. фебрильные, но чаще отмечалось повышение трансаминаз и тромбоцитопения) (табл. 1). С учетом полученных данных T-DM1 рассматривается авторами в качестве возможной альтернативы комбинации трастузумаба и таксанов (6). Перспективы использования нератиниба в качестве своеобразной "поддерживающей" адъювантной терапии изучены в рандомизированном исследовании III фазы ExteNET. Нератиниб представляет собой необратимый тирозинкиназный пан-HER ингибитор с доказанной клинической эффективностью у больных метастатиче-

Таблица 1. Основные результаты исследования MARIANNE.

Показатели	Таксаны + трастузумаб (ТТ) (n=365)	T-DM1 (n=367)	T-DM1 + Пертузумаб (n=363)
Медиана времени наблюдения, мес.	34.8	34.9	34.7
Медиана ВДП, мес.	13.7	14.1	15.2
HR (97.5% CI)	-	0.91 (0.73-1.13), p = 0.31 против ТТ	0.87 (0.69-1.08), p = 0.14 против ТТ 0.91 (0.73-1.13), p = 0.31 против T-DM1
Объективные эффекты, %	67.9	59.7	64.2
Медиана продолжительности эффектов, мес.	12.5	20.7	21.2
Побочные эффекты 3-5 ст., %	54.1	45.4	46.2
Наиболее частые побочные эффекты 3-5 ст., %			
Нейтропения	19.8	4.4	2.7
Фебрильная нейтропения	6.5	0	0
Анемия	2.8	4.7	6.0
Повышение АСТ	0.3	6.6	3.0
Тромбоцитопения	0	6.4	7.9

• возраст ≤35 лет;

ским HER2-положительным РМЖ, получавших трастузумаб. В исследовании ExteNET приняли участие больные (в общей сложности - 2821 человек) с I-III стадиями HER2-положительного РМЖ, закончившие адъювантное лечение трастузумабом не ранее чем за 2 года до включения. Больные были рандомизированы на две группы: группу нератиниба (240 мг/сут. внутрь ежедневно) и группу плацебо. Лечение нератинибом/плацебо проводилось в течение 12 мес. Основным оцениваемым показателем была БРВ (учитывался только инвазивный РМЖ). Предварительный анализ результатов показал увеличение 2-летней БРВ в подгруппе больных гормонозависимым HER2-положительным РМЖ (n=1616; HR=0.51 [0.33-0.77]), у которых HER2-статус был подтвержден в центральной лаборатории (HR=0.52 [0.34-0.79]) (табл. 2). Наиболее частым побочным эффектом в группе нератиниба была диарея, которая у 40% больных достигла 3 степени выраженности. Авторы полагают, что необходимо дальнейшее наблюдение, которое

Таблица 1. Основные результаты исследования ExteNET.

Параметры эффективности	2-летние показатели, %		HR (95% CI)	P
	Нератиниб (n=1409)	Плацебо (n=1412)		
БРВ (инвазивный рак)	93.9	91.6	0.67 (0.50-0.91)	0.0046
БРВ (рак in situ)	93.9	91.0	0.63 (0.46-0.84)	0.0009
БРВ (отдаленные метастазы)	95.1	93.7	0.75 (0.53-1.05)	0.0447

позволит оценить 5-летнюю БРВ и общую выживаемость (7). Среди работ по изучению новых препаратов большой интерес представляют результаты исследования PALOMA3, в котором проведена оценка эффективности палбоциклиба в сочетании с фулвестрантом (в сравнении с монотерапией фулвестрантом) во второй линии гормонотерапии метастатического гормонозависимого РМЖ. Палбоциклиб представляет собой низкомолекулярный ингибитор

циклинзависимых киназ 4/6 и в исследовании II фазы PALOMA1 (I линия гормонотерапии HER2-отрицательных опухолей) в сочетании с ингибитором ароматазы летрозолом показал хорошие результаты, практически удвоив медиану времени до прогрессирования (ВДП), которая составила 10.2 (95% CI 5.7-12.6) мес. в группе монотерапии летрозолом и 20.2 (13.8-27.5) мес. - в группе комбинированной гормонотерапии (летрозол + палбоциклиб) (HR 0.488,

95% CI 0.319-0.748; p=0.0004) (8). В рандомизированном плацебо контролируемом исследовании III фазы PALOMA3 приняла участие 521 больная диссеминированным гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ, получавшая ранее одну линию гормонотерапии по поводу метастатической болезни. Около 60% больных в обеих группах имели висцеральные метастазы, у 67% больных положительными были рецепторы эстрогенов и прогестерона, а у 26,7% - только рецепторы эстрогенов; около 85% больных в обеих группах ранее получали ингибиторы ароматазы (±OC), примерно 60% больных - тамоксифен (±OC). Медианы ВДП составили 9.2 мес. в группе комбинированной гормонотерапии (фулвестрант + палбоциклиб) и 3.8 мес. в группе монотерапии фулвестрантом (HR 0.42; 95% CI 0.32-0.56; p<0.001). Частота контроля болезни (объективные эффекты + длительные стабилизации) составила 34.0% в группе "фулвестрант + палбоциклиб" и 19,0% - в группе монотерапии фулвестрантом (95% CI 13.4-25.6; p<0.001). Преимущества палбоциклиба не зависели от возраста, расы, функции яичников, локализации метастазов, чувствительности к предшествующей гормонотерапии, наличия рецепторов прогестерона, вида и количества линий предшествующей химиотерапии. Добавление палбоциклиба не увеличило токсичности проводимого лечения. Эти данные позволяют считать комбинацию палбоциклиба и фулвестранта эффективным режимом гормонотерапии второй линии (9).

Изучению эффективности деносумаба как средства профилактики остеопороза у больных ранним гормонозависимым РМЖ, получающих ингибиторы ароматазы с адъювантной целью, посвящено двойное слепое плацебо контролируемое исследование III фазы ABCSG18. В этом исследовании приняли участие в общей сложности 3420 больных, которые получали деносумаб 60 мг (n=1711) или плацебо (n=1709) каждые 6 мес. Основным оцениваемым показателем было время от момента рандомизации до первого эпизода перелома, характерного для остеопороза. Деносумаб существенно увеличил этот показатель по сравнению с плацебо (HR 0.50; 95% CI 0.39-0.65; p<0.0001) и уменьшил общее количество переломов (92 против 176 в группе плацебо); эта закономерность сохранялась во всех подгруппах больных, включая пациенток с исходно сниженной минеральной плотностью костной ткани. Частота и выраженность по-

бочных эффектов существенно не различались в сравниваемых группах, преобладали побочные эффекты, свойственные ингибиторам ароматазы, в частности артралгии; случаев остеонекроза челюсти отмечено не было. Авторами сделан вывод об эффективности и безопасности назначения деносумаба в качестве средства профилактики остеопороза и связанных с ним переломов у больных ранним гормонозависимым РМЖ, получающих с адъювантной целью ингибиторы ароматазы (10). В данном обзоре рассмотрена лишь незначительная часть результатов исследований, посвященных различным аспектам лекарственной терапии РМЖ.

Литература

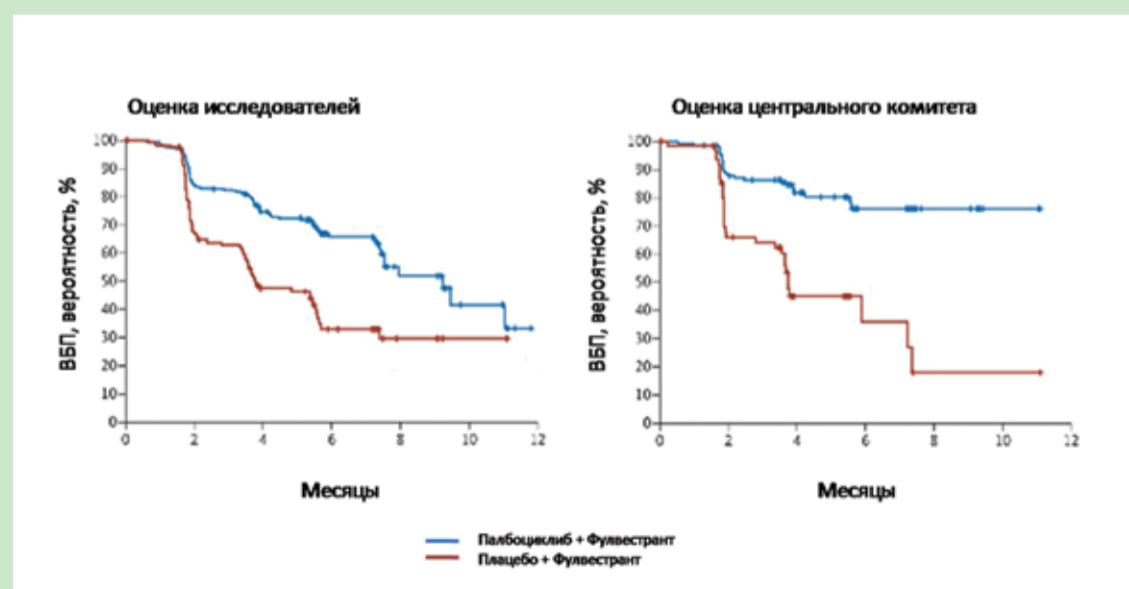
- Jardines L, Goyal SH, Fisher P et al. Breast Cancer Overview: Risk Factors, Screening, Genetic Testing, and Prevention. June 01, 2015 | Cancer Management <http://www.cancernetwork.com/cancer-management/breast-cancer-overview-risk-factors-screening-genetic-testing-and-prevention>.
- Pagani O, Regan MM, Walley BA et al. Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. NEJM, 2014; 371(2):107-118.
- Francis PA, Regan MM, Fleming GF et al. Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. NEJM, 2015; 372(5):436-46.
- Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al. Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. <http://annonc.oxfordjournals.org>
- Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB et al. Primary results, NRG Oncology/NSABP B-35: A clinical trial of anastrozole (A) versus tamoxifen (tam) in postmenopausal patients with DCIS undergoing lumpectomy plus radiotherapy. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr LBA500).
- Ellis PA, Barrios CH, Eiermann W et al. Phase III, randomized study of trastuzumab emtansine (T-DM1) ± pertuzumab (P) vs trastuzumab + taxane (HT) for first-line treatment of HER2-positive MBC: Primary results from the MARIANNE study. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 507).
- Chan A, Delaloge S, Holmes FA et al. Neratinib after adjuvant chemotherapy and trastuzumab in HER2-positive early breast cancer: Primary analysis at 2 years of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial (ExteNET). J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 508)
- Finn RS, Crown JB, Lang I et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncol 2015; 16: 25-35.
- Turner NC, Ro J, Andre F et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. DOI: 10.1056/NEJMoa1505270.
- Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled trial. www.thelancet.com Published online June 1, 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60995-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60995-3).

Палбоциклиб в терапии гормон-положительного метастатического рака молочной железы: результаты рандомизированного исследования PALOMA3

Палбоциклиб – пероральный ингибитор циклин-зависимых киназ 4/6 (CDK4 и CDK6), продемонстрировавший активность в комбинации с летрозолом у больных распространенным эстроген-позитивным, HER2-негативным раком молочной железы (РМЖ) в рандомизированном исследовании 2 фазы PALOMA1. Задачей рандомизированного исследования 3 фазы PALOMA3 было оценить эффективность и токсичность палбоциклиба в комбинации с фулвестрантом в группе пациенток с метастатическим эстроген-позитивным, HER2-негативным РМЖ.

521 больная с прогрессирующим на предшествующей эндокринной терапии РМЖ была рандомизирована в соотношении 2:1 в группу палбоциклиба и фулвестранта или в группу плацебо и фулвестранта. Главным критерием эффективности была выживаемость без прогрессирования (ВБП). Вторичными критериями были общая выживаемость (ОВ), частота объективных ответов, частота клинического улучшения (ответ на лечение и стабилизация болезни), безопасность.

Медиана ВБП составила 9,2 мес. (95% ДИ 7,5-не достигнута) в группе палбоциклиба и фулвестранта по сравнению с 3,8 мес. (95% ДИ 3,5-5,5) в группе плацебо и фулвестранта. Отличия были статистически достоверны (HR=0,42; P<0,001). Кривые ВБП представлены на рисунке.



Частота объективных ответов между группами достоверно не отличалась (10,4% и 6,3%, соответственно; P=0,16). Частота клинического улучшения составила 34% в группе палбоциклиба и 19% в группе с плацебо (P<0,001). Медиана ОВ не была достигнута к моменту анализа.

