

**ЛУЧЕВАЯ  
ТЕРАПИЯ РАКА  
ЛЕГКОГО**

стр. 3

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
ГЕФИТИНИБА  
В ТЕРАПИИ НМРЛ  
Моисеенко В.М. с соавт.**

стр. 4

**ВОЗМОЖНОСТИ  
ЛЕКАРСТВЕННОГО  
ЛЕЧЕНИЯ НМРЛ  
Борисова ЕИ, ГуторовСЛ**

стр. 7

**МЕЗОТЕЛИОМА  
ПЛЕВРЫ  
Бычков М.Б.**

стр. 11

**РЕКОМЕНДАЦИИ  
NICE ОТНОСИТЕЛЬНО  
ЛЕЧЕНИЯ КОЛО-  
РЕКТАЛЬНОГО РАКА**

стр. 13



# RUSSCO

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО  
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Официальная газета общества | Выпуск 5 • 2012

**МЕРОПРИЯТИЯ  
ОБЩЕСТВА ОНКОЛОГОВ-  
ХИМИОТЕРАПЕВТОВ.  
МАЙ-ИЮНЬ 2012**

21 мая

**Научно-практическая  
конференция "Как лечить  
опухоль головного мозга"**  
Нижний Новгород

7-8 июня

**IX-я Российская  
с международным участием  
конференция  
"Иммунология гемопоза"**  
Москва

18 июня

**Региональная конференция  
"Таргетная терапия"**  
Уфа

30 июня

**Отечественная Школа  
Онкологов "Опухоли кожи"**  
Санкт-Петербург

июнь

**Симпозиум  
"Лекарственное лечение  
метастатического  
почечно-клеточного рака"**  
Волгоград

23 мая

**Семинар комитета  
медицинских онкологических  
сестер "Сопроводительная  
терапия"**  
Москва

**В рамках WEB-RUSSCO:**

23 мая

**вебинар  
«Паллиативная и  
симптоматическая терапия  
больных с костными  
метастазами рака  
предстательной железы»**  
www.rosoncweb.ru

# ФОКУС НА РАК ЛЕГКОГО

Рак легкого – серьезная медицинская и социальная проблема, в развитых странах он является наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью и наиболее распространенной причиной смерти от онкологической патологии. Согласно данным международного агентства по изучению рака IACR (GLOBOCAN 2008, IARC –30.4.2012), в 2008 году в мире зарегистрировано 1608055 новых случаев рака легкого, при этом показатели смертности приближаются к показателям заболеваемости и составляют 1 376 579 погибших от рака легкого. Это 13% всех заболевших злокачественными новообразованиями и 18% умерших от них. Число заболевших в Азии составляет 872 070 человек. На долю США и ЕС приходится 504 383 новых случаев.

В России рак легкого так же занимает 1 место среди онкологических заболеваний (Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, т. 22, № 3 (прил. 1), 2011). В 2009 г. выявлено 57052 новых случая этого заболевания. С 2004 по 2009 г. прирост абсолютного числа новых больных раком легкого снизился на 3,4%. У мужчин рак легкого занимал 1-е место в возрастной группе 40-84 года и 2-е место (после рака предстательной железы; 11,4%) в возрастной группе 85 лет и старше. У женщин рак легкого занимал 4-е ранговое место в возрастной группе 85 лет и старше (5,6%). Средний возраст вновь выявленных больных раком легкого составил 65 лет у мужчин и 68 лет у женщин.

Среди регионов России максимальные стандартизованные показатели заболеваемости раком легкого зарегистрированы

в Чечне (93,3 на 100000 мужчин и 27,9 на 100000 женщин), Магаданской (85,9 и 17,3 на 100000) и Сахалинской (83,0 и 13,6 на 100000) областях, в Чукотском автономном округе (84,4 и 14,4 на 100000), а также у мужчин в Алтайском крае (79,4 на 100000) и у женщин в республиках Бурятия, Тыва и Якутия (15,5–18,1 на 100000). Достаточно низкая заболеваемость раком легкого в 2009 г. была в Северной Осетии (33,7 на 100000 мужчин и 3,4 на 100000 женщин) и Калининградской области (35,4 и 4,6 на 100000), у мужчин в Дагестане (36,9 на 100000), Москве (29,5 на 100000) и Московской области (39,8 на 100000), у женщин в Республике Кабардино-Балкария, Калужской, Костромской и Вологодской областях (3,5–4,7 на 100000).

По показателям смертности рак легкого также опережает другие опухоли. Так, в 2009 г. в России от злокачественных новообразований умерли 290 737 человек, и 51 433 из них – от рака легкого (второе место – рака желудка (35 471 человек), далее – колоректальный рак (38 343 человек) и рак молочной железы (23 757 человек).

Тем не менее, хорошей новостью является то, что наблюдается снижение смертности от рака легкого. Среди мужчин в 1999 году смертность составила 61,5 на 100000 населения в сравнении с 50,4 – в 2009 году. Среди женщин показатель был невысоким и остался стабильным: 6,0 против 5,8 в 1999 и 2009 годах соответственно.

Снижение смертности связано с достижениями в области профилактики, ранней диагностики и, безусловно, появлением современных способов лечения рака легкого.

# РОЛЬ ГЕФИТИНИБА В СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО



**МОИСЕЕНКО**

**ВЛАДИМИР МИХАЙЛОВИЧ,**

доктор медицинских наук, профессор, член Правления Общества онкологов-химиотерапевтов, руководитель отделения химиотерапии Лечебно-диагностического центра Международного института биологической систем им. С.М. Березина, национальный представитель ESMO в России, Санкт-Петербург

На базе НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (СПб) несколько лет назад было завершено исследование II фазы, которое проводилось с целью изучения Ирессы (гефитиниба) в качестве препарата 1-й линии для лечения неоперабельных больных НМРЛ с наличием мутации гена EGFR. Результаты данного исследования способствовали изменению привычных подходов к лечению НМРЛ.

Рак легкого занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований. Количество умерших от этой патологии может сравниться с совокупным числом погибших от рака толстой кишки, поджелудочной и предстательной железы. НМРЛ относится к опухолям с агрессивным течением, ранним метастазированием и умеренной чувствительностью к химиотерапии. Около 70% первично выявленных опухолей легкого на момент диагностирования уже являются распространенными. По данным самого крупного мирового мета-анализа, использование химиотерапии позволяет увеличить медиану выживаемости с 4–6 до 8–10 месяцев, а однолетнюю выживаемость – с 10 до 20%. Но, увы, это относится лишь к больным с хорошим состоянием в начале лечения. Если же говорить о «среднестатистическом случае» неоперабельного

НМРЛ, то, например, медиана времени до прогрессирования на фоне химиотерапии составляла не более 2 месяцев, а эффективность ответа была ниже 40%.

К началу нынешнего столетия химиотерапия достигла «плато» в эффективности проводимого лечения рака легкого. И в этих условиях принципиально новым подходом, способствующим улучшению результатов лечения НМРЛ, стала тактика индивидуализации терапии, возможность говорить о которой появилась с внедрением молекулярно-генетических исследований и началом определения генов-мишеней в опухолевой ткани. Наиболее изученной группой таких мишеней является семейство рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), играющих ключевую роль в патогенезе опухолей. Одним из классов таргетных препаратов, подавляющих активность указанных факторов, являются низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназы, блокирующие АТФ-связывающий внутриклеточный домен EGFR и, тем самым, ингибирующие сигналы, поступающие от этого рецептора. К этому классу препаратов и относится гефитиниб, .....

*Продолжение на стр. 2*

## ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ – ПРИОРИТЕТНАЯ ЗАДАЧА СОВРЕМЕННОЙ ОНКОЛОГИИ



**ТЮЛЯНИН**

**СЕРГЕЙ АЛЕКСЕЕВИЧ,**

доктор медицинских наук, профессор, председатель Общества онкологов-химиотерапевтов, заместитель директора по научной работе Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, Москва

Злокачественные опухоли, причем даже в рамках одной нозологии, обладают разными свойствами. Это выражается в различной скорости течения заболевания, а также сказывается на чувствительности опухоли к лекарственным препаратам. В основе лежит разнообразие опухолевых генов и, в частности, наличие активирующих мутаций определенных генов.

Наличие подобных мутаций предопределяет особенности клинического течения опухоли у больного, а белок, являющийся продуктом мутированного гена, в свою очередь, яв-

ляется мишенью для лекарственных воздействий. У 10% больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) имеется мутация гена, кодирующего рецептор эпидермального фактора роста. Опухоли с наличием подобной мутации чаще относятся к аденокарциномам по своей морфологической структуре. Для них характерна большая чувствительность к особому классу препаратов - ингибиторам тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста. Соответственно больные с новообразованиями подобного типа в большой степени выигрывают от назначения

таргетных препаратов, чем от проведения стандартной химиотерапии. Определение мутации гена рецептора эпидермального фактора роста с последующим назначением ингибиторов тирозинкиназы, и в частности, гефитиниба (Иресса) может существенно увеличить продолжительность жизни больных с данным типом немелкоклеточного рака легкого при наличии мутации гена EGFR.

Число известных активирующих мутаций при различных фор-

*Продолжение на стр. 2*

# МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЛЁГКОГО



**ИМЯНИТОВ**

**ЕВГЕНИЙ НАУМОВИЧ,**

доктор медицинских наук,  
профессор, член Правления Общества онкологов-химиотерапевтов, заведующий отделом биологии  
опухолевого роста НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова,  
Санкт-Петербург

Открытие мутаций в гене EGFR является одним из главных событий клинической онкологии прошедшего десятилетия. Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) издавна считался привлекательной мишенью для противоопухолевой терапии. Активация гена EGFR сопровождается появлением у клетки-мишени множественных характеристик злокачественного фенотипа. EGFR представлен в избыточных количествах практически во всех опухолях эпителиального происхождения – карциномах. Именно поэтому EGFR является безусловным рекордсменом по числу фармакологических антагонистов, находящихся на разных стадиях разработки и применения. В частности, для угнетения активности EGFR уже используются 2 низкомолекулярных ингибитора (гефитиниб, эрлотиниб), 2 препарата-антигенов (цетуксимаб, панитумумаб) и один препарат с «двойной» специфичностью (лапатиниб).

Первым антагонистом EGFR, вошедшим в стадию клинических испытаний, был препарат Иресса (гефитиниб). В качестве объекта была выбрана самая частая разновидность карцином – немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ). Результаты второй фазы клинических испытаний, полученные при лечении химиорезистентного НМРЛ, оказались блестящими: в этой категории абсолютно безнадежных пациентов частота регрессов достигала 10–20%! Иресса получила ускоренную регистрацию в США, подкрепленную подтверждением эффективности гефитиниба в испытаниях третьей фазы. Вопреки ожиданиям, добав-

ление гефитиниба к стандартной химиотерапии первой линии не принесло желаемого результата – статистически значимых отличий в эффективности лечения по сравнению с контрольной группой пациентов. Тем не менее, даже скептики признавали, что Иресса может демонстрировать поистине чудодейственный эффект в некоторых случаях НМРЛ, однако причины столь выраженно-го ответа опухоли у отдельных пациентов оставались непонятными. Разгадка этого феномена наступила в 2004 г. Несколько американских лабораторий проанализировали нуклеотидную последовательность гена EGFR в опухолевых клетках у пациентов, получавших терапию Ирессой. Оказалось, что почти все случаи выраженного регресса новообразования ассоциированы с присутствием ранее неизвестной мутации в гене EGFR. Существенно, что наличие подобной мутации практически гарантирует положительный лечебный эффект, в то время как у больных с неповрежденным геном вероятность ответа на лечение не превышает 5–10%. Исключительно высокая эффективность Ирессы у больных с мутациями EGFR была впоследствии подтверждена в проспективных клинических испытаниях, предусматривающих использование данного препарата в качестве монотерапии первой линии.

Если говорить о частоте подобных мутаций, то мутации гена встречаются преимущественно в аденокарциномах или, если говорить шире, непилосклеточных раках. Как показали не только мировые исследова-

ния, но и наши собственные работы, проведенные с участием российских пациентов, существует выраженная корреляция статуса курения и частоты мутации гена EGFR. Если мы говорим о «невинном» раке, т.е. НМРЛ у тех, кто не имеет этой вредной привычки, встречаемость мутаций оказывается достаточно высокой – 30% и более. Помимо статуса курения, есть и другие существенные факторы, в частности этнические характеристики пациентов. У европейских народов эти мутации встречаются примерно в 5–15% случаев аденокарцином, а в Азии – в 40–50%. Россия находится между Европой и Азией не только по своему географическому положению, но и по частоте мутаций EGFR – у нас в стране этот показатель достигает 20%.

Тест мутацию в гене EGFR рекомендован неоперабельным пациентам с аденокарциномой, а также крупноклеточным или недифференцированным раком. В плоскоклеточных раках лёгкого данная мутация наблюдается редко. Молекулярно-генетическое тестирование становится неотъемлемой частью диагностики и терапии больных НМРЛ. Данный анализ позволяет прогнозировать ответ на лечение низкомолекулярными ингибиторами EGFR с 90–100%, в то время как при использовании лишь клинических параметров этот показатель не превышает 20–30%.

Примечательны и результаты недавно проведенного фармакоэкономического исследования. Как и следовало ожидать, если бороться с опухолью «вслепую», проигнорировав тест на мутацию, то лечение НМРЛ обойдется значительно дороже, чем, если оно будет назначено в зависимости от результатов теста. Дополнительную опасность представляет то, что любое из ошибочно назначенных противоопухолевых лекарств, кроме напрасных денежных затрат, своими побочными эффектами может принести немалый вред здоровью пациента.