Наиболее частыми побочными явлениями 3-4 степени в группе палбоциклиба-фулвестранта были нейтропения 62% (0,6% в группе плацебо-фулвестранта), лейкопения 25,2% (0,6%), анемия 2,6% (1,7%), тромбоцитопения 2,3% (0%), усталость 2% (1,2%). Фебрильная нейтропения отмечена в 0,6% случаев в обеих группах. Частота отмены терапии в связи с развившейся токсичностью составила 2,6% и 1,7% в группах палбоциклиба и плацебо, соответственно.

На основании главного критерия авторы делают вывод, что комбинация палбоциклиба и фулвестранта является эффективной у пациенток с метастатическим эстроген-позитивным, HER2-негативным РМЖ.

Источник: Nicholas C. Turner et al. NEJM June 1, 2015 DOI: 10.1056/NEJMoa1505270

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПРИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ГИПЕРЭКСПРЕССИЕЙ HER2

В.Ф. Семиглазов, Г.А. Дашян, В.В. Семиглазов, П.В. Криворотько, Т.Ю. Семиглазова

НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова, Санкт-Петербург

Прошло более 20 лет с тех пор как Американское Общество Клинической Онкологии (ASCO) заявило качество жизни вторым по важности критерием эффективности лечения больного после общей выживаемости [1, 2]. Под качеством жизни мы понимаем интегральную характеристику физического, социального, психического или эмоционального функционирования человека, основанную на его субъективном восприятии [2]. Концепция качества жизни строится на трех основных составляющих: многомерности, мониторинге во времени и, главное, непосредственном участии больного в оценке своего состояния. Изучается качество жизни (КЖ) с помощью опросников, которые заполняются больными до начала, на протяжении и по окончании лечения [3]. Важно понимать, что оценка КЖ по опросникам – простой, надежный и высокоинформативный метод, но при правильной постановке задачи исследования и выборе отвечающего данной задаче опросника. При этом основные трудности начинают возникать при анализе и интерпретации собранных данных [4].

Корректное же соблюдение всех необходимых условий оценки КЖ позволит врачу получить полную информацию о том, как менялись на протяжении всего лечения симптомы заболевания, различные параметры жизненно важных функций организма, психическое и эмоциональное состояние больного и т.д. [5-8]. Для врача появляется уникальная возможность получить исключительно важную всестороннюю информацию о реакции больного на болезнь в зависимости и от стадии процесса опухолевого процесса и от проводимого лечения [9-10].

Начиная с 90-х гг. прошлого столетия в клинических исследованиях накоплены уникальные данные о качестве жизни как об одном из принципиальных критериев эффективности лечения больных злокачественными опухолями, в том числе и раком молочной железы – социально значимом заболевании, лидирующем в структуре онкологической заболеваемости и смертности у женщин всего мира [11-18].

Метастатический рак молочной железы (РМЖ) – это хроническое заболевание, поэтому все большую актуальность приобретает то лекарственное лечение, которое позволяет не только максимально продлить жизнь больного, но и сделать ее максимально качественной [19-20]. Фактически для этих больных КАЧЕСТВО ЖИЗНИ является единственной целью терапии [1, 2]. Наибольший прогресс в лекарственном лечении диссеминированного РМЖ в последние десятилетия на-

блюдается при повышенной экспрессии эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2). Биологически направленная анти-HER2 терапия (трастузумаб, лапатинибом, пертузумаб и Т-DM1) позволяет радикально изменить биологию заболевания, тем самым значимо увеличить показатели выживаемости больных некогда крайне агрессивным HER2-позитивным РМЖ.

Так в исследовании WO20698/CLEOPATRA «рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое клиническое испытание III фазы по оценке эффективности и безопасности применения комбинации пертузумаба с трастузумабом и с доцетакселом по сравнению с комбинацией трастузумаба и доцетаксела у ранее не леченных пациентов с метастатическим HER2 положительным раком молочной железы» были включены 808 больных HER2+ мРМЖ [21-22]. Эти больные были рандомизированы на две группы терапии: «пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел» (PTD) и «плацебо + трастузумаб + доцетаксел» (PlATD). Нагрузочная доза препарата пертузумаб составляла 840 мг и вводилась 60 минут по средством внутривенной капельной инфузии. Далее через 3 недели и последующие каждые 3 недели пертузумаб вводился в поддерживающей дозе 420 мг в виде 30-60 минутной инфузии. В группе пертузумаба (PTD) больные в среднем получили 18 (1-56) циклов, в контрольной группе (PlATD) – 15 (1-50) циклов с медианой продолжительности лечения 18,1 и 11,8 месяцев соответственно. Среднее число проведенных циклов доцетаксела в группе PTD составила 8 (1-35), в группе PlATD – 8 (1-41).

При медиане наблюдения 19,3 месяцев объективный ответ в группе PTD оказался достоверно выше по сравнению с группой плацебо PlATD (80,2% и 69,3% соответственно). Это при том, что контроль над болезнью в группе PTD составил 94,6%. По оценке независимых экспертов и исследователей добавление пертузумаба в стандартный режим I линии лекарственного лечения HER2-позитивным мРМЖ увеличило медиану выживаемости без прогрессирования на 6,1 месяцев: с 12,4 месяцев до 18,5 месяцев ($p < 0,001$). Добавление пертузумаба к стандартной комбинации доцетаксела и трастузумаба достоверно повышала показатели выживаемости без прогрессирования как в группе больных, получавших ранее трастузумаб (неoadьювантно или адьювантно), с 10,4 месяцев в группе плацебо до 16,9 месяцев, и у больных, никогда не получавших трастузумаб, с 12,6 месяца до 21,6 месяца соответственно. Анализ общей выживаемости,

проводимый среди 69% запланированных случаев для окончательного анализа, показал статистически значимую пользу в группе, получавшей пертузумаб: общая выживаемость равнялась 56,5 месяцам в группе PTD и 40,8 месяцам в группе PlATD (OR=0,68; 95% ДИ 0,52–0,84, $p=0,0008$).

В группе пертузумаба несколько чаще регистрировались диарея (66,8% против 46,3%), сыпь (33,7% против 24,2%), мукозиты (27,8% против 19,9%), фебрильная нейтропения (13,8% против 7,6%) и сухость кожи (10,6% против 4,3%). При этом использование комбинации PTD не привело к увеличению частоты асимптоматических и серьезных кардиологических осложнений (1,2% случаев зарегистрировано в группе PTD и 2,8% - в группе PlATD).

Таким образом, синергизм пертузумаба и трастузумаба в двойной блокаде рецептора HER2 приводит в первой линии терапии к значимому увеличению продолжительности жизни до 5 лет более чем у половины больных диссеминированным раком молочной железы. Комбинация пертузумаба (таргетного препарата в новом классе противоопухолевых агентов - ингибиторов димеризации), трастузумаба и доцетаксела уже зарегистрирована в Российской Федерации в качестве первой линии лечения HER2-позитивного метастатического РМЖ.

В данном исследовании качество жизни (КЖ), второй по важности критерий эффективности лечения больных после общей выживаемости и более значимый, чем объективный ответ, был оценен с использованием опросников FACT-B TOI (Trial Outcome Index-Physical/Functional/Breast) [23]. Опросник FACT-BTOI состоит из 37 пунктов и предназначен для оценки связанных с состоянием здоровья исходов согласно оценкам самих пациентов по 3 основным составляющим: физическому и функциональному благополучию, а так же симптомам, связанным с основным заболеванием. Значимым отличием между группами принято было считать разницу на 5 и более баллов ухудшения симптомов, связанных с РМЖ по шкале FACT-BTOI. Медиана времени до ухудшения симптомов заболевания на ≥ 5 баллов по шкале FACT-B TOI была клинически незначимой между группами на 6 цикле и составила 18,4 недели в группе пертузумаба и 18,3 недели в группе плацебо (OR=0,97; $p=0,7$). Некоторое улучшение КЖ после 6-го цикла (рис.1) анти-HER2 терапии связано с отменой цитостатика (доцетаксела) у части пациентов. Начиная с 21-го цикла анти HER2-терапии, в группе пертузумаба отмечена тенденция к улучшению КЖ, в отличие от группы плацебо (рис. 1). Таким образом, добавление пертузумаба к стандартной комбинации доцетаксела и трастузумаба не привело к ухудшению КЖ. При этом добавление пертузумаба к комбинации доцетаксела и трастузумаба значимо увеличивал медиану

времени до ухудшения симптомов заболевания (BCS) с 18,3 недель до 26,7 недель (OR=0,77; $p=0,0061$).

В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова исследование WO20698/CLEOPATRA в «рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое клиническое исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности применения комбинации пертузумаба с трастузумабом и с доцетакселом по сравнению с комбинацией трастузумаба и доцетаксела у ранее не леченных пациентов с метастатическим HER2-положительным раком молочной железы» было включено 10 пациентов.

Клинический случай №1

Больная М.Т.С., 51.01.1956 г.р. (59 лет). *Диагноз:* Рак левой молочной железы T2N1M1 (печень). Гистологическое исследование от 11.12.09г. – инвазивный рак. *Иммуногистохимическое исследование (ИГХ)* от 14.04.09г.: HER2 – 3+ (FISH+); ЭР – 0 баллов, ПР – 0 баллов. Сопутствующие заболевания: не отмечает. Активных жалоб не предъявляла. Общее состояние удовлетворительное, ECOG – 0. *Anamnesis morbi:* В начале декабря самостоятельно обнаружила образование в левой молочной железе, обследовалась в НИИ онкологии. *Anamnesis vitae:* Mensis с 12 лет. Беременностей – 4, роды – 2, аборт – 2. Кормила обоих детей грудью до года. Наследственный анамнез не отягощен. Менопауза с 51 года (более 2 лет). Аллергические реакции

Продолжение на стр. 7

Помогает ли выполнение физических упражнений больным РМЖ, получающим адьювантную химиотерапию? Результаты рандомизированного исследования PACES

ВВ нескольких нерандомизированных исследованиях было показано, что умеренная физическая нагрузка позитивно влияет на качество жизни онкологических больных, получающих лекарственное лечение.

Задачей рандомизированного исследования PACES было сравнить эффективность умеренных (низкоинтенсивных) и высокоинтенсивных физических нагрузок с обычным режимом у больных раком молочной железы (РМЖ), получающих адьювантную химиотерапию. 230 пациенток были рандомизированы в группы:

- умеренных нагрузок (домашние физические упражнения по программе Onco-Move),
- высокоинтенсивных нагрузок (тренировки в зале с тренером, кардионагрузки по программе OnTrack),
- обычного режима (без выполнения физических упражнений).

В группах как низко-, так и высокоинтенсивных упражнений отмечено достоверное положительное влияние на сердечно-сосудистую и дыхательную системы ($P < 0,001$), а также физическую активность ($P \leq 0,001$), снижение частоты тошноты и рвоты ($P=0,029$ и $0,031$ соответственно), снижение уровня боли ($P=0,003$ и $0,011$) по сравнению с группой обычного режима. Также высокоинтенсивные нагрузки повышали мышечный тонус ($P=0,002$) и снижали утомляемость ($P < 0,001$). Пациенты, занимающиеся физическими упражнениями, раньше возвращались к работе ($P=0,012$) и увеличивали количество рабочих часов в неделю ($P=0,014$), по сравнению с пациентами из группы контроля. Высокоинтенсивные нагрузки приводили к снижению частоты модификации дозы препаратов по сравнению с другими группами ($P=0,002$).

Авторы делают вывод, что высокоинтенсивные физические нагрузки улучшают состояние больных РМЖ, получающих адьювантную химиотерапию. Умеренные физические нагрузки могут быть альтернативой у некоторых пациенток.

Источник: Hanna van Waart et al. JCO June 10, 2015, Vol.33, No.17, 1918-1927.

Начало на стр. 5

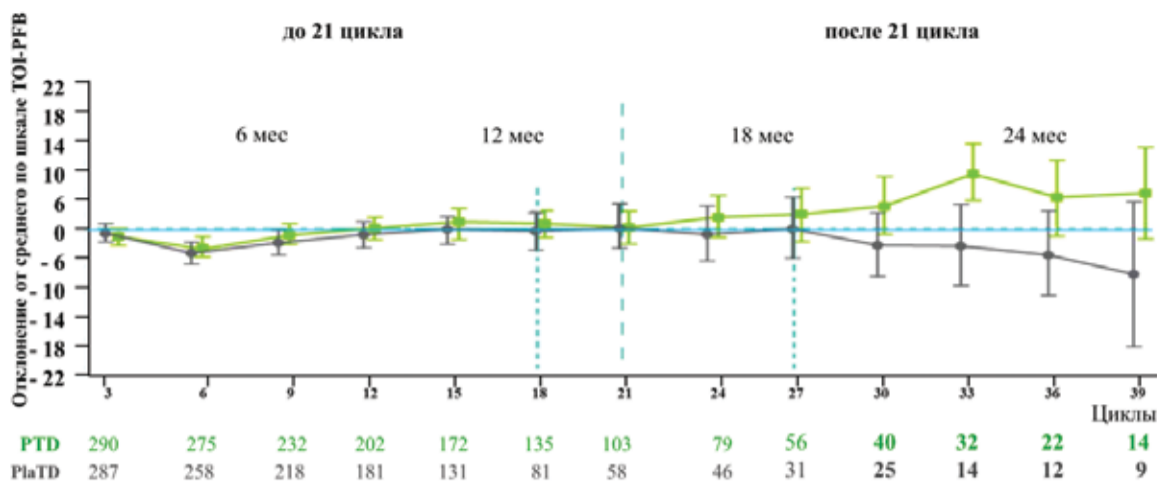


Рис. 1. Отклонение от среднего показателя качества жизни по шкале TOI-PFB в исследовании WO20698/CLEOPATRA: пертузумаб+TD vs плацебо+TD. Адаптировано Cortes J., Baselga J., Im Y.-H., 2013.

Примечание: D - доцетаксел; Pla - плацебо; P - пертузумаб; T - трастузумаб; TOI-PFB (Trial Outcome Index-Physical/Functional/Breast).

отрицает. Клинически значимой сердечно-сосудистой патологии нет. Факторы риска развития ИБС (курение, наследственность в отношении ИБС) отсутствуют.

Status localis: Молочные железы развиты. При пальпации левой молочной железы на границе верхних квадрантов определяется образование 5,5 x 3,5 см, связанное с п/к клетчаткой. Левые подмышечные л/у увеличены до 2,0 см.

При обследовании: Рентгенография органов грудной клетки от 03.12.09г. – без патологии. ЭХО-сердца от 28.12.09г.: ФВЛЖ – 64%.ЭКГ от 28.12.09г. – без патологии. Остеосцинтиграфия от 10.12.2009г.: очагов патологической фиксации РФП в скелете не выявлено.

В рамках исследования CLEOPATRA пациентка получила: 15 циклов химиотерапии препаратом доцетаксел (75 мг/м²), 67 циклов таргетной терапии трастузумаб (8>6 мг/кг) + пертузумаб (840→420 мг). До начала лечения, в процессе и по окончании лечения больная заполняла опросники по КЖ. После 3 циклов терапии - частичный регресс (ЧР) по маркерным очагам и стабилизация по немаркерным очагам, общий ответ – частичная регрессия опухоли. После 6 циклов – частичный регресс опухоли по маркерным очагам (очаги в печени уменьшились более чем на 30%) и полный регресс по немаркерным очагам, общий ответ – частичная регрессия опухоли. После 27 циклов у больной был зарегистрирован полный регресс по маркерным и немаркерным очагам. **Общий ответ** – полный регресс, который сохранялся до 67 цикла. В процессе лечения у больной были зарегистрированы диарея I степени, сыпь II степени, мукозит II степени, нейтропения IV степени, не повлиявших на качество жизни больной. Клинически значимое снижение функции выброса левого желудочка отмечено не было. Далее по данным контрольной КТ после 67 циклов системной терапии зарегистрирован новый очаг в молочной железе - прогрессирование. Пациентка исключена из исследования.

Учитывая наличие только одного очага в молочной железе, выполнена мастэктомия по Пейти. Гистологическое исследование от 18.12.2013:

Инвазивный неспецифированный (протоковый) рак G3(3+3+3); 2,2 см в наибольшем измерении, с распространением на кожу и очаговым изъязвлением, со слабо выраженными интрадуктальным компонентом солидного типа NG3; лечебный патоморфологический ответ по Miller&Payne 1 ст.; исследованные 8 лимфоузлов и 1 фрагмент жировой клетчатки без депозитов; края резекции вне опухоли.

На 25.05.2015 г. полный контроль над заболеванием составляет 5 лет и 4 месяца (рис.4б).

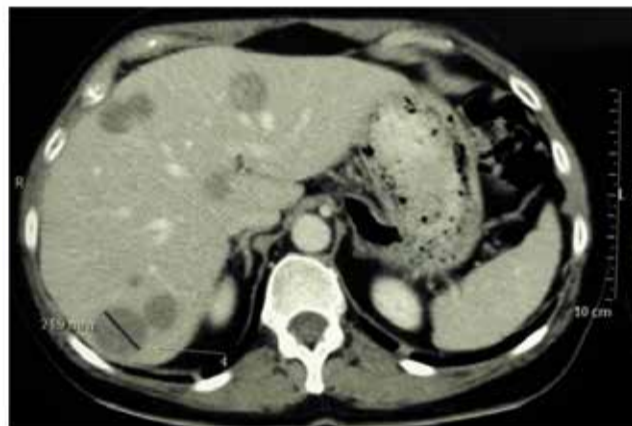
T-DM1 (трастузумаб эмтанзин) – новый анти-HER2 таргетный препарат из класса конъюгатов антитела и цитостатика в лечении больных диссеминированным HER2-положительным раком молочной железы. Благодаря адресной доставке действующего вещества (производного майтанзина с противоопухолевой активностью в 25-500 раз выше, чем у паклитаксела, и на 2-3 порядка выше, чем у доксорубина), T-DM1 обладает высокой противоопухолевой активностью и умеренной предсказуемой токсичностью. Препарат одобрен Европейской Комиссией для применения у больных ранее получавших лечение по поводу HER2-положительного диссеминированного рака молочной железы.

В исследовании TDM4370g/EMILIA «рандомизированное, многоцентро-



Рис. 3. По данным КТ грудной и брюшной полостей (до лечения): очаг №1 – в 8 сегменте печени 33 мм; №2 – в 7 сегменте печени 25 мм; №3 – в 4 сегменте печени 22 мм; №4 – в 6 сегменте печени 30 мм.

4а - До лечения:



4б - После лечения:



Рис. 4. Больная М.Т.С., 64 лет. Диагноз: Рак левой молочной железы T2N1M1 (печень). Комбинированное лечение (67 циклов «Пертузумаб + Трастузумаб + Доцетаксел» и мастэктомия по Пейти). Полный регресс.

вое, открытое исследование III фазы по изучению эффективности и безопасности применения трастузумаб-MCC-DM1 (TDM1) в сравнении с комбинацией капецитабин + лапатиниб (CapLap) у пациентов с HER2-положительным местно-распространенным или диссеминированным раком молочной железы, ранее получавших терапию на основе трастузумаб», были включены 991 больных [24].

Объективный ответ был выше в группе получавшей T-DM1 (43,6%) по сравнению с контрольной груп-

пой (30,8%) (p<0,001). Преимущество исследуемого препарата отмечены как в отношении медианы продолжительности полученных объективных ответов (12,6 месяцев и 6,5 месяцев соответственно), так и выживаемости без прогрессирования (9,6 месяцев и 6,4 месяцев соответственно (OP=0,65;p<0,001)). Медиана общей выживаемости в группе, получавшей T-DM1 составила 30,9 месяцев, тогда как в группе CapLap она равнялась медианы 25,1 месяцам [OP 0,68; 95% ДИ (0,55-0,85), p < 0,001].

Наиболее частыми побочными эффектами 3-4 степени терапии T-DM1 были тромбоцитопения (12,9%) и повышение аспартат аминотрансферазы (4,3%). Типичными и предсказуемыми осложнениями 3-4 ст. комбинации капецитабин+лапатиниб (CapLap) были диарея (20,7%), ладонно-подогнутый синдром (16,4%) и рвота (4,5%).

Качество жизни [25] оценивалось с использованием 2 модулей опросника FACT-B:TOI-PFB (для анализа числа пациентов с клинически значимым симптоматическим улучшением КЖ) и модуля эмоционального благополучия FACT-B PWB (для оценки влияния побочных эффектов изучаемого лекарственного лечения на эмоциональный статус больного). Значимым считалось улучшение исследуемых параметров КЖ на 5 и более баллов от базового значения. В обеих группах был также выполнен сравнительный анализ

количества жизни пациентов с симптомами диареи (по шкале оценки качества жизни (КЖ) больными в исследовании WO20698/CLEOPATRA представлен на рис. 5. Опросники по КЖ заполнялись больными в 1 день каждого цикла, а затем примерно каждые 3 месяца от последнего визита в рамках протокола до смерти, потери связи с пациентом, отказа или завершения исследования.

Анализ КЖ по опроснику FACT-B TOI-PFB показал, что на терапии T-DM1 в сравнении с терапией лапатинибом в комбинации с капецитабином больные метастатическим HER2+PMЖ чувствовали себя на большинстве визитов субъективно лучше (рис.6). Период до симптоматического ухудшения КЖ был продолжительнее у больных в группе T-DM1 и равнялся 7,1 месяцам в сравнении с 4,6 месяцами в группе CapLap (OP 0,796; 95% ДИ 0,667-0,951). При этом было отмечено клинически значимое симптоматическое улучшение КЖ в группе T-DM1 у 53% (у 249 из 450 больных; 95% ДИ 50,7%-60,0%) больных в результате проведенного лечения; а в группе капецитабина в комбинации с лапатинибом – только у 49,4% (у 220 из 445 больных; 95% ДИ 44,7%-54,2%; p=0,08).

Сравнительный анализ количества пациентов с симптомами диареи (по шкале DAS) на фоне проводимого

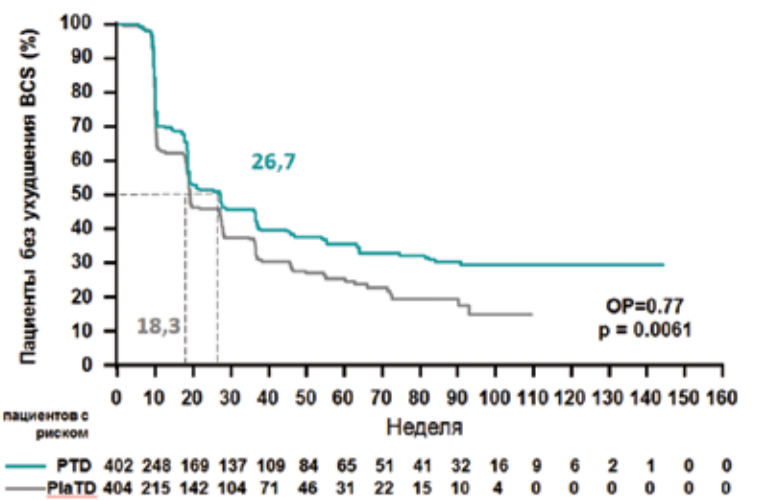


Рис. 2. Время до ухудшения симптомов заболевания (BCS) больных HER2-положительным РМЖ в исследовании WO20698/CLEOPATRA: пертузумаб+TDvs плацебо+TD. Адаптировано Cortes J., Baselga J., Im Y.-H. (2013). Показано достоверное увеличение времени до ухудшения BCS в группе пертузумаба.

Примечание: D - доцетаксел; Pla - плацебо; P - пертузумаб; T-трастузумаб.

Начало на стр. 5



Рис. 5. Дизайн оценки качества жизни (КЖ) больными в исследовании TDM4370g/EMILIA: T-DM1 vs Cap+Lab. Адаптировано. Welslau M., Dieras V., Sohn J.-H., 2014.

Примечание: ОД – оценка симптомов диареи по специальной шкале DAS; ПЗ – прогрессирования заболевания.

лекарственного лечения показал, что диарея 3 степени регистрировалась ожидаемо значительно чаще в группе капецитабина с лапатинибом в сравнении с T-DM1 (60,2% против 27,5%); тогда как диарея 4 степени у 51,0% и 27,3% соответственно (рис.7).

Значительное преимущество T-DM1 по сравнению с Cap+Lap было показано и по оценкам различных состояний эмоционального благополучия по шкале FACT-B PWB (рис.8). На фоне терапии T-DM1 больных HER2-положительным РМЖ меньше беспокоили слабость, тошнота, боли, побочные эффекты лекарственного лечения. При этом у большинства больных, несмотря на необходимость внутривенной инфузии 1 раз в 3 недели в условиях стационара, привычный образ жизни практически не был нарушен.

С декабря 2009 по июнь 2011 гг. в исследовании WO20698/CLEOPATRA «рандомизированное, многоцентровое, открытое испытание III фазы по изучению эффективности и безопасности применения трастузумаба-MCC-DM1 в сравнении с комбинацией капецитабин + лапатиниб у пациентов с HER2-положительным местно-распространенным или метастатическим РМЖ, ранее получавших терапию на основе трастузумаба» было включено 11 больных метастатическим РМЖ, отвечавших критериям включения.