ранее, сделав данную диагностическую процедуру обязательной в практической деятельности врача онколога. К сожалению, методы молекулярно-генетического анализа пока не входят в российские стандарты лечения ни одного из опухолевых заболеваний, и пока недоступны подавляющему большинству онкологических клиник России. Исключением являются несколько лабораторий, бесплатно проводящих тестирование больных, включая ГКБ №62 г. Москвы, НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова и отделения онкологии Международного института биологических систем им. С.М. Березина. Напротив, в западных странах генетические тесты уже доступны для онкологических пациентов, проживающих в любой части страны. И в данном случае отработка механизма молекулярно-генетической диагностики является первоочередной задачей и неотъемлемой частью тех изменений, которые происходят в онкологии в настоящее время.

Осознавая важность происходящего, Профессиональное Общество онкологов-химиотерапевтов разработало программу по развитию молекулярно-генетической диагностики на территории РФ. В основе этой программы лежит формирование системы, своего рода, «сети» лабораторий, которые могли бы обеспечить выполнение молекулярно-

генетического тестирования в своем регионе. Общество планирует способствовать дооснащению лабораторий необходимым оборудованием и расходными материалами для выполнения исследований, стандартизации методики их выполнения, а также обучению специалистов лабораторий.

В рамках программы любой врач-онколог любого федерального округа, заполнив достаточно простую регистрационную форму на сайте Общества, сможет бесплатно отправить образец опухоли в соответствующую лабораторию с помощью курьерской службы и в течение 10 дней получить ответ. В зависимости от наличия или отсутствия мутации у врача появится возможность принять обоснованное решение о назначении противоопухолевой терапии.

В течение 2012 года планируется провести бесплатно около 2 тыс. тестов. В планах следующего года – увеличение как числа определяемых биомаркеров, так и общего количества исследуемых образцов опухолей.

Внедрение подобной системы позволит обеспечить учет российских больных раком легкого, которым проведено определение мутаций, уделить более пристальное внимание эпидемиологическим исследованиям, и будет способствовать улучшению ситуации с лекарственным обеспечением.

Начало на стр. 1  
(«Роль гефитиниба...»)

одобренный в 2003 году FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США; англ. Food and Drug Administration US FDA) для лечения химиорезистентного диссеминированного НМРЛ.

И хотя ответ на терапию Ирессой в общей популяции пациентов НМРЛ наблюдается лишь у 10% пациентов, исследования, избирательно включавшие больных с мутацией гена EGFR, выявили невиданную ранее, практически 100%-ную частоту объективных ответов. А медиана времени до прогрессирования опухоли почти вдвое превышала исторический контроль!

До начала клинического исследования 2006 года, опыт применения Ирессы в качестве первой линии терапии у больных с EGFR-мутированным НМРЛ ограничивался лишь несколькими небольшими исследованиями, проведенными в странах азиатского региона. И подобного опыта тогда не было не только в России, но и в Европе, где мутации встречаются реже. Это и стало главным поводом для проведения клинического исследования, проведенного на базе НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова. На сегодняшний день в Западной Европе прошло уже несколько клинических исследований Ирессы, подобных выполненному в РФ в 2006–09 гг. Данные работы доказали надежность и воспроизводимость результатов, полученных в российском исследовании.

В исследовании принимало участие 192 больных неоперабельной диссеминированной аденокарциномой легкого. У 38 пациентов из общего числа больных (20%) была обнаружена мутация гена EGFR, и 25 из них получали монотерапию Ирессой 250 мг в сутки. В качестве же группы сравнения использовался так называемый исторический контроль, позволивший сравнить эффективность лечения Ирессой с результатами, которые удавалось достичь при использовании химиотерапии.

Медиана времени до прогрессирования для пациентов с IV стадией аденокарциномы легкого, составила 239 дней, что в 4 раза превышало аналогичный показатель для химиотерапии. У 1-го пациента был достигнут полный регресс опухоли,

у 11 – частичный регресс, длительная стабилизация заболевания наступила у 13 больных. То есть эффективность терапии Ирессой составила 100%, и у всех пациентов по рентгенологическим признакам было обнаружено уменьшение размеров опухоли.

В первые же дни после начала лечения многие пациенты отмечали значительное улучшение самочувствия. Среди медицинских терминов не найдется ни одного, который бы мог описать изменения, которые отмечались у больных, участвовавших в исследовании. Этот эффект получил название «эффект Лазаря». Выражается он в быстром и значительном улучшении самочувствия пациентов, при котором отмечается исчезновение тягостных проявлений заболевания, прекращается кашель и одышка, уменьшается степень выраженности симптомов интоксикации вплоть до их полного исчезновения.

Терапия Ирессой обладала значительно лучшей переносимостью, по сравнению с самыми безопасными химиопрепаратами. У 50–60% больных наблюдались относительно неопасные побочные эффекты: кожная токсичность, то есть угреватая сыпь на лице и груди, и диарея 1–2 степени. Более тяжелые осложнения отмечались редко, и они успешно купировались вслед за кратковременной отменой препарата. Ни один из пациентов не выбыл из клинического исследования по причине возникновения нежелательных явлений на Ирессе.

Принимая во внимание результаты проведенного исследования и практических наблюдений, можно с уверенностью сказать, что таргетная терапия открывает новые, эффективные возможности борьбы с НМРЛ, которых не было в арсенале врачей ещё несколько лет назад. Что касается Ирессы, с учетом высокой клинической эффективности и удовлетворительной переносимости данный препарат целесообразно использовать в качестве первой линии у больных непилосклеточным НМРЛ с мутацией EGFR. Кроме того, Иресса в 1-й линии терапии НМРЛ у пациентов с мутацией гена EGFR позволяет отсрочить высокотоксичное и недостаточно эффективное химиотерапевтическое лечение и значительно продлить срок стабилизации заболевания, в течение которого существенно улучшается качество жизни пациентов.

Начало на стр. 1  
(«Индивидуализация терапии...»)

мах злокачественных опухолей растет с каждым годом, также как и число препаратов, блокирующих функцию белков с наличием мутации. Это мутации гена k-Ras при колоректальном раке, c-Kit при гастроинтестинальной стромальной опухоли, мутации гена ALK при немелкоклеточном раке легкого. И в каждом из приведенных примеров наличие мутаций определяет целесообразность назначения соответствующих лекарств. Персонализация подразумевает определение генетического типа опухоли и проведение терапии с учетом индивидуальных изменений. Вот почему персонализация противоопухолевой терапии является стержневой задачей современной онкологии.

Естественно, внедрение подходов индивидуализации терапии в клиническую практику невозможно осуществить за один день. Это сложный и многоступенчатый процесс, требующий достаточно больших усилий. Но придерживаться прежних подходов в лечении онкологических больных и в том числе больных раком легкого в современных условиях также уже не представляется возможным. Начинать нужно с рутинного определения активирующих мутаций, о которых говорилось

## РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

В новом формате

13-15 ноября 2012

Москва,  
Конгресс-центр  
Центра Международной Торговли

Бесплатная регистрация и прием тезисов  
открыты до 20 сентября 2012  
на сайте [www.rosoncweb.ru](http://www.rosoncweb.ru)

# ЭФФЕКТИВНА ЛИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО III СТАДИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА?

Хирургическая резекция считается стандартным лечебным подходом при немелкоклеточном раке легкого ранних стадий (НМРЛ). Однако у значительной части больных, которым выполнено хирургическое лечение по поводу локализованного НМРЛ, при патологоанатомическом стадировании выявляется поражение лимфатических узлов (N2). У этой группы пациентов чаще возникает местный рецидив и хуже показатели выживаемости по сравнению с пациентами, у которых патологоанатомически установлена N0 или N1 стадии заболевания. Из-за повышенного риска местного рецидива больным с поражением лимфатических узлов N2 после хирургической резекции часто рекомендуют проведение послеоперационной лучевой терапии (ПОЛТ) для улучшения результатов лечения.

Следует признать, что по поводу потенциальной пользы или вреда ПОЛТ у больных НМРЛ существуют значительные разногласия. В одних исследованиях продемонстрировано улучшение выживаемости после ПОЛТ, в других – эти данные не были подтверждены. Современные рекомендации не предполагают проведение ПОЛТ. Но они основаны на дан-

ных мета-анализа 1998 года и могут быть изменены путем включения результатов последних исследований. Так, мета-анализ с включением данных 2343 больных НМРЛ I–III стадий из 11 проспективных исследований (некоторые были начаты еще в 1965 году) продемонстрировал значимое неблагоприятное влияние ПОЛТ на выживаемость. При анализе в подгруппах ухудшение выживаемости было выявлено только для I или II стадий, а в группе больных с поражением лимфатических узлов N2 ПОЛТ оказала благоприятное влияние на выживаемость, хотя и недостоверное. Следует отметить, что оборудование и методики лучевой терапии (ЛТ), которые применялись в большинстве исследований, не соответствовали современным требованиям (например, кобальтовая установка, однополюсная ЛТ). Также в некоторых исследованиях использовались нестандартные фракции для ежедневного подведения, что могло привести к недостаточной эффективности и повышенной токсичности. Кроме того, в большинстве рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) были включены тщательно отобранные пациенты молодого возраста, кото-

рые соответствовали строгим критериям включения. Поэтому сведений об эффективности ПОЛТ у пожилых больных НМРЛ с поражением лимфатических узлов N2 не так много. На основании нескольких последних крупных РКИ была установлена целесообразность адьювантной химиотерапии у больных НМРЛ IIIA стадии, которая теперь является стандартом лечения. Следовательно, важно установить роль ПОЛТ и в этой группе пациентов.

Новые сведения по влиянию ПОЛТ на выживаемость пожилых больных НМРЛ с поражением лимфатических узлов N2 после хирургической резекции были представлены в Журнале CANCER.

На основании национального регистра США (SEER) авторы идентифицировали 1307 пациентов НМРЛ III стадии с поражением лимфатических узлов N2 стадии, которым был установлен диагноз в период с 1992 по 2005 годы. При помощи метода подбора контрольной группы по индексу соответствия и анализа инструментальных переменных сравнивалась выживаемость пациентов, получавших ПОЛТ или не получавших лучевую терапию. Анализ проводился под контролем системати-

ческих ошибок, связанных с отбором больных.

710 пациентов (54%) получили ПОЛТ. При сравнении с контрольной группой, не получавшей ПОЛТ (46% больных), выявлено, что ПОЛТ не способствовала улучшению выживаемости больных НМРЛ N2 стадии (относительный риск 1,11; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,97–1,27). Анализ в подгруппе больных, получавших или не получавших химиотерапию, продемонстрировал схожие результаты. При анализе инструментальных переменных абсолютное улучшение 1-летней и 3-летней выживаемости после ПОЛТ составило 0,04 (95%ДИ, 0,15–0,08) и 0,08 (95%ДИ, 0,24–0,15), соответственно.

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что ПОЛТ не способствует улучшению выживаемости пожилых пациентов НМРЛ N2 стадии. Эти результаты имеют большую клиническую значимость, поскольку по данным SEER многим больным НМРЛ пожилого возраста проводят ПОЛТ, несмотря на отсутствие доказательств ее эффективности.

Источник: Juan P. Wisnivesky и соавт., журнал Cancer, 2012

## ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В СОЧЕТАНИИ С ПАКЛИТАКСЕЛОМ, КАРБОПЛАТИНОМ И/ИЛИ ТАЛИДОМИДОМ У ПАЦИЕНТОВ С III СТАДИЕЙ НМРЛ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ESOG 3598

Основной задачей этого исследования было сравнение выживаемости у больных нерезектабельным немелкоклеточным раком легкого III стадии (НМЛР), получающих химиолучевую терапию в сочетании с талидомидом или без него.

Пациентов рандомизировали на две группы: в контрольной группе проводилось 2 цикла индукционной терапии паклитакселом в дозе 225 мг/м<sup>2</sup> и карбоплатином (площадь под кривой концентрация-время [AUC] 6) с последующим облучением грудной клетки в дозе 60 Гр и одновременным еженедельным назначением паклитаксела в дозе 45 мг/м<sup>2</sup> и карбоплатина AUC 2; в экспериментальной группе проводилось такое же лечение в комбинации с талидомидом в начальной дозе 200 мг в день. Протокол допускал повышение дозы талидомида до 1000 мг в день в зависимости от переносимости.

Суммарно критериям включения соответствовали 546 пациентов, в том числе 275, распределенных в контрольную группу и 271 - в экспериментальную группу. Медиана общей продолжительности жизни, выживаемости без прогрессирования и частота общего ответа на лечение составила 15,3, 7,4 месяцев и 33,5% соответственно у пациентов в контрольной группе по сравнению с 16,0 месяцами (p=0,99), 7,8 месяцами (p=0,96) и 38,2% (p=0,47%) у пациентов из экспериментальной группы. В целом, у пациентов из группы талидомида была выявлена большая частота нежелательных явлений 3 степени. Некоторые нежелательные явления >3 степени чаще наблюдались в экспериментальной группе, в том числе тромбоэмболии, утомляемость, снижение уровня сознания, головокружения, сенсорная нейропатия, тремор, запоры, одышка, гипоксия, гипокальциемия, сыпь и отеки. Применение низких доз аспирина не снижало частоту тромбоэмболических осложнений.

Авторы делают вывод, что добавление талидомида к химиотерапии повышает токсичность, но не улучшает выживаемость у пациентов с местнораспространенным НМЛР.