Клинический случай №2

Пациентка Б.В.И., 22.06.1954 г.р. (56 лет). Диагноз: Рак левой молочной железы T4dN2M1 (Метастазы в легких, лимфоузлы средостения).

Гистологическое исследование от 19.04.10г.: инвазивный рак молочной железы. ИГХ от 19.04.10г.: HER2 – 3+ (FISH+), ЭР – 8 баллов, ПР – 2 баллов. Сопутствующие заболевания: Сахарный диабет 2 тип с 2009 г. (принимает диабетон по 120мг х 2 раза в день, галвус мет по 550мг х 2 раза в день). Жалобы на покраснение и отечность левой молочной железы. Общее состояние удовлетворительное, ECOG 1.

Anamnesis morbi: В марте 2010 года заметила покраснение левой молочной железы, начала прикладывать капустный лист. В апреле обратилась в НИИ онкологии, где прошла комплексное обследование. КТ грудной клетки и брюшной полости: рак левой молочной железы с метастазами в аксиллярных лимфоузлах, в легких. Остеосцинтиграфия: очагов патологической гиперфиксации РФП в скелете не выявлено.

Лечение:
1 линия: 05.07 - 15.10.10г. больная получила 6 циклов химиотерапии доцетаксела (200 мг) + трастузумаб (700 мг → 580 мг). Осложнения: лейкопения III ст., нейтропения IV ст. Стабилизация.

2 линия: 25.11.10 - 28.03.12г. в исследовании EMILIA получила 24 цикла по схеме «капецитабин + лапатиниб». Осложнения: лейкопения II ст., нейтропения III ст., ладонно-подошвенный синдром II ст., диарея II ст., астения II ст. Стабилизация (разрешился отек молочной железы, уменьшение очагов на 18%). В апреле 2012 года прогрессирование в паратрахеальном лимфоузле. Исключена из исследования TDM4370g/VO21977.

22.05.12 паллиативная мастэктомия

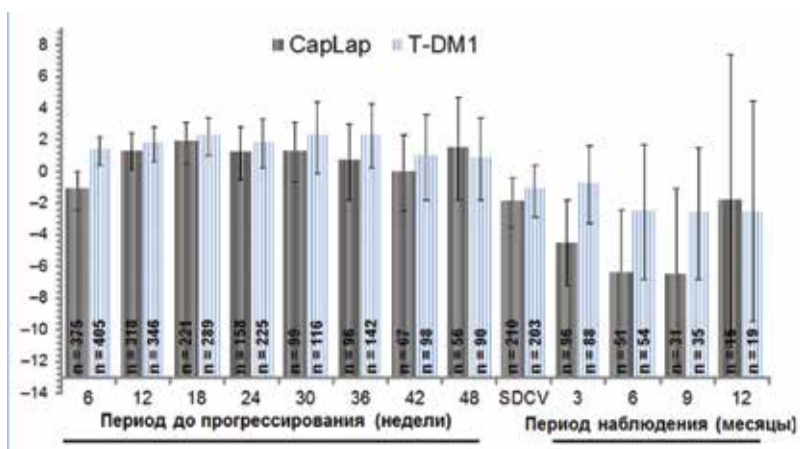


Рис. 6. Оценка по опроснику FACT-B TOI-PFB в исследовании TDM4370g/EMILIA: T-DM1 vs Cap+Lab (отклонение от базового уровня). Адаптировано. Welslau M., Dieras V., Sohn J.-H., 2014.

Примечание: Cap – капецитабин, Lap – лапатиниб.

мия слева. Гистологическое исследование: инвазивный протоковый рак молочной железы, G2; наибольший размер опухоли 2,0 см; 6 лимфоузлов без метастазов. ИГХ: HER2- 3+, ER-7 б, PR-0 б.

3 линия: 09.08.2012 - 19.09.2012 г. проведено 3 цикла монохимиотерапии фармарубицином по 180 мг. Прогрессирование по паратрахеальным лимфоузлам.

4 линия: в связи с внесенными изменениями в протокол EMILIA, больным из группы «капецитабин + лапатиниб» предложено лечение в группе «трастузумаб эмтанзин».

07.11.2012 - 20.05.2015г. проведено 45 циклов монохимиотерапии трастузумаб-эмтанзином.

Стабилизация (после 6-го цикла регресс по трахеальным лимфоузлам составил 12%), данных за рецидив нет. Осложнения: алопеция 2 ст. ECOG – 0.

Минимальная токсичность T-DM1 и удобный режим введения (30 минутная инфузия 1 раз в 3 недели) позволяет сохранить качество жизни больной на достаточно высоком уровне. Терапия трастузумаб эмтанзином в настоящее время продолжается.

Заключение. Пациентка Б.В.И., 22.06.1954 г.р. (56 лет). Диагноз: Рак левой молочной железы T4dN2M1 (метастазы в легкие, лимфоузлы средостения). Стабилизация на фоне комбинированного лечения (2 линии таргетной терапии, 1 линии монохимиотерапии эпурибуцином, паллиативной мастэктомии слева и таргетной терапии трастузумаб эмтанзином). Гистологическое исследование от 19.04.10г.: инвазивный рак молочной железы

Таблица 1. Алгоритм лечения HER2 - положительного рака молочной железы

Линия лекарственного лечения	Пациентки, не получавшие ранее трастузумаб или получавшие более года назад в адьюванте	Пациентки, предлеченные трастузумабом и получавшие трастузумаб менее 6 месяцев назад в адьюванте
1	Пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел	Трастузумаб эмтанзин
2	Трастузумаб эмтанзин	Лапатиниб + капецитабин
3	Лапатиниб + трастузумаб	Лапатиниб + трастузумаб
4	Трастузумаб+ химиотерапия	

ИГХ от 19.04.10г.: HER2 – 3+ (FISH+), ЭР – 8 баллов, ПР – 2 баллов.

Терапия T-DM1 продолжается 2 года и 6 месяцев без осложнений. 24.05.2015г. - контроль над заболеванием составил 5 лет.

Таким образом, в последние годы появились новые возможности для лечения метастатического HER2-положительного рака молочной железы (РМЖ): комбинация пертузумаба, трастузумаба и доцетаксела признана стандартом 1 линии лечения HER2-положительного РМЖ, а трастузумаб эмтанзин является новой опцией для 2 линии терапии (табл. 1). Факторами, которые могут помочь при выборе терапии в случае прогрессирования заболевания, являются: количество опухолевых очагов и их локализация, возраст и состояние пациента, наличие симптомов висцерального криза, гормональный статус. В лечении трижды позитивного РМЖ (ER+/PR+/HER2+) может использоваться

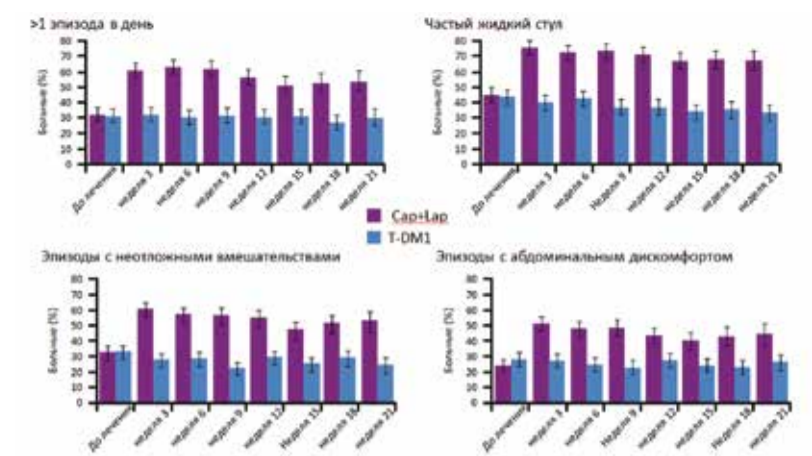


Рис. 7. Количество пациентов с симптомами диареи (по шкале оценки диареи DAS) в исследовании TDM4370g/EMILIA: T-DM1 vs Cap+Lab (отклонение от базового уровня). Адаптировано. Welslau M., Dieras V., Sohn J.-H., 2014.

Примечание: Cap – капецитабин, Lap – лапатиниб.

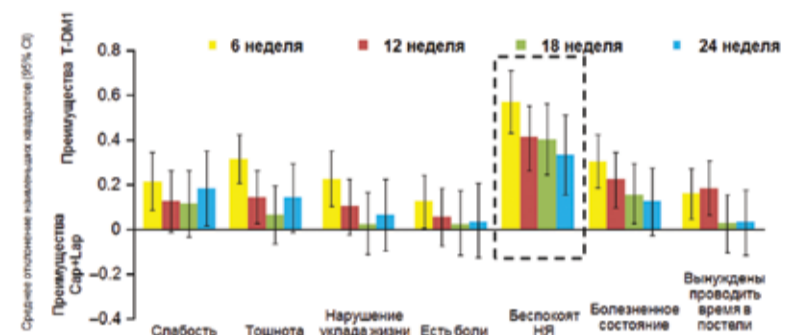


Рис. 8. Оценка качества жизни по шкале эмоционального благополучия FACT-B PWB в исследовании TDM4370g/EMILIA: T-DM1 vs Cap+Lab (отклонение от базового уровня). Адаптировано. Welslau M., Dieras V., Sohn J.-H., 2014.

Примечание: Cap – капецитабин, Lap – лапатиниб.

комбинация анти-HER2 препарата и эндокринной терапии. В случае ER-негативного подтипа РМЖ возможно применение комбинации лапатиниба и трастузумаба.

Заключение

Начиная с 90-х гг. прошлого столетия в клинических исследованиях накопились уникальные данные о качестве жизни как об одном из принципиальных критериев эффективности лечения больных злокачественными опухолями, в том числе раком молочной железы (РМЖ). В последние десятилетия наибольший прогресс лекарственного лечения РМЖ наблюдается при HER2-положительном подтипе. Новая лекарственная анти-HER2 направленная терапия (пертузумабом в первой линии и трастузумаб эмтанзином во второй или последующих линиях лекарственного лечения) позволяет менять саму

природу диссеминированного рака молочной железы - эффективно контролировать болезнь, значимо увеличивать продолжительность жизни больных HER2-положительным РМЖ, и главное, сохранять качество жизни женщин на высоком уровне. При этом оценка качества жизни по опросникам – простой, надежный и высокоинформативный метод, позволяющий получить исключительно важную всестороннюю информацию о реакции больного на болезнь в зависимости от проводимого лекарственного лечения.

Литература:

1. Ионова Т.И., Новик А.А., Сухонос Ю.А. Понятие качества жизни больных онкологического профиля // Онкология, том 2, №1-2, 2000г, стр. 25-28.

Продолжение на стр. 11

Начало на стр. 5

2. Aaronson N., Cull A., Kaasa S., Sprangers M. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) modular approach to quality of life assessment in oncology // *Int J Ment Health* 1994; 23: 75-96.

3. Lemieux J., Goodwin P., Bordeleau L. et al. Quality-of-life measurement in randomized clinical trials in breast cancer: an updated systematic review (2001–2009). *J Natl Cancer Inst* 2011;103:178-231.

4. Семиглазова Т.Ю., Семиглазов В.В., Филатова Л.В., Криворотько П.В., Коларькова В.В., Семиглазов В.Ф. Качество жизни – важный критерий эффективности таргетной терапии метастатического поражения скелета при раке молочной железы // *Онкологическая репродуктивная системы*. -2013. - № 1-2. – С. 17-22.

5. Paraskevi T. Quality of life outcomes in patients with breast cancer. *Licensee PAGE Press, Italy Oncology Reviews* 2012; Vol. 6:e2: pp.7-10.

6. Osoba D., Hsu M., Copley-Merriman

C. et al. Stated preferences of patients with cancer for health-related quality-of-life (HRQOL) domains during treatment. *Qual Life Res*. 2006;15:273-283.

7. Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: A bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2008, 27:32.

8. Eton D., Cella D., Yost K., et al. A combination of distribution and anchor-based approaches determined minimally important differences (MIDs) for four endpoints in a breast cancer scale. *J Clin Epidemiol*. 2004;57:898-910.

9. Fisher B., Osborn K., Margolese R. et al. Neoplasms of the breast. // *Cancer medicine*. -1993. -Vol. 3. -P. 1706-74.

10. Brady M., Cella D., Mo F. et al. Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-breast quality-of-life instrument. *J Clin Oncol* 1997;15:974-986.

11. Lemieux J., Goodwin P., Bordeleau L. et al. Quality-of-life measurement in randomized clinical trials in breast cancer: an updated systematic review

(2001–2009). *J Nat Cancer Inst* 2011;103:178-231.