Источник: Tien Hoang с соавт. JCO, 2012 vol. 30 no. 6 616-622

### КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ



**ДЕНЕГИНА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА,**

заведующая радиологическим отделением Ульяновского областного клинического онкологического диспансера, доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики Ульяновского государственного университета, Ульяновск

Первая мысль, приходящая в голову по прочтении заметки: что, опять?! Опять послеоперационная лучевая терапия при немелкоклеточном раке лёгкого не даёт покоя пытливым умам, несмотря на то, что крупный мета-анализ 1998 года, опубликованный в журнале Lancet, однозначно показал: для подавляющего большинства больных включение этого метода в план лечения не только не даёт преимуществ, но и негативно сказывается на выживаемости (1). Данная работа была основана на результатах лечения 2128 больных, включённых в 9 рандомизированных исследований со средним сроком наблюдения 3,9 лет, и он продемонстрировал увеличение относительного риска смерти после проведения послеоперационной лучевой терапии (ПОЛТ) на 21%, что эквивалентно абсолютному снижению 2-летней выживаемости на 7% (с 55% до 48%) в сравнении с только хирургическим лечением. Этот мета-анализ был отнюдь не единственным. В 2000 году результаты оказались в Cochrane Database, и впоследствии каждые 2-3 года, по мере появления новых рандомизированных исследований по этой проблеме и накопления свежих сведений, публиковались скорригированные данные. Последние обновлённые результаты следующего мета-анализа, относящегося к 2005 году (2), увидели свет в Cochrane Library On-line в январе 2010 года; в него были включены результаты лечения уже 2343 больных из 11 исследований с несколько большим средним сроком наблюдения – 4,4 года. Несмотря на прошедшее время, главный вывод остался прежним: для больных ранним немелкоклеточным раком лёгкого I-II стадий после радикального оперативного лечения послеоперационная лучевая терапия ВРЕДНА и НЕ ДОЛЖНА применяться в качестве рутинного метода. Это

приводит к увеличению относительного риска смерти на 18% и снижению 2-летней выживаемости на 5%. Единственная ситуация, по мнению авторов, в которой можно рассматривать ПОЛТ как рациональную лечебную опцию, – это массивное поражение лимфоузлов средостения (N2), особенно это касается более молодых пациентов. Поэтому с выводами, представленными Juan P. Wisnivesky и соавт. в журнале Cancer в отношении пожилых пациентов, как правило, имеющих в совокупности значительно более выраженную сопутствующую сердечно-сосудистую и лёгочную патологию, сложно не согласиться. Для подобной категории больных облучение грудной клетки в общепринятых объёмах после радикальной операции не только не предпочтительно, но зачастую и губительно, и, следовательно, никаких преимуществ в выживаемости не даёт.

А между тем, российские стандарты лечения диктуют нам поступать с точностью до наоборот... Автор данного комментария в момент его написания находился на очередном курсе повышения квалификации для радиотерапевтов (!) и позволил себе скопировать дословно один из слайдов лекции по лучевой терапии рака лёгкого со следующими рекомендациями: «Согласно отечественным стандартам, больным немелкоклеточным раком лёгкого I-II стадии показана послеоперационная лучевая терапия на зону средостения со стороны поражения после реабилитации дыхательной функции через 4-5 недель после операции, в режиме традиционного или ускоренного фракционирования до суммарной дозы 50-70 Гр. Рассматривается вопрос о повышении СОД свыше 70Гр»...

Показана – и точка. 50-70 Гр и более.

Представьте себе на секунду пожилого пациента, перенесшего, к примеру, радикальное оперативное вмешательство на левом лёгком, которому мы послушно, согласно отечественным рекомендациям, проводим облучение левой половины средостения, подводя дозу 70 Гр к нему – а следовательно и к немалой части сердца, такого же пожилого, как и сам пациент... На робкие попытки автора-курсанта сослаться на вышеобозначенные мета-анализы, последовал ответ лектора, что, мол, осведомлённость о том, как лечат на западе, похвальна, но мы ОБЯЗАНЫ руководствоваться существующими российскими стандартами, коль живём и работаем в России-матушке. И перед глазами курсанта печально поплыли выводы западных исследований высшего уровня доказательности, равно как и недавние весьма неожиданные результаты рандомизированного исследования III фазы (RTOG 0617), представленные на последнем конгрессе ASTRO в октябре 2011 года, согласно которым увеличение дозы лучевой терапии до 74 Гр не приводит к увеличению общей выживаемости у больных немелкоклеточным раком лёгкого III стадии по сравнению с более традиционной дозой 60 Гр.

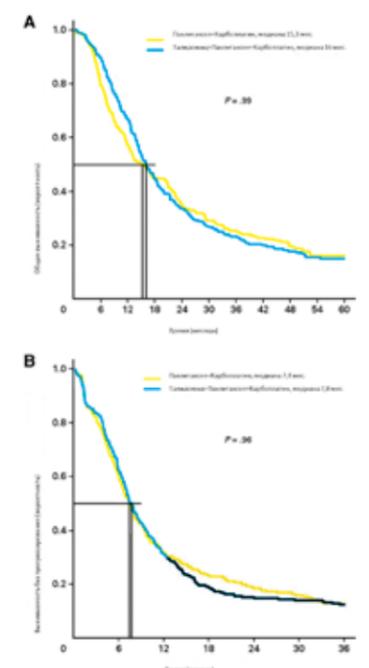
Есть в онкологии ряд мифов, бытующих с незапамятных времён не только среди пациентов и их родственников, но и врачей. К примеру, незыблемая уверенность в том, что если хирург прооперировал больного – он вылечил его. А если после операции больного ещё и пооблучать – так результаты будут ещё лучше, и это касается лечения большинства злокачественных опухолей! Однако далеко не всегда адьювантная лучевая терапия вписывается в подобные каноны, и пример тому – рак лёгкого, опухоль, ведущая себя порой крайне непредсказуемо.

Сложно сказать, на основании чего существующие отечественные стандарты призывают облучать практически всех радикально прооперированных больных раком лёгкого, возможно, авторы рекомендаций опирались на результаты неких локальных российских исследований. Ясно одно: национальные стандарты в отношении лечения больных раком лёгкого необходимо пересмотреть, ибо не может быть двух столь полярных подходов к лечению одной и той же патологии, и вряд ли российские пациенты так уж сильно отличаются от таковых на западе. К назначению адьювантной лучевой терапии при раке лёгкого необходимо подходить дифференцированно, с учётом индивидуальных особенностей опухолевого процесса. Возможно, определённая пропорция больных преимущественно молодого возраста (<50 лет) с массивным поражением лимфоузлов средостения (N2), при обнаружении опухолевого роста в линии резекции и опухолевых эмболов в сосудах, что чревато высочайшей вероятностью быстрого развития локального рецидива, будут иметь преимущества в выживаемости при проведении ПОЛТ. Будем надеяться, что последующие проспективные исследования с использованием более современной аппаратуры и технологий лучевой терапии это продемонстрируют.

Однако окончательный вывод, сделанный авторами статьи, всё-таки возвращает нас на позиции, установившиеся сегодня в мире в отношении послеоперационного облучения больных немелкоклеточным раком лёгкого. Очень хотелось бы, чтобы каждый специалист, занимающийся лечением данной патологии, будь то хирург, химиотерапевт или лучевой терапевт, ещё раз обратил пристальное внимание на эту проблему.

1. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. Lancet. 1998 Jul 25;352(9124):257-63.

2. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD002142. DOI: 10.1002/14651858.CD002142.pub2.



# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕФИТИНИБА В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ АДЕНОКАРЦИНОМ ЛЁГКОГО, СОДЕРЖАЩИХ МУТАЦИЮ В ГЕНЕ EGFR: ИССЛЕДОВАНИЕ II ФАЗЫ

**В.М. МОИСЕЕНКО, С.А. ПРОЦЕНКО, И.И. СЕМЕНОВ,  
Ф.В. МОИСЕЕНКО, Е.В. ЛЕВЧЕНКО, Д.Е. МАЦКО, А.О. ИВАНЦОВ,  
А.Г. ИЕВЛЕВА, Н.В. МИТЮШКИНА, А.В. ТОГО, Е.Н. ИМЯНИТОВ,  
ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург**

## Введение

В структуре умерших от злокачественных новообразований в России рак легкого составляет 30,8% у мужчин и 6,6% у женщин, занимая соответственно первое и четвертое места [1; 2; 3]. С 80-х годов прошлого века, с введением в широкую клиническую практику эффективных лекарственных препаратов, химиотерапия стала стандартным компонентом лечения этого заболевания [12].

Несмотря на несомненную эффективность, терапия цитостатиками вызывает регресс опухоли не более чем у 25–30% больных [13]. Несмотря на внедрение новых цитостатических препаратов, использования альтернативных схем лекарственного лечения эффективность лечения, а главное общая выживаемость больных остается неизменной уже на протяжении десяти лет. Все это создает необходимость дальнейшего совершенствования терапии неоперабельного рака легкого, в том числе за счет применения основанных на других принципах действия лекарственных препаратов.

Наиболее изученной мишенью для индивидуального подбора терапии является рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). За последние десятилетия синтезировано более десятка субстанций, блокирующих передачу сигналов по EGFR-каскаду. Несколько из них, в том числе гефитиниб, недавно вошли в клинические стандарты лечения немелкоклеточного рака легкого [7]. При этом исследования на общей популяции больных как в первой, так и во второй линии терапии показали низкую эффективность этого класса препаратов – от 10 до 20% [3]. В тоже время параллельные исследования, включавшие больных на основании наличия мутации в гене EGFR, выявили невиданную ранее для этого заболевания частоту объективных ответов от 55 до 90%, а также медиану времени до прогрессирования опухоли до 13 месяца [4; 5; 8]. Несмотря на то, что все проведенные подобным образом испытания являются исследованиями 2-й фазы, полученные результаты представляются крайне интересными: они практически в два раза превышают результаты лечения стандартной химиотерапией при умеренной токсичности.

## Материалы и методы

Основной целью исследования было определение частоты объективных ответов опухоли на терапию гефитинибом у больных неоперабельным немелкоклеточным раком легкого с мутацией в гене EGFR, не получавших ранее системного лечения. Вторичными целями было определение времени до прогрессирования, общей выживаемости, а также токсичности данного лечения. Для проведения лечения были использованы стандартные критерии включения: гистологически подтвержденный немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), наличие мутации РЭФР – делеции в 19 экзоне или миссенс-мутации в 21 экзоне, местнораспространенный или диссеминированный характер заболевания, отсутствие предшествующего противоопухолевого лекарственного лечения, за исключением адьювантного, удовлетворительные лабораторные показатели.

Выделение ДНК для проведения молекулярно-генетического анализа производилось из срезов парафиновых блоков стандартным

способом, включающим в себя депарафинизацию и лизирование тканей протеиназой К [11]. Поиск мутаций производился с помощью полимеразной-цепной реакции. При этом транслокация в 858 позиции выявлялась с помощью аллельспецифичных, а делеция в 19 экзоне с помощью амплификации всего фрагмента с последующим форезным разделением фрагментов.

Включенные в исследование пациенты получали гефитиниб в дозе 250 мг/сут внутрь. Больные продолжали прием препарата до прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности, решения врача о прекращении приема препарата или до отказа больного от дальнейшего приема. Оценка эффективности лечения производилась с помощью критериев RECIST [16]. Оценка токсичности проводимого лечения производилась каждые две недели согласно критериям токсичности CTCAE v.3.0.

Определение необходимого количества больных производилось с помощью минимакс-дизайна Саймона [18]. Для подтверждения минимальной разницы в эффективности с 30% для общей популяции больных согласно литературным данным до 50% у селектированной группы больных с уровнем статистической значимости 0,005 и силой 0,90 необходимо было включить в исследование 22 больных.

## Результаты

В исследование вошли 25 больных с аденокарциномой легкого. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. У 17 больных (68%) была выявлена делеция в 19 экзоне, а у 8 – миссенс мутация в 858 последовательности, что составило 32% от общего числа больных.

У всех больных получавших лечение, наблюдались те или иные побочные явления, таким образом частота токсических явлений всех степеней составила 100%. Максимальной степенью токсичности у получавших лечение пациентов была 3-я – у 4 из 25 пациентов, что соответствовало частоте 16%. У 3-х больных на фоне лечения наблюдалась кожная токсичность 3-й степени, а у 1-го диарея. Угревидная сыпь наблюдалась у 76% больных. Степень этого вида токсичности по большей части была от легкой до умеренной – у 16 из 25 больных. С целью профилактики усиления кожной токсичности согласно стандартным рекомендациям при 2-й степени токсичности больные с профилактической целью начинали применение тетрациклиновой 3% мази. В случае перехода сыпи в 3-ю степень использовался системный тетрациклин в дозе 200 мг/сут и антигистаминные препараты, в частности тавегил по 1 мг 2 раза в сутки внутрь. На фоне проведения описанного лечения в течение 1 недели токсичность разрешалась и все больные смогли продолжить прием гефитиниба. Вторым наиболее частым осложнением являлась диарея – у 56% больных (14/25). Проявление этого осложнения носило более отсроченный характер и проявлялось через 4–6 недель после начала. При возникновении диареи 3 степени больные начинали прием лоперамида по стандартной схеме: 4 мг внутрь и по 2 мг после каждого следующего эпизода, максимально до 18 мг, а также смектита диоктаэдрического по 2 пакета 3 раза в сут-

ки. При неэффективности этого симптоматического лечения прием гефитиниба прекращался до нормализации стула. В нашем исследовании данный подход позволил всем больным получать специфическую терапию с максимальным перерывом в 7 дней.

В проведенном исследовании частота объективных ответов при терапии гефитинибом составила 48% (12/25), что включает в себя 44% (11/25) частичных регрессов заболевания и 4% (1/25) полных регрессов. Здесь необходимо отметить, что совокупная клиническая эффективность данного лечения составила – 100%, так как у оставшихся 52% больных на фоне лечения наблюдалась стабилизация заболевания.