12. Perry S., Kowalski T., Chang C.. Quality of life assessment in women with breast cancer: benefits, acceptability and utilization. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:24-38.

13. Cella D, Wang M, Wagner L, Miller K. Survival-adjusted health-related quality of life (HRQL) among patients with metastatic breast cancer receiving paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone: results from Eastern Cooperative Oncology Group Study 2100 (E2100). *Breast Cancer Res Treat*. 2011;130:855-861.

14. Walker M., Hasan M., Yim Y. et al. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. *Health Qual Life Outcomes* 2011;9:46.

15. Corey-Lisle P., Peck R., Mukhopadhyay P., et al. Q-TWiST analysis of ixabepilone in combination with capecitabine on quality of life in patients with metastatic breast cancer. *Cancer*. 2012;118:461-468.

16. Sherrill B., Di Leo A., Amonkar M., et al. Quality-of-life and quality-

adjusted survival (Q-TWiST) in patients receiving lapatinib in combination with paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer. *Curr Med Res Opin*. 2010;26:767-775.

17. Zhou X, Cella D, Cameron D, et al. Lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone for HER2+ (ErbB2+) metastatic breast cancer: quality-of-life assessment. *Breast Cancer Res Treat* 2009;117:577-589.

18. Rugo H., Brammer M., Zhang F, et al. Effect of trastuzumab on health-related quality of life in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: data from three clinical trials. *Clin Breast Cancer* 2010;10:288-293.

19. Мерабишвили В.М. Эпидемиология и выживаемость больных раком молочной железы // *Вопр. онкологии*. - 2013. - Т.59- №3.- С. 314-319.

20. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазова Т.Ю., Семиглазов В.В., Даиян Г.А., Манихас А.Г. Онкологическая репродуктивная системы / М.: Изд. «Рекламно-издательская группа Мега Про», 2013.-236 с.

21. Baselga J, Cortes J, Kim S. et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer.

N Engl J Med 2012;366:109-119.

22. Swain S., Cortes J., Semiglazov V. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2 – positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013; Vol.14: 461-71.

23. Cortés J, Baselga J, Im Y.-H. Health-related quality-of-life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2013; 24(10): 2630-2635.

24. Verma S., Miles D., Gianni L. et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367: 1783-1791. Erratum in *N Engl J Med*. 2013;368:2442.

25. Welslau M., Dieras V., Sohn J.-H. Patient-Reported Outcomes From EMILIA, a Randomized Phase 3 Study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) Versus Capecitabine and Lapatinib in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. *Cancer* March 1, 2014; pp. 642-651.

ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗЫ РЕЦЕПТОРА ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ ДЕМОНСТРИРУЮ ВЫСОКУЮ АКТИВНОСТЬ ПРИ НАЛИЧИИ МУТАЦИИ T790M



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

Обнаружение мутации гена (делеция в 19 экзоне – Del19 и точечная замена в 21 экзоне – L858R) рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) предсказывает высокую чувствительность опухоли к ингибиторам тирозинкиназы, таким как gefitinib и erlotinib. Мутация гена EGFR встречается у 9-12% больных немелкоклеточным раком легкого в европейской популяции и у 20-25% в азиатской. Мутации преимущественно наблюдаются в аденокарциномах и у некурящих больных. Ингибиторы тирозинкиназы по результатам рандомизиро-

ванных исследований достоверно увеличивают частоту объективных эффектов и медиану времени до прогрессирования по сравнению с химиотерапией у ранее нелеченных больных с мутацией гена EGFR. Медиана продолжительности жизни для этих больных составляет 20-33 месяца, что разительно контрастирует с 8-10 месяцами у больных с метастатическим немелкоклеточным раком легкого без мутации. Однако несмотря на столь выразительные успехи, эффект ингибиторов тирозинкиназы EGFR продолжается около года и большинство больных после этого срока демонстрируют прогрессирование болезни. Существует три основных механизма развития резистентности к ингибиторам тирозинкиназы первого поколения (gefitinib, erlotinib). Примерно в половине случаев резистентность обусловлена возникновением дополнительной мутации в тирозинкиназной части рецептора – T790M (замена треонина на метионин в позиции 790), что нарушает связывание gefitiniba или erlotiniba с активными центрами. Еще в 35-40% случаев резистентность обусловлена активацией дополнительных сигнальных путей в опухолевой клетке, таких как c-Met, PI3KCA, что нивелирует негативный эффект блокады EGFR. У 10-15% больных резистентность к ингибиторам тирозинкиназы сочетается с морфологической трансформацией аденокарциномы в мелкоклеточный рак, механизм

подобной трансформации остается не до конца ясным. К сожалению ингибиторы тирозинкиназы второго поколения, такие как афатиниб, оказались недостаточно эффективными при развитии резистентности к ингибиторам первого поколения вследствие мутации T790M. Ингибиторы тирозинкиназы третьего поколения были синтезированы с целью индуцировать противоопухолевый эффект как при наличии мутаций Del19 и L858R, так и мутации T790M. В апрельском номере *The New England Journal* опубликованы результаты I-II фазы двух ингибиторов третьего поколения AZD9291 и роцилетиниба у больных немелкоклеточным раком легкого [1,2]. В исследование AZD9291 было включено 253 больных немелкоклеточным раком легкого с наличием мутаций Del19 или L858R и прогрессированием на фоне лечения ингибиторами тирозинкиназы первого поколения. AZD9291 назначали в дозах от 20 до 240 мг внутрь ежедневно постоянно до признаков непереносимой токсичности или прогрессирования заболевания. После оценки переносимости препарата в разных дозах произведен дополнительный набор пациентов на каждый дозовый уровень. На этапе повышения дозы от 20 мг до 240 мг не отмечено дозозамещающей токсичности. Наиболее частыми побочными эффектами для всех 253 больных, включенных в исследование, были диарея, кожная

сыпь, тошнота и снижение аппетита. В своем большинстве они были 1-2 степени, частота осложнений 3-4 степени, обусловленных приемом препарата, колебалась от 3% до 25% на разных дозовых уровнях. Частота объективного эффекта для всех больных составила 51%. Среди больных с подтвержденной мутацией T790M частота объективных эффектов составила 61%, при ее отсутствии – 21%. Медиана времени до прогрессирования была 9,6 месяцев и 2,8 месяца соответственно. Рекомендованной к дальнейшему изучению в качестве монотерапии была выбрана доза AZD9291 80 мг, которая при равной противоопухолевой эффективности с более высокими дозами обладает меньшей токсичностью. Другой препарат третьего поколения ингибиторов тирозинкиназы – роцилетиниб (rocicetinib) был изучен в рамках I-II фазы. На первый этап включались больные немелкоклеточным раком легкого с наличием мутации гена EGFR и прогрессированием на фоне лечения ингибиторами тирозинкиназы первого поколения. На второй этап включались больные с прогрессированием на фоне ингибиторов тирозинкиназы и наличием мутации T790M, которые получали препарат в дозах 500-625-750 мг перорально два раза в день ежедневно до признаков серьезной токсичности или прогрессирования. В исследование было включено 130 больных. При эскалации дозы препарата не от-

мечено дозозамещающей токсичности. Основными проявлениями токсичности были гипергликемия, тошнота, слабость, диарея и снижение аппетита. А подавляющее большинство вышеперечисленных осложнений были 1-2 степени за исключением гипергликемии, частота 3-4 степени которой составляла 22%. Гипергликемия контролировалась уменьшением дозы и назначением метформина. Объективный эффект был оценен у 63 больных, получивших терапевтически активные дозы (500 мг и более). Среди 46 больных с наличием мутации T790M частота объективного эффекта составила 59%, при отсутствии данной мутации – 29%. Медиана времени до прогрессирования (ожидаемая) составляет 13,1 мес. и 5,6 мес. соответственно. Таким образом, оба изученных препарата продемонстрировали высокую эффективность при назначении больным с немелкоклеточным раком легкого и резистентностью к ингибиторам тирозинкиназы вследствие повторной мутации T790M. Оба препарата обладают существенно меньшей активностью у больных с другими механизмами развития резистентности. Это делает актуальной необходимость получения ДНК из опухолевой клетки при выполнении биопсии опухоли или выделения ее из плазмы для определения мутации T790M. Для больных с подобной мутацией возможно продолжение лечения ингибиторами тирозинкиназы третьего поколения и использование химиотерапии в случае дальнейшего прогрессирования. Дополнительные 10-13 месяцев времени до прогрессирования на фоне ингибиторов тирозинкиназы третьего поколения должны существенно увеличить продолжительность жизни больных с мутированным геном EGFR. Требуется поиск эффективных стратегий у больных с резистентностью к ингибиторам тирозинкиназы первого-второго поколения с отсутствием мутации T790M.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛУЧЕВОМУ ЛЕЧЕНИЮ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А.В. Голанов^{1,2}, С.М. Банов², С.Р. Ильялов², Е.Р. Ветлова¹, В.В. Костюченко²

¹ ФГБУ НИИ нейрохирургии им. Бурденко, ² Центр «Гамма Нож», Москва

Развитие химиотерапии привело к существенному прогрессу в терапии злокачественных опухолей, но ее эффективность в отношении метастазов в головной мозг (МГМ) является недостаточной. Фракционированное облучение всего головного мозга (ОВГМ) было стандартным методом лечения МГМ, но обеспечивает ограниченный локальный контроль и, как следствие, неудовлетворительные клинические результаты. Радиохирургия с использованием аппаратов «Гамма Нож», «Кибер Нож» существенно изменила результаты лечения пациентов с МГМ, что позволило сформулировать новые стандарты лечения этой группы больных.

Настоящий обзор подводит итог текущих литературных данных радиохирургического лечения МГМ с акцентом на выживаемость и качество жизни, ответа опухоли на лечение и потенциальных комбинациях методов лечения МГМ.

В связи с успехами лечения онкологических больных, совершенствованием диагностики заболевания на ранних стадиях, длительность жизни пациентов увеличилась и, следовательно, частота регистрации МГМ возросла. По данным популяционного канцер-регистра (Population-based Maastricht Cancer Registry) из 2724 больных злокачественными опухолями, которые получили специфическое лечение в период с 1986 по 1995г, метастазы в головной мозг (МГМ) развились у 232 пациентов (8,5%). При этом актуальная частота развития МГМ после 5 лет наблюдения составила 16,3% у пациентов с диагнозом рака легкого, 9,8% при почечно-клеточном раке, 7,4% при меланоме, 5,1% при раке молочной железы, 1,2% при колоректальном раке[33].

Развитие метастатического поражения головного мозга является неблагоприятным фактором прогноза. В случае нерезектабельных МГМ, медиана выживаемости составляет только 51 день, поэтому эффективная терапия МГМ имеет первостепенное значение для прогноза и качества жизни пациентов[15].

В течение длительного времени сформировались основные методы лечения МГМ: стероидная терапия, хирургическая резекция, облучение всего головного мозга (ОВГМ) и, в последние годы, методы стереотаксической лучевой терапии.

Облучение всего головного мозга остается наиболее часто применяемым методом лечения МГМ[39]. Однако побочные эффекты и отсутствие стойкого локального контроля после проведения ОВГМ может превысить эффективность лечения: медиана выживаемости больных с МГМ, получавших ОВГМ, находилась в диапазоне 2,8-5,4 мес. и была менее 4,5 мес. в 8 из 9 исследований у 1925 из 1971

пациентов [18]. У больных с неблагоприятными прогностическими признаками (KPS<70) имеется незначительное различие общей выживаемости в группах больных с поддерживающей терапией или проведением ОВГМ: 1,7 мес. и 2,2 мес. соответственно (p=0,013). Существенное увеличение выживаемости после проведения ОВГМ отмечается только в группе больных с мелкоклеточным раком легкого[25]. Следовательно, проведение ОВГМ в самостоятельном варианте должно рассматриваться как недостаточное лечение у пациентов с МГМ и хорошим прогнозом. Проспективные рандомизированные исследования показали, что ОВГМ обеспечивает недостаточный по величине и ограниченный по времени контроль МГМ без увеличения общей выживаемости. Кроме того, нарушение нейрокognитивных функций, после проведения ОВГМ, значительно снижает качество жизни пациентов[38].

Хирургическое лечение остается стандартом лечения больших МГМ с клиническими проявлениями масс-эффекта. При этом два проспективных рандомизированных исследования показали улучшение выживаемости после хирургической резекции МГМ по сравнению с проведением ОВГМ в самостоятельном варианте[29]. В одном из своих ранних исследований Patchell показал результаты лечения пациентов с одиночными МГМ, которым проведена хирургическая резекция, в зависимости от наличия или отсутствия ОВГМ. Частота рецидивов была значительно меньше в группе ОВГМ (18%), чем в группе наблюдения (70%), но не было никакого существенного различия между группами в общей выживаемости или изменении неврологического статуса [28].