Схематически регресс суммы максимальных диаметров измеряемых очагов по данным компьютерной томографии у обследованных пациентов представлен на гистограмме 1. По оси абсцисс на представленной гистограмме процент регресса опухоли, по оси ординат – отдельные клинические случаи. Красным цветом отмечены больные с делецией в 19 экзоне, а синим – с миссенс мутацией в 21 экзоне. Как можно заметить практически у всех больных получавших гефитиниб отмечалось уменьшение максимального размера опухоли.

У всех больных, получавших лечение в рамках исследования, была оценена время до прогрессирования опухоли и общая выживаемость. На момент проведения анализа медиана времени наблюдения составила 223 дня (минимально – 39 дней, максимально – 658). Из 25 больных 11 продолжают получать лечение в рамках исследования, а у 14 зафиксировано прогрессирование заболевания. 9 больных погибли после окончания терапии гефитинибом. Таким образом медиана времени до прогрессирования опухоли составила 186 дней (95%, максимально – 601; минимально – 39). Медиана общей выживаемости на момент анализа не достигнута. Результаты построения регрессионной модели по методу Каплана-Мейера представлены на рисунках 1 и 2.

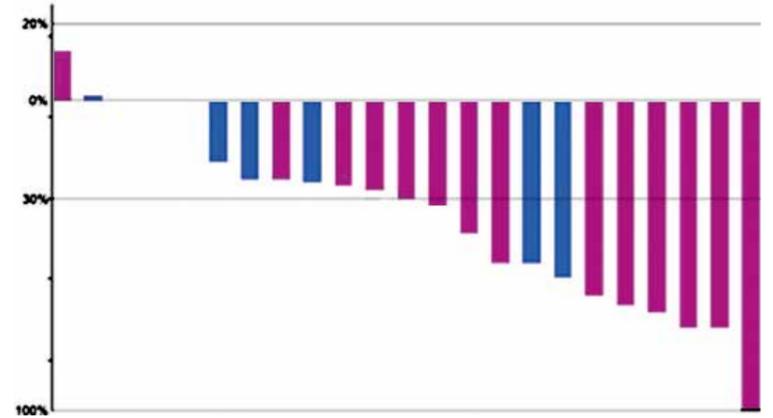
Рис. 1. Время до прогрессирования опухоли у больных НМРЛ с мутацией РЭФР, получавших гефитиниб. Рис. 2. Общая выживаемость больных НМРЛ с мутацией РЭФР, получавших гефитиниб.

На основании полученных результатов был проведен статистический внутригрупповой анализ. Произведенное исследование показало, что ответ опухоли на проведенное лечение не зависел от возраста, веса на момент начала лечения, пола, гистологической формы опухоли, варианта мутации гена РЭФР. Выявлены следующие статистически значимыми предиктивные факторы, влияющие на ответ опухоли на лечение ( $p < 0,001$ ), а также степень максимальной токсичности за период лечения ( $p < 0,001$ ). Таким образом отсутствие курения в анамнезе и более сильная специфическая токсичность коррелируют с выраженным эффектом от лечения гефитинибом.

При анализе корреляции времени до прогрессирования опухоли (ВПО) у больных НМРЛ с мутацией РЭФР, получавших лечение гефитинибом в рамках нашего исследования с полом, возрастом, курительным статусом, количеством зон метастазирования, состоянием больных на момент начала лечения, вариантом мутации гена эпидермального фактора роста, максимальной токсичностью статистически значимых значений получено не было.

## Дискуссия

С тех пор как параллельно двумя группами было показано наличие



Гистограмма 1

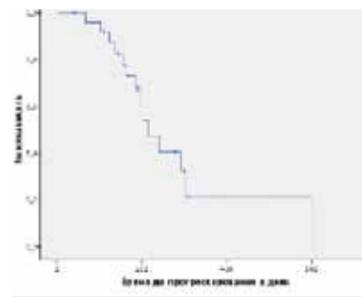


Рис. 1. Время до прогрессирования опухоли у больных НМРЛ с мутацией РЭФР, получавших гефитиниб.

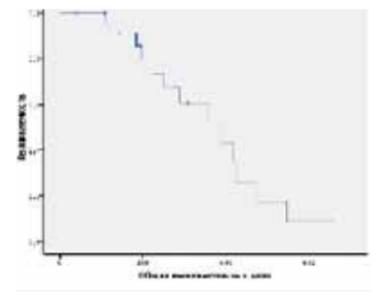


Рис. 2. Общая выживаемость больных НМРЛ с мутацией РЭФР, получавших гефитиниб.

мутаций в гене, кодирующем РЭФР [10], было проведено большое число исследований включивших, более 3000 больных [5]. В совокупности полученные данные говорят о том, что мутированный вариант гена встречается у 17% больных аденокарциномой легкого.

Во всех проведенных исследованиях было показано, что уменьшение

опухоли и длительный клинический эффект коррелируют с наличием той или иной мутации [4–6; 17]. При этом суммарная частота объективных ответов у больных с мутированным вариантом гена составила от 50 до 70%, а время до прогрессирования опухоли в некоторых исследованиях достигало 21,7 месяца [6]. Значение полученных результатов

Таблица 1

Характеристика больных с мутацией эпидермального фактора роста получавших первую линию лекарственного лечения гефитинибом

Характеристика	Количество пациентов (N=25)	%
Мужчины	6	24
Женщины	19	76
Возраст, годы		
Средний	65,4	
Мин.-макс.	36-81	
Стадия		
IIIb	1	4
IV	24	96
Гистологическая форма		
Аденокарцинома	23	92
Бронхиоло-альвеолярная карцинома	2	8
Курительный статус		
Да	2	8
Нет	23	92
Зоны метастазирования		
Плевра	9	
Легкие	13	
Периферические л/у	4	
Медиастенальные л/у	10	
Мягкие ткани	1	
Кости	6	
Печень	3	
Надпочечник	2	
Количество зон метастазирования		
1	10	40
2	8	32
3+	7	28
Общее состояние (ECOG)		
0	9	36
1	11	44
2	4	16
3	1	4
Вид мутации ЭФР		
Делеция в 19 экзоне	17	68
Миссенс мутация в 858 позиции	8	32

сложно переоценить, так как частота объективных ответов при применении стандартных для это локализации цитостатиков не превышает 40%, а время до прогрессирования опухоли 5,5 месяца [4].

Проведенное нами проспективное исследование эффективности gefitiniba в первой лечебной линии у больных неоперабельным немелкоклеточным раком легкого с мутацией РЭФР является первым, проведенным в странах восточной Европы и одним из 4-х исследований проведенных на неазиатской популяции больных. Наблюдаемая в ходе лечения частота объективных ответов оказалась несколько ниже, чем в аналогичных западных исследованиях – 48% против 55–80%. Однако, частота клинического эффекта, включившего в себя также и уменьшение размеров опухоли в пределах стабилизации заболевания, и составившая 100%, сопоставима с результатами других западных, а также азиатских авторов [8; 9; 14]. В нашем исследовании мы подтвердили, показанное ранее для европейской популяции больных, значительное увеличение времени до прогрессирования опухоли на фоне терапии gefitinibом относительно цитостатической терапии – 8,9 месяцев против 5,0–5,7 для различных схем [14]. Несмотря на отсутствие в нашей работе контрольной группы с мутацией гена РЭФР, получавшей лечение стандартной химиотерапией первой линии, полученные результаты представляются крайне важными с точки зрения увеличения продолжительности жизни таких больных, а также принимая во внимание умеренный профиль токсичности, сопоставимый с таковым в аналогичных исследованиях, улучшения качества жизни.

Высокая эффективность, длительное время до прогрессирования опухоли на фоне терапии gefitinibом у больных немелкоклеточным раком легкого с мутацией в гене РЭФР делают данное направление лекарственного лечения крайне перспективным. Несмотря на отсутствие в настоящее время завершенных рандомизированных исследований, в которых было бы проведено сравнение с существующими стандартами лекарственного лечения, по нашему мнению данное направление требует тщательного дальнейшего изучения и проведения больших исследований. Кроме того, уже в настоящее время активно рассматривается вопрос о пересмотре стандартов терапии первой линии у больных НМРЛ при наличии мутации РЭФР.

#### Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. // Вестник Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина РАМН. -2006. -№ 3. -С. 1–132.
2. Полоцкий Б.Е., Тер-Ованесов М.Д., Рак легкого – некоторые аспекты клиники, диагно-

стики и лечения. //Русский медицинский журнал. -2005. -№ 23. -С. 1520–1523.

3. Стилиди И.С., Тер-Ованесов М.Д. Хирургическое лечение рака легкого. //Практ. онкол. -2000. -№ 3. -С. 21–25.

4. Bunn P.J., Thatcher N. Systemic treatment for advanced (stage IIIb/IV) non small cell lung cancer: more treatment options; more things to consider. Conclusion//Oncologist.-2008.-Vol. 13 Suppl 1.-P. 37–46.

5. Chan S., Gullick W., Hill M. Mutations of the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer – search and destroy//Eur J Cancer.-2006.-Vol. 42.-P.17–23.

6. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group//BMJ.-1995.-Vol. 311.-P. 899–909.

7. Chou T., Chiu C., Li L.H. et al. Mutation in the tyrosine kinase domain of epidermal growth factor receptor is a predictive and prognostic factor for gefitinib treatment in patients with non-small cell lung cancer//Clin Cancer Res.-2005.-Vol. 11.-P. 3750–3757.

8. Cortes-Funes H., Gomez C., Rosell R. et al. Epidermal growth factor receptor activating mutations in Spanish gefitinib-treated non-small-cell lung cancer patients//Ann Oncol.-2005.-Vol. 16.-P. 1081–1086.

9. Han S.W., Kim T.Y., Hwang P. et al. Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor receptor mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib//J Clin Oncol.-2005.-Vol. 23.-P. 2493–2501.

10. Hida T., Ogawa S., Park J. et al. Gefitinib for the treatment of non-small-cell lung cancer//Expert Rev Anticancer Ther.-2009.-Vol. 9.-P. 17–35.

11. Myanitov E., Grigoriev M., Gorodinskaya V. et al. Partial restoration of degraded DNA from archival paraffin-embedded tissues//Biotechniques.-2001.-Vol. 31.-P. 1000, 1002.

12. Inoue A., Kobayashi K., Usui K. et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy//J Clin Oncol.-2009.-Vol. 27.-P. 1394–1400.

13. Paz-Ares J.M.S., Garcia-Velasco A.B., Massuti G., Lopez-Vivanco M., Provencio A., Montes D., Isla M.L., Amador R., Rosell B. Spanish Lung Cancer Group. A prospective phase II trial of erlotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with mutations in the tyrosine kinase (TK) domain of the epidermal growth factor receptor (EGFR)//Journal of Clinical Oncology.-2006.-Vol. 24.-P. 7020.

14. Lynch T., Bell D., Sordella R. et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib//N Engl J Med.-2004.-Vol. 350.-P. 2129–2139.

15. Scagliotti G., Parikh P., Von Pawel J. et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer//J Clin Oncol.-2008.-Vol. 26.-P. 3543–3551.

16. Schiller J., Harrington D., Belani C. et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer//N Engl J Med.-2002.-Vol. 346.-P. 92–98.

17. Sequist L., Martins R., Spigel D. et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations//J Clin Oncol.-2008.-Vol. 26.-P. 2442–2449.

18. Simon R. Designs for efficient clinical trials//Oncology (Williston Park).-1989.-Vol. 3.-№ 43. -P. 9; discussion 51–3.

19. Therasse P., Arbutck S., Eisenhauer E. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada//J Natl Cancer Inst.-2000.-Vol. 92.-P. 205–216.

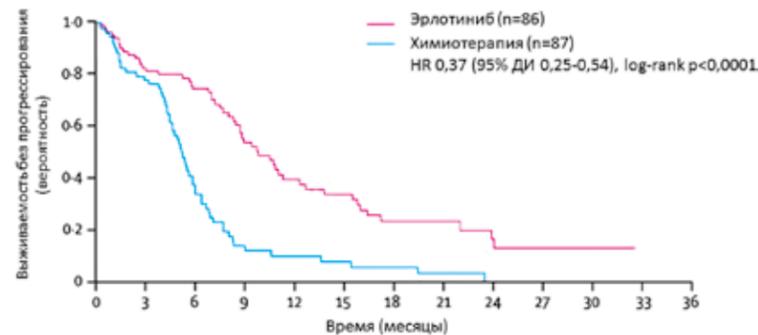
20. Tokumo M., Toyooka S., Kiura K. et al. The relationship between epidermal growth factor receptor mutations and clinicopathologic features in non-small cell lung cancers//Clin Cancer Res.-2005.-Vol. 11.-P. 1167–1173.

## Эрлотиниб по сравнению со стандартной химиотерапией в качестве лечения первой линии для больных распространенным немелкоклеточным раком легкого с мутацией гена EGFR в Европе: многоцентровое открытое рандомизированное исследование 3 фазы (EURTAC)



Д-р Rafael Rosell, главный исследователь EURTAC  
Фото с вебсайта ESMO

Ранее было показано, что эрлотиниб увеличивает выживаемость без прогрессирования по сравнению с химиотерапией при назначении в качестве лечения первой линии у пациентов азиатской расы, страдающих немелкоклеточным раком легкого (НМЛР) с активирующими мутациями рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Целью исследования EURTAC было изучение эффективности и безопасности эрлотиниба по сравнению со стандартной химиотерапией при назначении его в первой линии больным распространенным НМЛР с мутацией гена EGFR, проживающим в Европе.