Совершенствование технологий лучевой терапии, формирование стандартов радиохирургического лечения привели к изменению парадигмы лечения больных с МГМ. Значение ОВГМ как стандарта лечения МГМ ставится под сомнение. Радиохирургическое лечение, определяемое как сфокусированное ионизирующее излучение, подведенное с высокой точностью к мишени за один сеанс, используя стереотаксическую технику подведения дозы, развивается как новый метод лечения[43; 45; 44]. Для реализации радиохирургического лечения возможно применение аппарата «Гамма нож» и различных линейных ускорителей, включая «КиберНож». Проведение радиохирургического лечения позволило преодолеть ограничения ОВГМ в отношении длительности локального контроля и общей выживаемости у больных с МГМ, что дало возможность сформулировать новые лечебные рекомендации для определения критериев лечения МГМ с хирургической, радиотера-

певтической и радиохирургической точек зрения [39; 17].

Основные принципы, определяющие роль лучевой терапии в лечении МГМ, которые недавно были сформулированы Американским обществом радиационной онкологии (ASTRO) на основе фактических данных[39], приведены ниже:

1. Добавление ОВГМ после хирургической резекции МГМ не улучшает общую выживаемость или неврологический статус, но улучшает локальный контроль и предотвращает появление новых метастазов вне зоны облучения (дистантных метастазов)

2. У отдельных пациентов с МГМ возможно проведение только радиохирургического лечения. В настоящее время не имеется ни одного хорошо организованного рандомизированного исследования, в котором было бы проведено сравнение эффективности хирургического и радиохирургического лечения у больных с одиночным МГМ. Добавление ОВГМ в этой ситуации не улучшает общую выживаемость или сохранение исходного неврологического статуса.

3. Применение радиохирургического буста вместе с ОВГМ у больных с множественными МГМ, при наличии факторов благоприятного прогноза у пациента, улучшает локальный контроль по сравнению с только ОВГМ.

4. Результаты двух рандомизированных исследований показали, что отсутствие ОВГМ после радиохирургического лечения обеспечивает сохранение нейрокognитивных функций и лучшее качество жизни.

5. Рандомизированное исследование RTOG 950831 показало улучшение KPS и снижение дозы стероидов в течение 6 месяцев после использования радиохирургического буста вместе с ОВГМ.

6. Проведение ОВГМ в самостоятельном варианте можно рассматривать как лечебную опцию, не дающую преимуществ в плане общей выживаемости в сравнении с комбинацией РХ и ОВГМ у пациентов с множественными МГМ.

Контроль МГМ может иметь значение для сохранения качества жизни пациента, но не всегда оказывает влияние на выживаемость, которая определяется активностью и распространенностью экстракраниальной болезни. В этой ситуации системное лечение играет важную роль, при этом, преимуществом радиохирургии является возможность проведения ее в амбулаторном режиме, без нарушения графика введения химиотерапевтических препаратов[37].

В исследовании EORTC 22952-26001 проведена оценка влияния ОВГМ после хирургической резекции или радиохирургии на общую выживаемость и локальный контроль. Из 359 включенных в исследование пациентов с 1-3 МГМ, 199 пациен-

тов получили радиохирургическое лечение, а 160 пациентам проведена хирургическая резекция МГМ. Итоги исследования показали, что ОВГМ снижает частоту локальных (с 31% до 19%, p=0,04) или дистантных (с 48% до 33%, p=0,023) рецидивов, но не сохраняет неврологический статус и не увеличивает общую выживаемость [20; 12]

Аналогичные результаты показаны в другом рандомизированном исследовании, где проведена оценка ОВГМ как компонента комбинированного лечения (совместно с радиохирургией). В исследование включено 132 пациента с наличием от 1 до 4 МГМ, (<3 см в диаметре). Медиана выживаемости и общая выживаемость в течение 1 года были: 7,5 мес. и 38,5% в группе комбинированного лечения; 8,0 мес. и 28,4% в группе РХ (p=0,42). Частота общих рецидивов МГМ в течение 12 мес. была 46,8% в группе комбинированного лечения и 76,4% в группе радиохирургии (P=0,001). Таким образом, использование ОВГМ совместно с РХ не улучшало выживаемости пациентов с 1 - 4 МГМ, но интракраниальная прогрессия чаще регистрировалась у пациентов, не получивших ОВГМ [1].

В недавно проведенном рандомизированном исследовании проведено сравнение результатов лечения у пациентов с МГМ в группе проведения ОВГМ в самостоятельном варианте и в группе комбинированного лечения (ОВГМ и радиохирургии). Исследование было прекращено с промежуточной оценкой на уровне 60% накопления, так как локальные рецидивы в течение 1 года составила 100% в группе ОВГМ, и только и у 8% у пациентов в группе комбинированного воздействия. Хотя и наблюдалась тенденция к улучшению медианы выживаемости в группе комбинированного лечения (11 мес. против 7,5 мес.), различие не было значимым[14].

Цель настоящего обзора - обобщить современную литературу о радиохирургическом лечении МГМ в свете общей выживаемости, локального и дистантного контроля очагов, качества жизни, потенциальных комбинаций лечения МГМ, а также в свете отношения к облучению всего головного мозга.

Клиническая эффективность радиохирургического лечения

Рак легкого

Показатели локального контроля после радиохирургии МГМ рака легкого находятся в интервале между 81%-98% [7; 9]. Контроль опухолевого роста после радиохирургии на аппарате «Гамма Нож» зависит от объема опухоли: в интервале между 94% для метастазов с объемом 0,5-2см³ и 85,7% для опухолей от 8-14см³ с лучшими результатами в случае применения минимальных доз не ниже 18 Гр [27].

Показатели медианы общей выживаемости для пациентов с МГМ немелкоклеточного рака легких

(НМРЛ), получавших радиохирургию на аппарате «Гамма Нож» рандомизировались в диапазоне от 9 до 18 месяцев[27; 22]. Необходимо отметить, что медиана общей выживаемости была больше для подгруппы больных НМРЛ с EGFR мутацией, (где имеется чувствительность к EGFR тирозин-киназным ингибиторам) и составляет 14,5 мес. в группе пациентов с мутацией в гене EGFR, против 7,6 мес. (p=0,09) у пациентов с не мутированным типом гена [7].

Максимальная величина медианы общей выживаемости в 18 месяцев показана при одиночном МГМ от НМРЛ после комбинированного лечения на аппарате «Гамма Нож» и ОВГМ, но в целом сочетание ОВГМ и радиохирургии на аппарате «Гамма Нож» не обеспечивают лучшую выживаемость, чем проведение радиохирургии в самостоятельном варианте[27].

Рак молочной железы
Проведение ОВГМ в случае МГМ рака молочной железы обеспечивает только ограниченный локальный контроль с интракраниальным рецидивом в среднем через 3-5 мес. [26]. В случае проведения радиохирургического лечения в рамках «salvage-терапии» после ОВГМ, медиана выживаемости увеличивается до 10,3-14 месяцев [13].

Результаты четырех ретроспективных исследований лечения МГМ рака молочной железы после радиохирургии на аппарате «Гамма Нож» у 599 пациенток показали высокий уровень локального контроля в интервале между 90%-94% с медианой общей выживаемости от 10 до 16 месяцев[18]. Выживаемость пациенток согласно классам RPA I, II, и III составила 34,9; 9,1 и 7,9 мес. соответственно [24].

Ретроспективный анализ лечения 383 больных раком молочной железы показал, что опухолевый подтип является важным фактором, приводящим к существенным различиям в прогнозе. Медиана общей выживаемости для пациентов с базальным подтипом (триплет-негативный), люминальным (ER+, PR+, HER2-), Her2-подтипом (ER-, PR-, Her2+) и люминальным-B подтипом (триплет позитивный) составила 7,3; 10; 17,9 и 22,9 месяцев, соответственно[37].

Меланома

Основываясь на низкой эффективности ОВГМ в плане локального контроля, МГМ меланомы считаются радиорезистентными. Это положение распространяется на радиохирургию, так как различные серии исследований результатов лечения МГМ меланомы показали локальный контроль опухоли в интервале между 73% и 90% [16; 2]. В группе комбинированного лечения больных с МГМ меланомы и рака почки медиана выживаемости составила 23,5 месяца для пациентов в RPA I класса и 10,5 месяцев для пациентов RPA II или III класса[2]. В случае стабильной экстракраниальной болезни медиана выживаемости была 22 мес. для

пациентов с одиночным МГМ меланомы, когда иммунотерапия началась сразу после радиохирургического лечения [16].

Почечно-клеточный рак

МГМ почечно-клеточного рака так же считаются слабо реагирующими на ОВГМ с общей выживаемостью в интервале 3,0-4,4 мес. [42]. Проведение радиохирургического лечения обеспечило локальный контроль в интервале 83%-96%, с результатом медианы выживаемости в диапазоне 9,5 - 13 месяцев [34; 34; 10].

В случае радиохирургического лечения пациентов RPA I класса, медиана выживаемости составила 18 - 24 мес. [23]. Добавление ОВГМ не предотвращает развитие дистантных МГМ у больных с почечно-клеточным раком [21].

Колоректальный рак

Контроль МГМ от колоректального рака после проведения РХ достигается в 84-96% случаев лечения на аппарате "Гамма Нож", в то время как комбинированное лечение не улучшает выживаемость и показатели локального контроля опухоли [6; 19].

В исследовании Heisterkamp показано преимущество применения дозо-эскалированного графика ОВГМ (20 x 2 Гр/15 x 3 Гр) в отношении выживаемости пациентов с МГМ при колоректальном раке. Общая выживаемость на сроке 6 мес. составила 17% у пациентов в случае проведения ОВГМ в стандартном режиме дозирования (10 фракций x 3 Гр) и 50% в случае проведения ОВГМ в дозо-эскалированном режиме. Однако остается не ясным: сохраняется ли преимущество дозо-эскалированных режимов ОВГМ на более поздних сроках наблюдения. Кроме того, проведенный в 2012 г. метаанализ результатов проведения ОВГМ не показал преимуществ проведения дозо-эскалированных режимов

ОВГМ в общей группе онкологических пациентов с МГМ [11].

Облучение всего головного мозга

Лишь немногие исследования сравнили результаты радиохирургического лечения непосредственно с ОВГМ. Показатель локального контроля у пациентов с 1-3 МГМ, получивших лечение линейным ускорителем был лучше после радиохирургического лечения, чем после ОВГМ для пациентов cRPA I и II классов, в то время как общая выживаемость и дистантный контроль значительно не различались [31].

Таким образом, на текущий момент, пока не имеется ни одного исследования, которые показали былучшие результаты лечения в отношении локального контроля или общей выживаемости, чем радиохирургическое лечение.

Три конечные точки исследования важны для определения значения комбинации ОВГМ и радиохирургического лечения: общая выживаемость, локальный контроль очага после лучевого лечения и дистантный контроль (профилактика новых метастазов).

Облучение всего головного мозга и радиохирургическое лечение. Локальный контроль

Локальный контроль метастазов, после радиохирургического лечения зависит от минимальной дозы подведенной к очагу, которая должна быть не ниже 18 Гр. В случае, когда доза была менее 16 Гр, локальный рецидив облученных очагов составляет 27-38%, при этом дополнительное проведение ОВГМ в самостоятельном варианте не улучшает локальный контроль [40].

Опубликованные Aoyama результаты рандомизированного исследования лечения пациентов с 1-4 МГМ показали актуарийный локальный контроль в 88,7% случаев через 12 мес. в группе ОВГМ и РХ и в 72,5% - в группе РХ. Общая выживаемость и длительность сохранения неврологического статуса идентичны в обеих группах без статистически значимого различия [1].

Отдельные исследования показали улучшение 1 годичного показателя локального контроля в комбинации ОВГМ и радиохирургии, но несколько больших ретроспективных исследований не показали различий локального контроля между группой комбинированного лечения (ОВГМ и РХ) и группой РХ в самостоятельном варианте [8; 30].

Облучение всего головного мозга и радиохирургическое лечение. Дистантный контроль

Радиохирургия является локальным лечением, поэтому профилактического эффекта в отношении развития дистантных метастазов в головном мозге нельзя ожидать. У пациентов с МГМ после радиохирургического лечения дистантные метастазы развиваются у 39-52% пациентов [5].

ОВГМ было предложено для профилактики дистантных рецидивов в головном мозге. Теоретическим аргументом является наличие микроскопических очагов заболевания, не визуализируемых имеющимися методами диагностики. Тем не менее, некоторые исследования показали, что новые дистантные МГМ появляются несмотря на проведение ОВГМ.