В открытом рандомизированном исследовании 3 фазы EURTAC приняли участие 42 лечебных учреждения Франции, Италии и Испании. В исследование были включены взрослые пациенты (>18 лет) с НМЛР и наличием мутаций EGFR (делеция в экзоне 9 или мутация L858 R в экзоне 21), которым ранее не проводили химиотерапию по поводу метастатического процесса (неoadъювантная или адъювантная химиотерапия, которая завершилась  $\geq 6$  месяцев до включения пациентов в исследование, допускалась). Пациенты были распределены в соотношении 1:1 в соответствии с рандомизационной таблицей, сгенерированной компьютером, в 2 группы.

В первой группе пациенты получали эрлотиниб в дозе 150 мг/сут перорально; а во второй – стандартную внутривенную химиотерапию по схеме цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в 1 день в комбинации с доцетакселом (75 мг/м<sup>2</sup> в день 1) или гемцитабином (1250 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 8 день) каждые 3 недели. У больных, которым нельзя было проводить лечение цисплатином, допускалось лечение по схеме карбоплатин (AUC 6 в комбинации с доцетакселом 75 мг/м<sup>2</sup> или AUC 5 в комбинации с гемцитабином 1000 мг/м<sup>2</sup>). Больные были стратифицированы в соответствии с типом мутации гена EGFR и статусом по шкале Восточной кооперированной онкологической группы (ECOG 0 против 1 против 2). Основным исследуемым показателем была вы-

живаемость без прогрессирования (ВБП) в популяции всех больных. Исследователи оценивали безопасность у всех больных, которые принимали исследуемый препарат ( $\geq 1$  дозы).

В период с 15 февраля 2007 г. по 4 января 2011 г. в данное исследование было включено 174 больных с мутациями гена EGFR. Один из пациентов получал лечение до рандомизации и поэтому был исключен из исследования; из оставшихся пациентов 86 были распределены в группу эрлотиниба и 87 – в группу стандартной химиотерапии. Запланированный промежуточный анализ продемонстрировал, что данное исследование достигло своей первичной конечной точки; набор больных был остановлен и выполнен окончательный анализ результатов. На момент анализа (26 января 2011 г.) медиана ВБП составила 9,7 мес. (95% ДИ 8,4–12,3) в группе эрлотиниба по сравнению с 5,2 мес. (95% ДИ 4,5–5,8) в группе стандартной химиотерапии (отношение рисков 0,37, 95% ДИ 0,25–0,54;  $p < 0,0001$ ). Основными нежелательными явлениями 3 или 4 степени были сыпь (у 11 [13%] из 84 больных, получавших лечение эрлотинибом, по сравнению с 0 пациентов из 82 в группе стандартной химиотерапии), нейтропения (0 по сравнению с 18 [22%]), анемия (1 [1%] по сравнению с 3 [4%]) и повышение уровней печеночных трансаминаз (2 пациента [2%] по сравнению с 0). У 5 больных (6%) в группе эрлотиниба были отмечены серьезные нежелательные явления, связанные с лечением, по сравнению с 16 пациентами (20%) в группе химиотерапии. Один пациент в группе эрлотиниба и два в группе стандартной химиотерапии умерли вследствие причин, связанных с проводимым лечением.

Результаты исследования подчеркивают необходимость рутинного определения наличия мутаций EGFR у больных с немелкоклеточным раком легкого и лечения больных с мутацией EGFR ингибиторами тирозинкиназы.

Источник: Rafael Rosell с соавт. The Lancet Oncology, Volume 13, Issue 3, Pages 239 - 246, March 2012

## СОЗДАНО НОВОЕ РЕГИОНАЛЬНОЕ ОТДЕЛЕНИЕ В ПЯТИГОРСКЕ

В апреле 2012 г. было создано Пятигорское региональное отделение Общества онкологов-химиотерапевтов под руководством заместителя главного врача по высоким медицинским технологиям Пятигорского онкологического диспансера, доктора медицинских наук, профессора Владимирова Владимира Ивановича. Учредителями нового регионального отделения являются Чистяков Валерий Михайлович (главный врач Пятигорского онкодиспансера),

а также доктора Саенко Дарья Викторовна, Попова Марина Владимировна, Бардина Елена Николаевна, Токиева Елена Владимировна (секретарь регионального отделения), Нагаев Эльдар Рамазанович, Бардин Александр Владимирович и Владимиров В.И.

Новое региональное отделение открыто на базе Пятигорского онкологического диспансера. Общество выражает надежду на плодотворное сотрудничество

ОТЕЧЕСТВЕННАЯ ШКОЛА  
ОНКОЛОГОВ  
ПРИ ПОДДЕРЖКЕ  
RUSSCO

**RUS SCO**  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Санкт-Петербург,  
гостиница «Москва»  
**30 июня 2012**  
регистрация –  
www.rosoncweb.ru

# ОПУХОЛИ КОЖИ

# ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

**БОРИСОВА ЕЛЕНА ИВАНОВНА**

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН, Москва

**ГУТОВ СЕРГЕЙ ЛЬВОВИЧ**

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Лечение НМРЛ в последние годы претерпевает качественные изменения. Суть этих изменений – переход от неспецифической терапии, зависящей только от стадии заболевания, к лечению, основанному на гистологических и молекулярных данных.

Развитие науки в этом направлении способствовало более глубокому пониманию патогенеза опухоли, изучению прогностического значения ряда мутаций, разработке и внедрению новых препаратов, рассчитанных на «точечное воздействие» на эти мутации – таргетной терапии.

Разумеется, пока у нас недостаточно данных, чтобы для каждого случая дать свой специфический алгоритм лечения, основанный на морфологических данных. В этой статье мы попытались суммировать результаты достижений в этой области, известные в настоящее время.

Прогностическое значение при НМРЛ имеет ряд клинических факторов – стадия заболевания (TNM), гистологический тип опухоли, потеря веса на момент начала лечения, наличие анемии, общее состояние по критериям ВОЗ, локализация метастазов и др.

Изучается прогностическое значение молекулярных маркеров. Jonson с соавт. [1] у пациентов с диссеминированной аденокарциномой показал, что KRAS мутации являются предикторами худшей выживаемости, EGFR мутации – наоборот. При выявлении KRAS мутаций медиана общей выживаемости (ОВ) составила 15 мес., при наличии EGFR мутации – 37 мес. (у больных с диким типом EGFR и KRAS медиана ОВ была промежуточной и составила 23 мес.)

Маркерами, указывающими на плохой прогноз, являются: сниженная экспрессия RASSF1 A, FHIT, снижение экспрессии катенинов и E-кадгерина, сниженные ERCC1 и RRM1, снижение p53, гена ретинобластомы, p16 INK4 A и p15 INK4 B, повышение теломеразной активности, гиперэкспрессия EGFR, матрикс металлопротеиназы, HER2/neu, VEGF, гиперэкспрессия c-Met, гиперэкспрессия мутированного p53, гиперэкспрессия урокиназы плазминогена активатора, промотеров ангиогенеза, сниженная экспрессия гена pm23, и низкий KAP1/CD82 [2].

До 2006 года вне зависимости от морфологии диссеминированного немелкоклеточного рака легкого стандартом лечения 1 линии считались двойные режимы (дублеты), включающие препараты платины.

Вошедшие к 2000 г. в практику «новые» препараты третьего поколения (паклитаксел, винорельбин, гемцитабин, доцетаксел, иринотекан) в комбинации с цисплатином или карбоплатином показали более высокую эффективность, чем ранее используемые дублеты, включающие эпоподид, митомицин, ифосфамид.

При прочих равных условиях, режимы с включением цисплатина предпочтительней таковым с карбоплатином. Судя по результатам метаанализа CISCA (и, в меньшей степени, Hotta) было продемонстрировано преимущество в частоте достижения эффекта и выживаемости больных, получавших цисплатин, без значимого увеличения токсично-

сти режимов [2]. При немелкоклеточном раке комбинации с включением карбоплатина ассоциировались с статистически значимым увеличением смертности больных.

В общей популяции больных эффективность платиносодержащих дублетов одинакова. В исследовании ECOG 1594 проводили прямое сравнение комбинаций гемцитабин + цисплатин, доцетаксел + цисплатин, паклитаксел + карбоплатин, с одной стороны, с режимом паклитаксел + цисплатин. При анализе результатов лечения 1163 пациентов не получено существенного различия в частоте достижения объективного эффекта (ОЭ), медианы общей выживаемости (ОВ) и 1-годовой выживаемости. Необходимо отметить достоверное увеличение медианы времени без прогрессирования (ВВП) у больных, получавших гемцитабин + цисплатин (4,5 мес. vs. 3,5 мес., p=0,002), но при этом была чаще 4 степень тромбоцитопении, анемии и почечная токсичность [3]. Возможно, это было связано с преобладанием в подгруппе больных плоскоклеточным раком легкого.

Достоверная связь гистологического подтипа немелкоклеточного рака легкого с результатами химиотерапии впервые была установлена в 2008 г. Пеметрексед (Алимта) оказался единственным цитостатиком, эффективность которого зависела от гистологического типа НМРЛ. В крупном исследовании JMDB [4] 1725 больных были в соотношении 1:1 рандомизированы на лечение цисплатин + гемцитабин или цисплатин + пеметрексед. В общей популяции больных ОВ была одинаковой в обеих группах (10,3 vs. 10,3 мес.). В то же время, при аденокарциноме и при крупноклеточном раке в группе лечения пеметрекседом ее значения были достоверно выше (12,6 vs. 10,9 мес., p=0,03 и 10,4 vs. 6,7 мес., p=0,005, соответственно). При плоскоклеточном раке получены противоположные результаты, медиана ОВ составила в группе с пеметрекседом 9,4 мес., в группе с гемцитабином – 10,8 мес. (p=0,05). В этом исследовании единственным фактором предсказания эффективности химиотерапии с включением пеметрекседа оказался гистологический тип опухоли.

Продолжается изучение причин избирательной эффективности пеметрекседа при различных гистологических формах опухоли. Пеметрексед – это мультитаргетный антифолат, ингибирующий как минимум три различных энзима: тимидилатсинтазу (TS), дигидрофолатредуктазу (DHFR), глицинамидрибонуклеотидформилтрансферазу (GARFT). Поступая в опухолевые клетки, пеметрексед превращается в полиглутаматные формы с помощью фермента фолилполиглутаматсинтазы. Полиглутаматные формы задерживаются в опухолевых клетках и являются значительно более мощными ингибиторами TS и GARFT. Полиглутаматия – это процесс, зависящий от времени и концентрации, который встречается в опухолевых клетках и в меньшей степени в нормальных тканях. У полиглутамированных метаболитов увеличен период полувыведения, вследствие чего увеличивается продолжительность действия и кон-

центрация препарата в опухолевых клетках. Таким образом, пеметрексед является препаратом с преимущественно внутриопухолевой активацией, что увеличивает эффективность при минимальном токсическом воздействии на нормальные ткани. На клеточных линиях было показано, что эффективность препарата была ниже в случае выявления гиперэкспрессии TS и DHFR. Возможно, истинным предиктивным фактором является не гистологическая форма, а уровень TS: показано, что ее средний уровень выше при крупноклеточном и при плоскоклеточном раке в сравнении с аденокарциномой. Предклинические данные показали, что низкие уровни TS, DHFR, GARFT, MRP4, MRP5 коррелируют с повышенной чувствительностью к пеметрекседу [5].

Связь частоты достижения эффекта в 1 линии с гистологическим типом была продемонстрирована в исследовании III фазы, при сравнении альбумин-связанного паклитаксела (наб-паклитаксел, Абраксан) в комбинации с карбоплатином со стандартным режимом паклитаксел + карбоплатин. В группе наб-паклитаксела объективный эффект достигался достоверно чаще (33 % vs. 25 %, p=0,005), лучшие результаты были достигнуты у больных плоскоклеточным раком (41 % vs. 25 %, p<0,001) [6].

Внедрение в первую линию лечения бевацизумаба (моноклональное антитело к VEGF) в комбинации с химиотерапией увеличило эффективность терапии, однако при этом возникла необходимость также учитывать гистологическую форму опухоли. У больных плоскоклеточным раком легкого в сравнении с аденокарциномой значительно повышается риск жизнеугрожающего кровотечения при включении в режим бевацизумаба. В исследовании 3 фазы E 4599 [7] проведено сравнение химиотерапии паклитаксел + карбоплатин в комбинации с бевацизумабом и без него у 878 больных. Эффективность лечения была достоверно выше в группе с бевацизумабом. ОЭ – 35 % vs. 15 %, p < 0,001, медиана ОВ – 12,3 мес. vs. 10,3 мес., p=0,003, медиана ВВП 6,2 мес. vs. 4,5 мес., p < 0,001. На основании полученных результатов бевацизумаб был одобрен в США в комбинации с карбоплатином и паклитакселом для первой линии распространенного немелкоклеточного НМРЛ.

До последнего времени тактика лечения немелкоклеточного рака легкого предусматривала проведение 4–6 индукционных курсов и возобновление терапии при прогрессировании болезни. Данный подход основан на нарастании кумулятивной токсичности при увеличении числа курсов химиотерапии. При этом подавляющее большинство больных в течении первых 2–3 месяцев имело прогрессирование болезни, и более чем в 50 % случаев их соматический статус лимитировал возможность проведения второй линии лечения. Это послужило основанием разработки поддерживающей фазы альтернативными индукционной препаратами. Исходя из доступных данных наиболее эффективными оказались доцетаксел, пеметрексед и эрлотиниб.