Рандомизированное исследование показало, что даже у пациентов, которые получили комбинированное

лечение (ОВГМ и РХ) актуарийный показатель развития дистантных МГМ на сроке 12 мес. был 41,5% [1]. Аналогично в исследовании Чао показано, что у 45% пациентов развились дистантные метастазы через 6 месяцев после проведения ОВГМ [4]. При почечно-клеточном раке дистантные метастазы развивались как после радиохирургии, так и после ОВГМ (46% против 50%) [21].

Следовательно, развитие новых метастазов в головном мозге следует ожидать у значительного количества пациентов, после проведения ОВГМ. В этой ситуации повторное применение ОВГМ проводится в исключительных ситуациях, в то время как радиохирургическое лечение остается вариантом продолжения лечения [13].

Облучение всего головного мозга и радиохирургическое лечение. Общая выживаемость

Чао сообщил о медиане выживаемости 17,7 месяцев в исследовании пациентов, подвергнутых радиохирургическому лечению рецидивов после первоначального ОВГМ [4]. Этот результат предлагает новые терапевтические возможности в случае прогрессии процесса после ОВГМ.

В мульти-центровом ретроспективном исследовании (n=502 пациента, получавших ОВГМ и радиохирургический буст) зарегистрирована медиана выживаемости 16,1; 10,3 и 8,7 месяцев для пациентов с RPA I, II, III классов соответственно. Результаты свидетельствуют об улучшении выживаемости пациентов с радиохирургическим бустом по сравнению с пациентами с ОВГМ в самостоятельном варианте лечения [32].

Chidel проанализировал дифферен-

цированный эффект срока проведения ОВГМ после радиохирургического лечения. В случае проведения ОВГМ с отсрочкой на момент развития рецидива после радиохирургии имеется самая длинная медиана выживаемости (11,6 мес.), по сравнению с пациентами, где радиохирургия и ОВГМ проводились одновременно, однако различия не были статистически значимыми [5].

Качество жизни

Пациенты, получающие радиохирургическое лечение, имеют значительно более низкий риск снижения когнитивных функций в течение 4 мес., по сравнению с пациентами, перенесшими дополнительно ОВГМ [3]. Вывод из этого исследования было интерпретировано как 1 уровень доказательности в поддержку использования радиохирургического лечения в самостоятельном варианте. ОВГМ вызывает негативное воздействие на качество жизни, в частности, из-за усталости, потери волос и вызывает когнитивную дисфункцию сразу после начала лучевой терапии [35].

Нарушения вербальных функций и памяти наблюдаются, как после лечебного, так и после профилактического облучения головного мозга [41]. В недавно опубликованном проспективном рандомизированном исследовании EORTC III фазы с включением 359 пациентов, показано, что ОВГМ после операции или радиохирургического лечения МГМ оказывает негативное влияние на качество жизни [36].

Статья опубликована в русскоязычном издании журнала "Злокачественные опухоли". Полную версию статьи можно прочитать на сайте www.malignanttumors.org

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ РАДИОТЕРАПИЯ ПО СРАВНЕНИЮ С ЛОБЭКТОМИЕЙ У БОЛЬНЫХ ОПЕРАБЕЛЬНЫМ НМРЛ 1 СТАДИИ: АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ДВУХ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Стандарт лечения операбельного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) 1 стадии является лобэктомия с медиастанальной лимфаденэктомией. Стереотаксическая аблативная радиотерапия (САР) показала впечатляющие результаты у неоперабельных пациентов с 1 стадией НМРЛ.

В двух рандомизированных исследованиях 3 фазы (STARS и ROSEL) изучалась эффективность САР по сравнению с хирургическим лечением у операбельных больных с 1 стадией НМРЛ (T1-2a (<4 см) N0M0), однако, оба исследования были остановлены преждевременно в связи с низкой скоростью набора пациентов. Целью настоящего анализа было обобщить данные, которые удалось получить в этих двух рандомизированных исследованиях.

58 пациентов было включено: 31 - в группу САР, 27 - в группу хирургического лечения. Медиана наблюдения составила 40,2 мес. в первой группе и 35,4 мес. во второй. В группе хирургического лечения погибло 6 пациентов, в группе радиотерапии - только один. 3-летняя общая выживаемость составила 95% в группе САР и 79% в группе лобэктомии. Различия были в пользу радиотерапии - HR=0,14 [95% ДИ 0,017-1,190], p=0,037. 3-летняя безрецидивная выживаемость между группами не отличалась - 86% и 80% для САР и хирургии соответственно (HR=0,69 [95% ДИ 0,21-2,29], p=0,54). В группе САР один пациент имел местный рецидив, 4 - метастазы в региональных лимфатических узлах, 1 - отдаленные метастазы. В группе хирургического лечения один больной был с метастазами в региональные

лимфатические узлы, 2 - имели метастазы в легкие. Частота осложнений, обусловленных лечением, 3 степени составила 10% для САР. Побочных эффектов 4 степени не выявлено. В группе хирургического лечения частота побочных эффектов 3-4 степени составила 44%, 5 степени (смерть пациента) - 4%.

"Стереотаксическая аблативная радиотерапия может быть в будущем вариантом лечения операбельных больных НМРЛ 1 стадии. Необходимо провести дополнительные рандомизированные исследования, которые позволят сделать окончательный вывод", - считают авторы.

Источник: Joe Y Chang et al. Lancet Oncology, Online First, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70168-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70168-3).

РАДИОЧАСТОТНАЯ АБЛАЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ В ЛЕГКИЕ

Малоинвазивные вмешательства все чаще используются в онкологии. Радиочастотная абляция (РЧА) широко применяется у больных с метастазами в печень. Задачей проспективного анализа было изучить эффективность РЧА у пациентов с метастазами в легкие.

Набор больных в анализ проходил в двух центрах в течение 8 лет. РЧА проводилась под общей анестезией и под контролем компьютерной томографии. 566 пациентам с 1037 метастазами в легкие была выполнено 642 РЧА. Средний возраст составил 62,7 лет. Наиболее частыми локализациями первичной опухоли были колоректальный рак (52%), рак почки (12%), опухоли мягких тканей (9%). 53% больных имели только 1 метастаз, 25% - 2, 14% - 3, 5% - 4, 4% - 5-8 очагов. В 75% случаев метастазы были только с одной стороны, в 25% - в обоих легких. Медиана диаметра метастаза составила 15 мм (от 4 до 70 мм). 22% больных имели другие, внелегочные метастазы.

Медиана наблюдения была 35,5 мес. Медиана общей выживаемости составила 62 мес. 5-летняя общая выживаемость была 51,5%. Выживаемость без прогрессирования в течение 1 года была 40,2%, в течение 5 лет - 13,1%. 82% больных имели рецидив в области РЧА. У 54% больных рецидив появился в течение первого года после РЧА. 136 (24%) больных РЧА была выполнена повторно. Прогрессирование после РЧА достоверно приводило к ухудшению общей выживаемости (P = 0,011). У пациентов с колоректальным раком неблагоприятными факторами были размер метастаза более 2 см (P = 0,0027) и число метастатических очагов 3 и более (P = 0,011). Авторы делают вывод, что РЧА может проводиться у некоторых пациентов с небольшими (2-3 см) метастазами в легкие.

Источник: T. de Baère et al. Ann Oncol (2015) 26 (5): 987-991.

ОБЗОР РОССИЙСКИХ ИННОВАЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОНКОЛОГИИ



**К.А. Ходова,
Фонд «Сколково»**

В настоящее время резидентами Кластера биологических и медицинских технологий Фонда «Сколково» являются 235 инновационных компаний, более 50 из которых занимаются разработками в области диагностики и лечения онкологических заболеваний. В 2014 году в этих компаниях работали около 1 500 сотрудников, резидентами Сколково было подано 115 заявок на регистрацию объектов интеллектуальной собственности. Проекты находятся на разных стадиях зрелости – от подтверждения концепции до клинических исследований.

Работая в области диагностических решений в онкологии, компания «Новые молекулярные технологии» разрабатывает метод дифференциального анализа онкомутаций в сложных смесях ДНК (ДАОСС) с целью достоверного выявления редких мутаций - до 1 : 100 000. В настоящее время разработаны новый метод пробоподготовки, при котором каждая молекула помечается уникальным «баркодом», и ин-

струменты для анализа получаемых данных с помощью биоинформатических подходов. В рамках валидации метода на верифицированных контрольных образцах (Horizon Dx) при избирательности 1 : 1 000 доля корректных интерпретаций составила > 96%. На клинических образцах (FFPE, цитология, плазма крови; n = 184) при избирательности до 1 : 1 000 конкордантность с золотым стандартом составила 98,7%. Полученные данные подтверждают валидность нового метода и позволяют перейти к разработке на его основе наборов для рутинных тестов на биопсийном материале с избирательностью до 1 : 100 (с целью выявления точечных мутаций и для оценки копийности), для выявления циркулирующей ДНК, а также анализа внутриопухолевой гетерогенности с избирательностью до 1 : 1 000.

Более половины резидентов Сколково в области биомедицины занимаются разработкой новых лекарственных препаратов. Компания «Отечественные фармацевтические технологии» разрабатывает новый ингибитор ALK/NAUK1 киназа для терапии немелкоклеточного рака легкого и других солидных опухолей. Лекарственный кандидат NPT-010 ингибирует NUAК1 и ALK киназы, включая основные клинические мутантные формы ALK, и, в отличие от кризотиниба, проникает через гемато-энцефалический барьер. NUAК1 киназа – это новая терапевтическая мишень, экспрессия NUAК1 обнаружена в различных солидных опухолях: немелкоклеточный рак легкого, рак желудка, колоректальный рак, тройной негативный рак молочной железы и коррелирует с более поздней стадией заболевания, наличием метастазов, уменьшением общей и безрегрессивной выживаемости. При

этом концепция ингибирования NUAК1 киназа пока не исследована в клинической практике. Показано, что NUAК1 индуцирует инвазивное поведение опухолевых клеток через активацию Akt-mTOR, а ингибирование NUAК1 при инкубировании опухолевых клеток в бессывороточной среде, в присутствии разрабатываемого NPT-001 снижает инвазивность NUAК1+ опухолевых клеток. Полученные предварительные данные активности лекарственного кандидата позволяют перейти к полномасштабным доклиническим испытаниям с предположительным выходом в первую фазу клинических исследований в 2017-2018 гг.

Компания «ОнкоТартис» разрабатывает портфель противоопухолевых препаратов на основе оригинальной научной концепции «противораковой химической хирургии». Для реализации нового подхода в поиске лекарственных кандидатов была разработана собственная технологическая тагнеспецифичная платформа, основанная на эпигенетическом различии между клетками различных тканей/органов. Разрабатываемые препараты нового класса направлены на лечение рецидивирующих, метастазирующих и лекарственно-устойчивых форм онкологических заболеваний (онкогематологических, меланомы, рака простаты, рака молочной железы, рака яичников) и действуют по принципу селективной элиминации всех клеток, принадлежащих к тому или иному органу или ткани, при этом являясь малотоксичными для других тканей и организма в целом. Первый из класса лекарственных кандидат OT-82 высоко-селективен к трансформированным гематопоетическим клеткам. В доклинических исследованиях

OT-82 продемонстрировал более низкую токсичность к негематопоетическим тканям по сравнению с лекарственными препаратами, используемыми в настоящее время в первой линии терапии острых лейкозов, а также высокую эффективность в отношении различных онкогематологических моделей. В настоящее время доклинические испытания завершены, начало клинических исследований планируется в 2016 г.

Одной из многообещающих областей в онкологии является иммунотерапия опухолей. Компания «Селекта (PUC)» занимается разработкой нового поколения иммунотерапии на основе синтетических вакцинных наночастиц (SVP), состоящих из полимеров, иммуномодуляторов, T- и B-антигенов. Технология SVP обеспечивает необходимую активацию и/или ослабление сигналов, которые устанавливают желаемый антиген-специфический иммунный ответ, позволяя его моделировать в зависимости от целей терапии. Характеристики частиц оптимизированы для воздействия на соответствующие клетки иммунной системы и оптимальной координации прохождения иммунных сигналов. Один из проектов компании в области онкологии направлен на разработку лекарственного препарата для ВПЧ-ассоциированных опухолей. В первых экспериментах при введении SVP были показаны индукция цитотоксического ответа T-лимфоцитов и улучшение выживаемости, а также подавление метастазирования в модели опухоли, вызванной ВПЧ. В настоящее время противоопухолевая вакцина на основе технологии SVP находится в фазе доклинических испытаний, начало клинических исследований запланировано на

2016-2017 гг.