В исследовании JMEN 663 больных после 4 циклов стандартной химиотерапии с включением препаратов платины, при отсутствии прогрессирования, были рандомизированы на получение поддерживающего лечения пеметрекседом или плацебо [8]. Пеметрексед значительно улучшил ВВП (4,3 мес. vs. 2,6 мес., HR 0,50, p<0,0001) и ОВ (13,4 мес. vs. 10,6 мес., HR 0,79, p<0,012). При анализе эффективности в зависимости от гистологического строения опухоли отмечено, что лучшие ре-

зультаты были у больных, имевших немелкоклеточный рак. В группе пеметрекседа в сравнении с плацебо были выше ВВП (4,5 мес. vs. 2,6 мес., HR 0,44, p<0,0001) и ОВ (15,5 мес. vs. 10,3 мес., HR 0,70, p<0,002). При плоскоклеточном раке ВВП и ОВ значимо не отличались. При этом максимальное преимущество в общей выживаемости имели больные со стабилизацией болезни после индукционной фазы.

В последнее время изучение патогенеза привело к выделению ряда мутаций и внедрению таргетных препаратов в лечение НМРЛ. В таблице 1 представлены некоторые молекулярные маркеры, ассоциированные с гистологическими подтипами НМРЛ [9].

Мутации гена EGFR чаще встречаются при аденокарциноме легкого, в то время как гиперэкспрессия EGFR ассоциируется обычно с плоскоклеточной карциномой. EGFR мутации выявляются чаще у больных азиатской расы, женщин и мало или совсем не куривших больных [10]. Мутации KRAS в подавляющем большинстве случаев определяются в опухолях, имеющих дикий тип EGFR, как правило – при аденокарциноме. Муцинозная структура аденокарциномы коррелирует с наличием KRAS мутации и диким типом EGFR. Слияние EML4-LK выявляется почти исключительно при аденокарциноме; имеются немногочисленные данные о роли этой мутации в развитии резистентности к ингибиторам тирозинкиназ.

Воздействие на мутантные онкогены, ответственные за возникновение и развитие опухоли, является перспективным в лечении НМРЛ. EGFR мутации иллюстрируют терапевтическую значимость молекулярных особенностей опухолей. Наличие EGFR мутации четко коррелирует с эффективностью ингибиторов эпидермальных рецепторов ростовых факторов, с частотой объективного эффекта более 70 % по данным ряда исследований. В настоящее время ингибиторы тирозинкиназ – gefitinib и erlotinib – активно применяются при лечении НМРЛ. Эрлотиниб (Тарцева) – одобрен для самостоятельного применения у пациентов с распространенным НМРЛ во второй и третьей линиях лечения. При аденокарциноме, в сравнении с другими гистологическими типами, отмечен более высокий объективный эффект, без влияния на общую выживаемость. Gefitinib (Иресса) – одобрен при распространенном НМРЛ, при выявлении мутации EGFR. Его эффективность была также выше при аденокарциноме.

В исследовании III фазы INTEREST 1433 больных НМРЛ, получивших не менее 1 ли-

нии предшествующего лечения, были рандомизированы на лечение gefitinibом или docetaxelом. Не отмечено различий в ОВ в двух группах; при анализе молекулярных факторов (мутации и амплификации EGFR, мутации KRAS) не выявлено различий в ОВ, хотя частота ОЭ и ВВП была лучше при мутации EGFR [11].

Одновременное назначение ингибиторов тирозинкиназ с химиотерапией нецелесообразно. Как показало исследование CALGB30406: при комбинации эрлотиниба с химиотерапией (карбоплатин + паклитаксел) эффективность была не выше, чем при монотерапии эрлотинибом; при этом токсичность значительно повышалась. Эрлотиниб показал хорошие результаты при применении в качестве поддерживающего лечения после первой линии химиотерапии НМРЛ у больных, не имеющих прогрессирования. Отмечено статистически значимое увеличение ВВП и ОВ. Эрлотиниб был эффективен как при диком типе, так и при наличии мутации EGFR. У больных с мутацией EGFR отмечен более выраженный эффект эрлотиниба в плане увеличения ВВП [12].

Другим молекулярным прогностическим фактором оказалось число копий гена EGFR, которое коррелировало с ухудшением выживаемости и лучшим ответом на эрлотиниб по данным Канадского исследования BR.21 [13].

Разрабатываются также прогностические модели, учитывающие не только молекулярные маркеры, но и комбинации других факторов. В исследовании M. Florescu [14] проведена попытка идентификации таковых, возможно влияющих на вероятность реализации эффекта эрлотиниба. Выделено 10 факторов: анамнез курения, состояние больного (ECOG), эффективность ранее проведенного лечения, потеря веса, наличие анемии, уровень ЛДГ, время от момента постановки диагноза до начала лечения, количество предыдущих режимов химиотерапии, экспрессия EGFR, этническая принадлежность. На основании этих данных были сформированы 4 группы (низкого, промежуточно-низкого, промежуточно-высокого и высокого рисков), где наименьший риск соответствовал наибольшей выживаемости. Метод позволял выделить группу пациентов с низкой вероятностью эффекта эрлотиниба, которым более целесообразно назначение химиотерапии.

Предложен также метод отбора больных с учетом только клинических проявлений болезни [15]. Выделено 3 группы, в которых применение эрлотиниба позволило добиться максимального увеличения продолжительности жизни. Первая группа – больные немелкоклеточным раком легкого с хорошим соматическим статусом (ECOG-0–1). Медиана ОВ у получавших эрлотиниб, в сравнении с плацебо, составила 10 мес. vs. 4,2 мес. Вторая группа – никогда не курившие. Прием эрлотиниба у этих больных при-

Таблица 1. Молекулярные маркеры при различных гистологических подтипах опухоли

Гистологический тип	Иммуногистохимический маркер	Молекулярный профиль
Аденокарцинома	CK7+, CK20- Высокодифференцированная аденокарцинома: TTF1+ Метастатическая аденокарцинома: TTF1-	EGFR Мутация киназного домена: 10-40% Вариант III мутации: редко FISH+: 45-50% IHC+: 60-90% P53 мутации: 50-70% R13KCA Мутации: 2% Амплификация: 6% EML4-ALK: 1-13%
Бронхоальвеолярная аденокарцинома; аденокарцинома с продукцией муцина	TTF1- CK 20+	KRAS мутации: 20%
Плоскоклеточный рак	TTF1- CK 5+, CK 6+ P63+	EGFR Мутация киназного домена: редко Амплификации: 30% Вариант III мутации: 5% P53 мутации: 60-70% R13KCA Мутации: 2% Амплификация: 33% KRAS мутации: редко
Крупноклеточный рак	TTF1+: 50% Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома: NSAM, хромогранин, синаптофизин	

водил к трехкратному повышению медианы ОВ: 13,37 мес. vs. 4,32 мес. Третья группа – принадлежность к женскому полу с аденокарциномой легкого. Медиана ОВ составила соответственно 11,75 мес. vs. 3,91 мес.

Установление прогностической роли ряда вышеперечисленных факторов позволило выделить группу больных, имеющих максимальные шансы реализации лечебного эффекта, что, в свою очередь, инициировало ряд исследований эффективности ингибиторов EGFR в первой линии.

В крупном исследовании III фазы IPASS, в азиатской популяции, сравнили gefitinib с химиотерапией паклитаксел + карбоплатин в первой линии при ограниченных критериях включения (аденокарцинома, не курившие или мало курившие пациенты, исходное состояние по критериям ВОЗ 0–2) [16]. В обеих группах ОВ была одинаковой, при этом у получавших gefitinib было значительно лучше качество жизни. Медиана ВВП была одинаковой, однако процент больных не имевших прогрессирование в течение первого года был значительно выше в группе gefitinib (24,9 % vs. 6,7 %, HR 0,74, CI 95 %, p < 0,0001).

Выявленная корреляция эффективности лечения ингибиторами EGFR с наличием мутированного статуса [17] изменила дизайн последующих исследований. При сравнении с платиносодержащими дублетами у больных с мутацией EGFR [18,19], получавших gefitinib или эрлотиниб, была значимо более высокая лечебная эффективность.

В исследовании OPTIMAL у 165 ранее нелеченных больных III/IV ст. с наличием EGFR-активирующих мутаций (делеция в экзоне 19 или мутация в экзоне 21: L858 R) проведено прямое сравнение эрлотиниба с химиотерапией карбоплатином и гемцитабинном. Объективный эффект достигался достоверно чаще в группе эрлотиниба: 83 % vs. 36 %, p < 0,0001. При этом была достигнута необычайно высокая медиана ВВП: 13,1 мес. vs. 4,6 мес., HR=0,16 (0,10–0,26), p < 0,0001 [20].

Сходные предварительные результаты получены в аналогичном по дизайну исследовании EURTAC, где эрлотиниб сравнивали с платиносодержащей химиотерапией у 174 больных – европейцев. Объективный эффект в группе эрлотиниба достигался достоверно чаще (54,5 % vs. 10,5 %, p=0,0001); были выше медианы ВВП (9,4 мес. vs. 5,2 мес., p=0,0001, HR 0,42) и, недостоверно – ОВ (22,9 мес. vs. 18,8 мес., 0,42, HR 0,80) [21].

Объективный эффект gefitinib в I линии у пожилых (старше 75 лет) больных с мутациями EGFR достигал 74 %, с учетом стабилизации – контроль заболевания составил 90 %, при высокой медиане ВВП – 13,6 мес. [22].

KRAS мутации при НМРЛ встречаются довольно часто (табл. 1). Чаще они выявляются при аденокарциноме, значительно реже – при

стой кишки четко установлена связь KRAS мутации и эффекта анти-EGFR терапии. Доступны предклинические данные о снижении эффективности ингибиторов тирозинкиназ при НМРЛ с наличием мутации KRAS. Однако, в клинических исследованиях с ретроспективным тестированием KRAS, данная связь не была выявлена. Два крупных мета-анализа [24,25] показали значимое снижение объективного эффекта лечения ингибиторами тирозинкиназ при наличии мутации KRAS. Тем не менее в этих исследованиях не было представлено достаточных данных, чтобы сделать заключение о ее влиянии на ВВП и ОВ. В исследованиях III фазы SATURN и INTEREST [26, 27] после ретроспективного тестирования не установлено влияния KRAS мутации на ВВП. В исследовании INTEREST не было различий в частоте достижения объективного эффекта и медианах ОВ.

Основываясь на данных, полученных при лечении рака толстой кишки, в исследованиях BMS-099 и First-Line Eribitux in Lung Cancer (FLEX) проведен анализ эффективности химиотерапии платиносодержащими дублетами в комбинации с цетуксимабом с учетом статуса KRAS. Включение цетуксимаба в режимы не улучшало частоту объективного эффекта, ВВП и ОВ как при наличии мутации KRAS, так и его диком типе [28, 29].

Таким образом, в настоящее время нет достаточных данных о определяющем влиянии статуса KRAS на выбор режима с включением как ингибиторов тирозинкиназ EGFR, так и анти-EGFR моноклональных антител. В стадии разработки пока остается создание таргетных препаратов, которые могли бы воздействовать на мутацию KRAS.

В последнее десятилетие открыт и исследуется ряд других мутаций, встречающихся при НМРЛ (таблица 2).

Транслокация EML4-LK встречается в 3–7 % случаев НМРЛ, чаще при аденокарциноме, у молодых, никогда или мало куривших больных, в основном при диком типе EGFR. Ингибитор ALK PF-02341066 показал эффективность при наличии данной мутации в исследовании 1–2 фазы, при этом у 47 (58 %) из 81 больных с наличием данной мутации достигнут контроль заболевания. В настоящее время проводится исследование 3 фазы.

Амплификация HER-2 выявляется у 2 % больных НМРЛ. Мутации HER-2 чаще встречаются у никогда не куривших женщин, азиатов, в основном при аденокарциноме; не выявляются в опухолях с мутациями EGFR и KRAS. Трастузумаб – моноклональное антитело к HER-2 показал минимальную эффективность при лечении НМРЛ с неизвестным HER-2 статусом. У одного пациента с резистентной HER2 позитивной аденокарциномой легкого был описан эффект при применении паклитаксела в комбинации с трастузумабом [31]. Клеточные моде-

с мутацией HER2 [32]. Ожидается, что BIBW 2992 будет эффективным в случаях резистентности к эрлотинибу/гефитинибу, которая может быть обусловлена мутацией T790 M [2].

PI3 KCA мутации встречаются примерно в 2 % случаев НМРЛ, с одинаковой частотой при аденокарциноме и плоскоклеточном раке; могут сочетаться с мутациями EGFR. Многочисленные ингибиторы PI3 K (BEZ235, GDC-0941, XL147) в настоящее время находятся в стадии разработки.

Мутации гена AKT1 встречаются у 1 % больных НМРЛ только при плоскоклеточном раке. Проводятся исследования I фазы ингибитора протеинкиназы В МК2206.

BRAF мутации обнаруживаются у 1–3 % больных НМРЛ, чаще всего при аденокарциноме, никогда не сочетаются с мутациями EGFR и KRAS. Многочисленные ингибиторы BRAF (PLX 4032, GSK2118436 и др.) находятся в стадии разработки. Сорафениб, разработанный как ингибитор BRAF, но являющийся мультикиназным ингибитором RAF-1, B-RAF, VEGF-1,2,3, CD-117 и др., был исследован в рамках плацебо-контролируемой 3 фазы (ESCAPE) в комбинации с химиотерапией. Не установлено его существенного влияния на клиническую эффективность режима [33].

MAP2 K1 (или MEK1) мутации отмечаются у 1 % больных, в основном при аденокарциноме, в опухолях, не содержащих мутаций EGFR, KRAS, HER2, PIK3 CA и BRAF. Ингибитор MAP2 K1 AZD6244 показал эффективность на клеточных культурах, содержащих данную мутацию. При применении AZD6244 в сочетании с химиотерапией во второй линии без отбора больных по наличию мутации MAP2 K1 эффект получен только у 5 % больных.

Амплификация гена MET, кодирующего рецептор фактора роста гепатоцитов (HGFR), ассоциируется с вторичной резистентностью к ингибиторам тирозинкиназ EGFR [34,35]. Амплификация MET была обнаружена в 20 % образцов опухолей, резистентных к химиотерапии. Данные по частоте выявления MET амплификации широко варьируются: от 1,4 до 21 %, в зависимости от метода определения и пороговых значений, выбранных исследователями. Выявляется при плоскоклеточном раке и аденокарциноме, независимо от наличия мутаций KRAS и EGFR. Исследования in vitro показали, что данная мутация отвечает за пролиферацию опухолевых клеток. Ингибитор HGFR – малая молекула PF-02341066 был разработан как ингибитор ALK, но он также ингибирует активность HGFR киназы в клетках с мутацией MET. В настоящее время проводятся исследования I фазы с специфическими и мультикиназными ингибиторами, воздействующими на HGFR: PF-02341066, XL184.

Таким образом, гистологическая и молекулярно-биологическая характеристика опухоли имеет прикладное значение, и может служить определяющим фактором выбора рациональной тактики лечения немелкоклеточного рака легкого.

При плоскоклеточном раке – платиносодержащие комбинации, с учетом относительного преимущества в пользу выбора гемцитабина.

При аденокарциноме с отсутствием мутации EGFR или при ее неизвестном статусе наиболее перспективен режим, включающий пеметрексед и цисплатин – единственная комбинация цитостатиков, увеличивающая общую выживаемость до 12,6 мес.

При неплюскоклеточном раке включение в режимы бевацизумаба увеличивает частоту достижения объективного эффекта и время без прогрессирования (в 2 исследованиях) и общей выживаемости (в 1 исследовании).

Возможно, еще более эффективной будет индукционная химиотерапия пеметрекседом, цисплатином и бевацизумабом с последующей

поддержкой бевацизумабом. Эти исследования в настоящее время проводятся и результаты ожидаются в ближайшее время.

У больных с мутированным статусом EGFR наиболее эффективны ингибиторы EGFR (гефитиниб или эрлотиниб), значимо увеличивающие частоту достижения объективного эффекта и время до прогрессирования.

Молекулярные маркеры – это поле для развития новых современных методов лечения НМРЛ. Для оценки значения таких молекулярных маркеров, как KRAS мутации, число копий EGFR, слияния EML4-LK, требуются дальнейшие исследования.

## Библиография

- Johnson M.L., Sima C., Paik P.K., et al. Association of KRAS and EGFR mutations with survival in patients with advanced lung adenocarcinoma (Abstract 7541). J Clin Oncol. 2010;28 (15 May 20 Suppl).
- Movsas B., Brahmer J., Paller C., et al. Non-Small-Cell Lung Cancer. Cancer Management: 13 th edition. March 25, 2011. Downloaded from: Cancernetwork.com.
- Ardizzone A., Boni L., Tiseo M., et al. Cisplatin-Versus Carboplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: An Individual Patient Data Meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2007; 99:847–57.
- Scagliotti G., Parikh P., von Pawel J., et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 3543–3551.
- Rossi A., Ricciardi S., Maione P., et al. Pemetrexed in the treatment of advanced non-squamous lung cancer. Lung Cancer 66 (2009) 141–149.
- Socinski M.A., Bondarenko I.N., Karaseva N.A., et al. Results of a randomized, phase III trial of nab-paclitaxel (nab-P) and carboplatin (C) compared with cremophor-based paclitaxel (P) and carboplatin as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO Meeting Abstracts, Jun 2010; 28: LBA7511.
- Sandler A., Gray R., Perry M.C., et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2006; 355: 2542–2550.
- Ciuleanu T., Brodowicz T., Zielinski C., et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet 2009; 374: 1432–1440.
- Langer C.J., Besse B., Gualberto A., et al. The Evolving Role of Histology in the Management of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 20, 2010:5311–5320.
- Travis W.D., Brambilla E., Noguchi M., et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2011; 5: 244–285.
- Kim S.E., Hirsh V., Mok T., et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated patients with non-small-cell-lung-cancer (INTEREST): a randomized phase III trial. Lancet 2008; 372: 1809–1818.
- Cappuzzo F., Coudert B., Wierzbiicki R., et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2010; 11: 521–529.
- Hirsch F.R., Varella-Garcia M., Bunn P.A., et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2006; 24: 5034–5042.
- Florescu M., Hasan B., Seymour L., et al. A clinical prognostic index for patients treated with erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study BR.21. J Thorac Oncol 2008; 3 (6): 590–598.
- Рекомендации по отбору пациентов для эффективного лечения эрлотинибом местно-распространенного и метастатического немелкоклеточного рака легкого. Практические рекомендации для врачей. Под ред. Поддубной И. В. Москва, 2010.
- Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S. et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009; 361: 947–957.
- Sequist L.V., Martins R.G., Spigel D., et al. First-Line Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Somatic EGFR Mutations. J. Clin. Oncol., 2008; 26: 2442–2449.
- Mitsudomi T., Morita S., Yatabe Y., et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2010;11:121–128.
- Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K., et al. Gefitinib or chemotherapy for non small cell lung cancer with mutated tumour. N Engl J Med 2010;362:2380–2388.
- Zhou C., Wu Y., Chen G., et al. Preliminary results of randomized phase III study comparing efficacy and safety of first-line erlotinib versus carboplatin (CBDCA) plus gemcitabine (GEM) in Chinese advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) with EGFR-activating mutations (OPTIMAL). ASCO Meeting Abstracts, May 2010; 28: 7575.

21. Rosell R., Gervais R., Vergnenegre A., et al. Erlotinib versus chemotherapy (CT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: Interim results of the European Erlotinib Versus Chemotherapy (EURTAC) phase III randomized trial. ASCO Meeting Abstracts, May 2011; 29: 7503.

22. Minegishi Y., Maemondo M., Okinaga S., et al. First-line gefitinib therapy for elder advanced non-small cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor mutations: multicenter phase II trial (NEJ 003 study) (Abstract 7561). J Clin Oncol. 2010;28 (15 May 20 Suppl).

23. Roberts P.J., Stinchcombe T.E., Der C.J., et al. Personalized Medicine in Non-Small-Cell Lung Cancer: Is KRAS a Useful Marker in Selecting Patients for Epidermal Growth Factor Receptor-Targeted Therapy. J Clin Oncol 28:4769–4777.

24. Mao C., Qiu L.X., Liao R.Y., et al: KRAS mutations and resistance to EGFR-TKIs treatment in patients with non-small cell lung cancer: A metaanalysis of 22 studies. Lung Cancer 69:272–278, 2010.

25. Linardou H., Dahabreh I.J., Kanaklopiti D., et al: Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: A systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. Lancet Oncol 9:962–972, 2008.

26. Cappuzzo F., Coudert B.P., Wierzbiicki R., et al: Efficacy and safety of erlotinib as first-line maintenance in NSCLC following non-progression with chemotherapy: Results from the phase III SATURN study. 13 th World Conference on Lung Cancer, San Francisco, CA, July 31-August 4, 2009 (abstr A2.1).

27. Kim E.S., Hirsh V., Mok T., et al: Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): A randomised phase III trial. Lancet 372:1809–1818, 2008.

28. Pirker R., Pereira J.R., Szczesna A., et al: Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): An open-label randomised phase III trial. Lancet 373:1525–1531, 2009.

29. Lynch T.J., Patel T., Dreisbach L., et al: Cetuximab and first-line taxane/carboplatin chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: Results of the randomized multicenter phase III trial BMS099. J Clin Oncol 28:911–917, 2010.

30. Pao W., Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol 2011; 12: 175–80.

31. Cappuzzo F., Bemis L., Varella-Garcia M. HER2 mutation and response to trastuzumab therapy in non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2006; 354: 2619–21.

32. De Greve J., Teugels E., De Mey J., et al. Clinical activity of BIBW2992, an irreversible inhibitor of EGFR and HER2 in adenocarcinoma of the lung with mutations in the kinase domain of HER2 neu. J Thorac Oncol 2009; 4: S307 (abstr).

33. Hanna N.H., Pawel Jv., Reck M., et al. Carboplatin/paclitaxel with/without sorafenib in chemo-naive patients with stage IIIB-IV non-small cell lung cancer: interim analysis (ia) results from a randomized phase III trial (ESCAPE). J Thorac Oncol 2008; 3 (suppl 7): S268 (abstr 214).

34. Bean J., Brennan C., Shih J.Y., et al. MET amplification occurs with or without T790 M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. PNAS (www.pnas.org). December 26, 2007. vol. 104. no. 52: 20932–20937

35. Engelman J.A., Zejnullahu K., Mitsudomi T., et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. Science 2007; 316: 1039–43 Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 20932–37.

Таблица 2. Частота различных мутаций при немелкоклеточном раке легкого [30].

Гистологический тип	Аденокарцинома	Плюскоклеточный рак
ALK	5-15%	<5%
HER2	<5%	0
BRAF	<5%	0
PIK3CA	<5%	<5%
AKT1	0	<5%
MAP2K1	<5%	0
MET	<5%	<5%

плюскоклеточном раке; опухоли с KRAS мутациями почти всегда имеют немутированный статус EGFR и не имеют EML4-LK транслокации [23]. Однако имеются единичные сообщения об одновременном выявлении мутированного статуса EGFR и KRAS, ассоциируемые со снижением чувствительности к ингибиторам EGFR.

При метастатическом раке тол-

ли опухоли с этой мутацией были чувствительны к ингибиторам тирозинкиназ, действующим на EGFR и HER2 (лапатиниб), но ингибиторы только EGFR были неэффективны. BIBW 2992, ингибитор тирозинкиназ EGFR и HER2 в комбинации с mTOR-ингибитором сиролиму-сом, показал эффективность в предклинических исследованиях и при лечении аденокарциномы легкого

**ТАРГЕТНАЯ  
ТЕРАПИЯ  
2012**

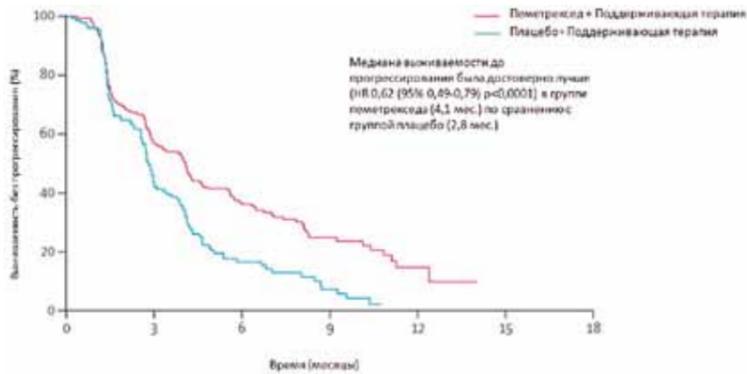
**ОТЕЧЕСТВЕННАЯ ШКОЛА  
ОНКОЛОГОВ**

ОБЩЕСТВО  
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

**УФА  
18.06.2012**

**www.rosoncweb.ru**

## Поддерживающая терапия пеметрекседом по сравнению с плацебо после индукционной терапии пеметрекседом в комбинации с цисплатином при распространенном неплоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого: двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование 3 фазы (PARAMOUNT)



У больных распространенным неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) поддерживающая терапия пеметрекседом после индукционной терапии платиносодержащим дублетом без включения пеметрекседа может быть эффективной. Целью исследования PARAMOUNT было изучение вопроса о том, позволяет ли продолжение поддерживающей терапии пеметрекседом улучшить выживаемость без прогрессирования после индукционной терапии комбинацией пеметрекседа и цисплатина.

В двойном слепом многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 3 фазы принимали участие пациенты с распространенным неплоскоклеточным НМРЛ в возрасте старше 18 лет, которых ранее не проводилась системная химиотерапия по поводу рака легкого, минимум с одним очагом, поддающимся измерению, и общим состоянием по шкале Восточной кооперированной онкологической группы (ECOG) 0–1. До рандомизации пациентам проводили индукционную фазу, которая состояла из четырех индукционных циклов пеметрекседа (500 мг/м<sup>2</sup>) и цисплатина (75 мг/м<sup>2</sup>) в 1 день 21-дневного цикла. Пациенты, у которых не было прогрессирования заболевания после четырех циклов индукционной терапии и общим состоянием по ECOG 0 или 1, были стратифицированы

в зависимости от стадии заболевания (IIIB или IV), общего состояния по ECOG 0 или 1 и ответа на индукционную терапию (полный ответ, частичный ответ или стабилизация заболевания). Больных рандомизировали (в соотношении 2:1) для назначения поддерживающей терапии пеметрекседом (500 мг/м<sup>2</sup> каждый 21 день) в сочетании с наилучшей поддерживающей терапией или плацебо в сочетании с наилучшей поддерживающей терапией до прогрессирования заболевания.

Рандомизация проводилась по методу минимизации Roscock/Simon. Пациенты и исследователи не знали о распределении в группы лечения. В качестве первичной конечной точки оценивали выживаемость без прогрессирования в популяции всех больных (intention-to-treat).