Таргетная наномедицина представляет новый класс терапевтических решений. Компания «Байнд (PUC)» занимается разработками лекарственных препаратов в онкологии на базе наноплатформы таргетной доставки цитотоксических соединений Accurins™, которые позволяют контролировать распределение лекарственного препарата посредством целого ряда механизмов, обеспечивая максимальное накопление цитотоксического агента в опухоли. Accurins™ представляют собой многослойные наночастицы, состоящие из полимера, задерживающего лекарственный препарат и позволяющего контролировать степень его высвобождения; загружаемого терапевтического агента, широкий спектр которых может включать малые молекулы, пептиды, белки и нуклеиновые кислоты; защитного слоя, позволяющего избежать иммунного ответа; и таргетных лигандов, обеспечивающих адресную доставку и аккумуляцию частиц в опухоли. Флагманский лекарственный препарат на основе Accurins™ BIND-014 находится во второй фазе клинических исследований у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), первые результаты которого демонстрируют эффективность препарата при KRAS-мутантной форме НМРЛ: уровень подтвержденных объективных ответов составил 22%, медиана выживаемости без прогрессирования – 2,7 мес. При плоскоклеточной гистологической форме НМРЛ медиана выживаемости без прогрессирования составила 2,8 мес., предварительно медиана общей выживаемости – 11,1 мес. Клинические исследования BIND-014 продолжаются. Кроме того, компания занимается разработкой новых лекарственных препаратов для других нозологий на основе платформы Accurins™.

Если Вас заинтересовали разработки резидентов Сколково, за дополнительной информацией можно обратиться по электронному адресу: grantbmt@sk.ru.

БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ: КОНГРЕСС ASCO 2015

На ежегодной конференции ASCO, прошедшей с 29 мая по 2 июня этого года активно обсуждали многообещающие иммуно-онкологические препараты компании «Бристол-Майерс Сквибб», было представлено 23 устных и постерных доклада, посвященных лечению меланомы, немелкоклеточ-

ного рака легкого, опухолей ЖКТ, рака почки, печени и множественной миеломы.

В исследовании CheckMate-057: продемонстрирован беспрецедентный успех в лечении распространенного и рефрактерного к стандартной терапии плоскоклеточного рака легкого.

Ниволумаб – первый PD-1 ингибитор, продемонстрировавший увеличение общей выживаемости (ОВ) в сравнении со стандартной химиотерапией доцетакселом во второй линии терапии плоскоклеточного рака легкого в исследовании III фазы. Рак легкого является причиной высокой смертности во

всем мире, по данным ВОЗ ежегодно умирают более 1,5 млн пациентов. Смертность от рака легкого больше, чем общая смертность от колоректального рака, рака простаты и молочной железы. Более 85% случаев рака легкого – немелкоклеточный рак.

CheckMate-057 это открытое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование III фазы, включающее больных с распространенным плоскоклеточным раком легкого после прогрессирования на химиотерапии платиносодержащими схемами. Ниволумаб продемонстрировал улучшение объективного ответа опухоли: 19% в сравнении с 12% доцетакселом, P=0,0246. Медиана длительности ответа на лечение ниволумабом составила 17,2 мес против 5,6 мес доцетакселом, а среднее время до опухолевого ответа – 2,1 мес и 2,6 мес соответственно. В исследовании также

определена роль экспрессии PD-L1 на основании общей выживаемости (ОВ). Экспрессия PD-L1 обнаружена в опухолевой ткани в 78% случаев (455 из 582), в зависимости от уровня экспрессии пациенты распределены по группам – 1%, 5% и 10%. При экспрессии PD-L1 в 1% и более опухолевой ткани продемонстрировано увеличение ОВ в два раза, это несомненно большой прорыв в лечении немелкоклеточного рака легкого. Уровень экспрессии явился предиктором успеха при терапии ниволумабом, таблица 1.

CheckMate-057 это второе клиническое исследование III фазы, продемонстрировавшее увеличение общей выживаемости при лечении немелкоклеточного рака легких ниволумабом. Ранее в текущем году исследование III фазы CheckMate-017 было завершено раньше срока ввиду достижения высоких показателей общей вы-

Таблица 1. Медиана общей выживаемости в зависимости от экспрессии PD-L1

Уровень экспрессии PD-L1	Ниволумаб	Доцетаксел
≥1%, HR = 0.59 (95% CI, 0.43- 0.82)	17.2 мес	9.0 мес
<1%, HR = 0.90 (95% CI, 0.66- 1.24)	10.4 мес	10.1 мес
≥5%, HR = 0.43 (95% CI, 0.30-0.63)	18.2 мес	8.1 мес
<5%, HR = 1.01 (95% CI, 0.77- 1.34)	9.7 мес	10.1 мес
≥10%, HR = 0.40 (95% CI, 0.26-0.59)	19.4 мес	8.0 мес
<10%, HR = 1.00 (95% CI, 0.76- 1.31)	9.9 мес	10.3 мес

живаемости при лечении ниволумабом в сравнении с доцетакселом у ранее получавших лечение пациентов распространенным плоскоклеточным раком легкого, и явилось основанием для регистрации первого показания ниволумаба FDA в США.

В CheckMate-017 ниволумаб продемонстрировал высокий уровень ОВ: 42% в сравнении с 24% при лечении доцетакселом.

CheckMate-017 это открытое рандомизированное клиническое исследование III фазы, оценивающее эффективность терапии ниволумабом в дозе 3мг/кг внутривенно каждые 2 недели в сравнении со стандартной терапией – доцетакселом 75 мг/м² внутривенно каждые 3 недели у пациентов с распространенным плоскоклеточным раком легкого после прогрессирования наплатинсодержащих режимах химиотерапии. Оценивались общая выживаемость, а также выживаемость без прогрессирования и опухолевый ответ.

Ниволумаб демонстрирует устойчивое, статистически значимое преимущество над доцетакселом по выживаемости без прогрессирования и опухолевому ответу. Полученные результаты показывают что одногодичная выживаемость без прогрессирования у ниволумаба выше, чем у доцетаксела: 21% против 6,4%. Медиана времени до прогрессирования составила 3,5 мес у ниволумаба, 2,8 мес у доцетаксела (HR 0,62, 95% CI, 0,47-0,81, P=0,0004). При терапии ниволумабом достигнуто статистически значимое преимущество и в объективном ответе опухоли: 20% против 8,8% при терапии доцетакселом (95% CI, P=0,0083). Ответ опухоли на терапию ниволумабом сохраняется длительное время и медиана длительности опухолевого ответа не достигнута (2,3 – 21+ мес), большинство пациентов продолжают наблюдение без прогрессирования, медиана длительности опухолевого ответа на доцетаксел – 8,4 мес (1,4 – 15+ мес).

Профиль безопасности ниволумаба более благоприятный в сравнении с доцетакселом и не отличается от других исследований. Нежелательные явления при терапии ниволумабом отмечены у 58% пациентов, при этом 3-4 степени – у 6,9%, 5 степени – не зафиксировано. При терапии доцетакселом нежелательные явления были у 86% пациентов, 3-4 степени в 55% случаев, 5 степени – 2,3%, включая гематологическую и негематологическую токсичность.

Исторически возможности системного лечения рака легкого ограничены. Эффективность терапии ниволумабом, продемонстрированная в ходе ASCO 2015 дает первый значительный прорыв в терапии немелкоклеточного плоскоклеточного рака легкого за последнюю декаду. Ниволумаб не только демонстрирует увеличение общей выживаемости и частоты объективного ответа опухоли в сравнении со стандартной химиотерапией, но и позволяет сохранить этот эффект с течением времени.

Опубликовано на правах рекламы

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕГОРАФЕНИБА У АЗИАТСКИХ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ, ПОЛУЧАВШИХ РАНЕЕ ТЕРАПИЮ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 3 ФАЗЫ CONCUR

В международном регистрационном исследовании 3 фазы CORRECT регорафениб достоверно улучшал общую выживаемость у больных метастатическим колоректальным раком, рефрактерным к предшествующему лечению. В этом исследовании только 111 из 760 больных принадлежали к азиатской расе (большинство японцы). Задачей второго крупного рандомизированного исследования CONCUR являлась оценка эффективности препарата в азиатской популяции.

243 пациента азиатской расы с метастатическим колоректальным

раком, получивших не менее двух линий терапии, проживающих в Китае, Вьетнаме, Южной Корее, были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы:

- регорафениба 160 мг перорально 1 раз в день + поддерживающая терапия (n=136);
- плацебо + поддерживающая терапия (n=68).

Лечение проводилось с 1 по 21 дни каждого 28-дневного цикла. Первичной конечной точкой была общая выживаемость.

Медиана общей выживаемости была достоверно лучше в группе регорафениба и составила 8,8 мес.

(95% ДИ 7,3-9,8) по сравнению с группой плацебо – 6,3 мес. (95% ДИ 4,8-7,6) (HR=0,55, P=0,00016). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 3,2 и 1,7 мес. в группах регорафениба и плацебо соответственно (HR=0,31, P<0,0001). Частота объективных ответов в группе ингибитора была 4% (все ответы частичные). Медиана продолжительности ответа составила 4,8 мес. В группе плацебо ответов зарегистрировано не было. Контроль над болезнью был достигнут у 51% больных на регорафенибе и только у 7% – в группе плацебо (P<0,0001). Побочные эффекты, об-

условленные терапией, встречались в 97% случаев при назначении регорафениба и в 46% – при назначении плацебо. Серьезные нежелательные явления были отмечены у 9% больных на регорафенибе и у 4% пациентов, получающих плацебо.

Авторы делают вывод, что во втором крупном исследовании регорафениб продемонстрировал эффективность в качестве препарата последовательной терапии метастатического колоректального рака у пациентов азиатской расы.

Источник: Li et al. *Lancet Oncology*, June 2015. Vol.16, No.6, p.619-629.

В РАНДОМИЗИРОВАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ КООПЕРИРОВАННЫХ ГРУПП ECOG-ACRIN ИЗУЧИЛИ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОВМЕСТНОГО БЛОКИРОВАНИЯ VEGF/MTOR И VEGFR/RAF/MTOR У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПОЧКИ CONCUR

Ингибирование нескольких патогенетических путей, способствующих развитию и метастазированию почечно-клеточного рака (ПКР), представляется важным. В рандомизированном исследовании 2 фазы BEST, проводимом кооперированными группами ECOG-ACRIN, изучили эффективность комбинации сорафениба, как ингибитора VEGFR и Raf-киназы, и темсиролимуса, как ингибитора mTOR, а также комбинации бевацизумаба, блокирующего VEGF, и темсиролимуса, или сорафениба + бевацизумаба. Результаты сравнивались с эффективностью монотерапии бевацизумабом.

361 пациент со светлоклеточным метастатическим ПКР, получавший не более 1 линии предшествующей терапии, был рандомизирован в 4 группы:

- бевацизумаба и темсиролимуса (группа В)

- евацизумаба и сорафениба (группа С)

- сорафениба и темсиролимуса (группа D).

Сорфениб использовался в дозе 200 мг 2 раза в день. Бевацизумаб назначался в группах А и В в стандартной дозировке, в группе С - в дозе 5 мг/кг. Темсиролимус применялся в обычной дозе - 25 мг. Главным критерием эффективности была выживаемость без прогрессирования.

Медиана выживаемости без прогрессирования составила в группах:

бевацизумаба - 7,5 мес. (90% ДИ, 5,8-10,8);

бевацизумаба и темсиролимуса - 7,6 мес. (90% ДИ, 6,7- 9,2);

бевацизумаба и сорафениба - 9,2 мес. (90% ДИ, 7,5-11,4);

сорафениба и темсиролимуса - 7,4 мес. (90% ДИ, 5,6- 7,9).

Отношение рисков прогрессирования (HR) между группой А и группами В, С, D было 1,01, 0,89 и 1,07, соответственно. Различия оказались статистически недостоверными (P = 0,95, 0,49 и 0,68).

6-месячная выживаемость без прогрессирования также не отличалась между группами и была 55% для бевацизумаба, 56% для беваци-

зумаба и темсиролимуса, 59% для бевацизумаба и сорафениба и 54% для сорафениба и темсиролимуса.

Авторы делают вывод, что комбинации препаратов, влияющих на различные мишени (VEGF, VEGFR, Raf, mTOR), не улучшают медиану выживаемости без прогрессирования по сравнению с монотерапией бевацизумабом.

Источник: Keith T. Flaherty et al. *JCO* June 15, 2015 *JCO*.2015.60.9727.

Газета
Российского общества
клинической онкологии

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

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 6.2015 – тираж
4000 экз. Заказ 2500.

Распространяется
бесплатно.

При перепечатке материалов
необходимо получить
разрешение редакции.