Из 1022 включенных пациентов 939 приняли участие в индукционной фазе. Из них 539 пациентов были рандомизированы для продолжения поддерживающей терапии пеметрекседом в сочетании с наилучшей поддерживающей терапией (n = 359) или плацебо в сочетании с наилучшей поддерживающей терапией (n = 108). У 359 пациентов, рандомизированных для поддерживающей терапии пеметрекседом, было выявлено статистически значимое снижение риска прогрессирования болезни по сравнению с группой плацебо (OR 0,62, 95% ДИ 0,49–0,79; p < 0,0001). Меди-

ана выживаемости без прогрессирования, которую оценивали с момента рандомизации, составила 4,1 месяца (95% ДИ 3,2–4,6) в группе пеметрекседа и 2,8 месяцев (2,6–3,1) в группе плацебо. Предположительно связанные с лечением лабораторные нежелательные явления 3–4 степени более часто наблюдались в группе пеметрекседа (33 [9%] из 359 пациентов) по сравнению с группой плацебо (1 [< 1%] из 180 пациентов, p < 0,0001). Такие же данные были получены и для других нежелательных явлений 3–5 степени: (32 [9%] из 359 пациентов в группе пеметрекседа; 8 [4%] из 180 пациентов в группе плацебо; p=0,080). В каждой группе сообщалось по одному случаю смерти, возможно связанному с лечением. Большинство нежелательных явлений 3–4 степени в группе пеметрекседа включали анемию (16 [4%] из 359 пациентов), нейтропению (13 [4%]) и утомляемость (15 [4%]). В группе плацебо эти нежелательные явления описывались реже: анемия у одного (< 1%) из 180 пациентов, нейтропения (случаев не было) и усталость у одного пациента (< 1%). Наиболее серьезные нежелательные явления включали анемию (8 [2%] из 359 пациентов в группе пеметрекседа по сравнению с отсутствием в группе плацебо) и фебрильную нейтропению (5 [1%] по сравнению с 0 случаев). Отмена лечения в связи с нежелательными явлениями, связанными с терапией, понадобилась у 19 (5%) пациентов в группе пеметрекседа и у 6 (3%) пациентов в группе плацебо.

Таким образом, продолжение поддерживающей терапии пеметрекседом является эффективным и хорошо переносимым вариантом лечения для пациентов с распространенным неплоскоклеточным НМРЛ и хорошим общим состоянием, которые не имели прогрессирования после индукционной терапии пеметрекседом и цисплатином.

Источник: Luis Paz-Ares с соавт. The Lancet Oncology, Volume 13, Issue 3, Pages 247–255, March 2012

## Результаты рандомизированного исследования 3 фазы: Гефитиниб может использоваться в качестве поддерживающей терапии у пациентов с НМРЛ

Как уже было описано, поддерживающая терапия у пациентов с местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), получивших первую линию химиотерапии без прогрессирования, представляет несомненный интерес и является предметом изучения. В последнем номере журнала Lancet Oncology опубликованы результаты крупного рандомизированного двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования 3 фазы под названием «INFORM», целью которого было изучение эффективности и безопасности гефитиниба в качестве поддерживающей терапии.

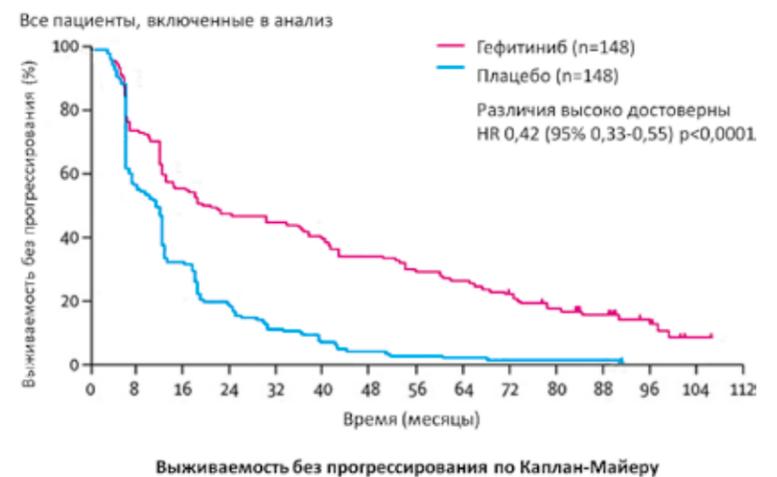
296 пациентов старше 18 лет из Восточной Азии с подтвержденным НМРЛ IIIB или IV стадии, ожидаемой продолжительностью жизни более 12 недель, PS 0–2 (по шкале ВОЗ), а также получивших 4 цикла платиносодержащей химиотерапии в первой линии без прогрессирования или выраженной токсичности, были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу гефитиниба (250 мг) или плацебо. Лечение начиналось через 3–6 недель после химиотерапии и проводилось до прогрессирования или развития выраженной токсичности. Главной точкой эффективности была выбрана выживаемость до прогрессирования.

Показатели выживаемости до прогрессирования были досто-

верно лучше в группе, получавшей гефитиниб (HR 0,42, 95% ДИ 0,33–0,55; p<0,0001). Так, медиана выживаемости до прогрессирования составила 4,8 мес. (95% ДИ 3,2–8,5) в группе гефитиниба и 2,6 мес. (95% ДИ 1,6–2,8) в группе плацебо. Лечение гефитинибом сопровождалось большим количеством побочных явлений по сравнению с плацебо. Наиболее частыми побочными эффектами были сыпь (50 vs. 9%), диарея (25% vs. 9%), повышение АЛТ (21% vs. 8%) для гефитиниба и плацебо соответственно. Наиболее частыми побочными явлениями 3 и 4 степени были повышение АЛТ (2% для гефитиниба; не встречалось в группе плацебо). У 10 из 147 (7%) больных, получавших таргетный препарат, зарегистрированы серьезные нежелательные явления.

Исследователи делают вывод, что поддерживающая терапия гефитинибом достоверно влияла на выживаемость без прогрессирования у пациентов Восточной Азии с распространенным НМРЛ, которые получили первую линию химиотерапии без прогрессирования. Врачи могут опираться на результаты настоящего исследования, когда думают о выборе лечения для данной категории пациентов.

Источник: Zhang L. с соавт. The Lancet Oncology, Volume 13, Issue 5, Pages 466–475, May 2012



## КОМИТЕТ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР RUSSCO НАЧАЛ РАБОТУ



16 марта в ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в рамках программы Комитета медицинских сестер прошла встреча с коллегами из Бельгийского медицинского сообщества.

Со стороны Бельгийских коллег во встрече принимали участие медицинские сестры операционной, сестры онкологических клиник, процедурные сестры, а также преподаватели медицинских колледжей Бельгии.

Коллеги в сопровождении сотрудников Центра ознакомились со структурой Онкологического центра, посетили Приёмное отделение и Отделение лучевой терапии, в котором их ознакомили с новейшим оборудованием, соответствующим международным стандартам.

В ходе встречи также обсуждались вопросы обучения среднего медперсонала как в учебном заведении, так и на рабочем месте. А помимо диагностики и лечения больных,

коснулись вопросов профилактики онкологических заболеваний.

Встреча прошла в дружественной, конструктивной обстановке с перспективой продолжения обмена опытом.

В конце встречи делегаты и сотрудники обменялись памятным сувенирами и выразили готовность к дальнейшему сотрудничеству.

Хочется отметить, что для Комитета это первая встреча, и мы очень рады такому началу работы.

## КУРЕНИЕ В РОССИИ

Россия лидирует в мире по распространению курения. Об этом свидетельствуют результаты глобального исследования Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Исследование ВОЗ показало, что в России курят 43,9 млн. взрослых граждан, что составляет почти 40% населения страны. Курят 60,2% мужчин и 21,7% женщин. При этом употребляют табачные изделия около половины граждан в самой экономически и демографически активной группе – от 19 до 44 лет (7 из 10 мужчин и 4 из 10 женщин). Почти 35% россиян являются пассивными курильщиками на работе. Пассивному курению также подвергаются 90,5% посетителей баров и почти 80% гостей ресторанов. В то же время ав-

торы исследования отмечают, что свыше 60% российских курильщиков хотели бы отказаться от курения, но около 90% попыток это сделать оказываются безуспешными. Средний размер ежемесячных расходов россиян на сигареты составляет 567,6 руб. В результате в 2009 г. затраты на приобретение сигарет населением РФ составили почти 1% ВВП.

В 2011 году Минздравсоцразвития РФ разработало законопроект, который вводит жесткие ограничения на курение в общественных местах и продажу сигарет. Законопроект вызвал бурную реакцию общественности. Однако до настоящего времени он остается не принятым, хотя дата реализации намечена уже на 2014 год.

# МЕЗОТЕЛИОМА ПЛЕВРЫ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ



## БЫЧКОВ МАРК БОРИСОВИЧ,

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Мезотелиома плевры (МП) – злокачественная агрессивная растущая опухоль, которая возникает при трансформации мезотелиальных клеток. В последние десятилетия отмечено увеличение частоты встречаемости МП, пик заболеваемости в Европе ожидается в 2015 и 2020 гг. Заболеваемость МП значительно варьирует от 8 случаев на 100 000 населения в Англии до 3,1 – в Австралии, 1 – в США, Испании и Польше. Мужчины болеют значительно чаще, в соотношении 6:1. В этиологии МП основную роль играют канцерогенные факторы окружающей среды (асбест, минерал эрионит). Асбест продолжает использоваться во многих странах мира без каких-либо запретов и без защиты рабочих. Кроме того, имеются данные о влиянии таких химических веществ как амозит, хризолит, крацидолит, которые увеличивают риск развития заболевания у шахтеров, рабочих рудников, заводов и фабрик. В последние годы стали появляться указания на вирусную природу заболевания (обезьяноподобный вирус SV-40) и генетическую предрасположенность (частичная инактивация опухолево-супрессорных генов, включая p16, p14 и нейрэфиброматозный тип 2 (NF2)). Эти факторы могут быть причиной заболевания как каждый в отдельности, так и при их взаимодействии как коканцерогены. Латентный период от момента контакта с канцерогеном до появления первых клинических симптомов составляет 30–40 лет, наиболее часто заболевание диагностируется в 60–70 лет. Хотя нет прямых указаний на роль курения в этиологии МП, однако сочетание курения и контакта с асбестом работают синергично и увеличивают риск развития МП. Для мезотелиомы типично появление некоторых хромосомных альтераций. Выявление аномалий включает в себя потерю участка (p) короткого плеча хромосом 1, 3 и 9, длинного плеча хромосом 6, 13 и 15. Также часто наблюдается потеря целой копии хромосомы 4 или 22. Многие хромосомные изменения могут возникать в тандеме в данной опухоли, что позволяет предположить наличие многоступенчатого патогенетического процесса.

## Клиника и диагностика

Мезотелиома имеет тенденцию к локорегионарному росту, ограничиваясь гемитораксом. Скорость роста мезотелиомы обычно медленная, поэтому симптомы появляются уже в поздней стадии заболевания. Иногда в плевральной полости выявляется жидкость, которая со временем убывает, и лишь спустя несколько лет может быть поставлен диагноз мезотелиомы плевры. Тенденция мезотелиомы распространяться вначале по плевре, а затем поражать соседние структуры (мышцы, ребра, диафрагму) делает крайне затруднительной раннюю диагностику. В то же время на аутопсии более чем у 70% пациентов отмечается инвазия опухоли в лимфатические узлы грудной клетки, а отдаленные метастазы в печень, легкие, почки, надпочечники, кости выявляются у 50% больных.

Постановка диагноза МП довольно сложна. Необходимо проводить дифференциальный диагноз с метастатическим поражением плевры при различных первичных злокачественных опухолях (адено-

карцинома легкого, рак молочной железы, рак яичников и другие). Достаточно трудно провести дифференциальный диагноз между синовиальной саркомой и мезотелиомой плевры. Диагноз обычно устанавливается после цитологического исследования плевральной жидкости, торакоскопии и биопсии.

В клинической картине мезотелиомы плевры характерно появление болей в грудной клетке у 40–70% больных, появление выпота в плевральной полости (у 40–60% больных), затрудненное поверхностное дыхание, одностороннее поражение.

В настоящее время существуют высокочувствительные и специфически-позитивные иммуногистохимические маркеры мезотелиомы. Панель «негативных» маркеров при мезотелиоме («позитивных» при аденокарциноме) должна быть использована совместно

Мезотелиома и аденокарцинома. Наиболее важные используемые в настоящее время маркеры

	Мезотелиома	Аденокарцинома
Кальретинин	+	-
Антиген WT-1	+	-
Цитокератин	+	-
РЭА	-	+
TTF-1	-	+
CD-15	-	+
Виментин	+	-
EMA	+	-
Мезотелин	+	-

Диагностика мезотелиомы плевры невозможна на обычных рентгенограммах. МРТ и ПЭТ, а также ПЭТ-КТ становятся стандартом диагностики. Диагностика МП не может быть основана только на цитологическом исследовании. Желательна торакоскопия с биопсией (рекомендуется взятие не менее 10 кусочков ткани).

По гистологической классификации ВОЗ злокачественные мезотелиомы делятся на 3 вида:

- Эпителиальные (у 50–70%)
- Саркоматоидные (у 7–20%)
- Бифазные (у 20–25%)

## Стадирование мезотелиомы плевры

Международная группа по мезотелиоме плевры в 2005 г. предложила новую систему стадирования по аналогии с НМРЛ. В 2009 г. в эту систему были внесены некоторые изменения.

Стадирование мезотелиомы плевры по системе TNM 2009

Стадия	T	N	M
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1-3	N0-2	M0
IV	T4	N0-3	M0
	T1-4	N3	M0
	T1-4	N1-3	M1

Точная стадия по системе TNM устанавливается только после операции.

## Лечение мезотелиомы плевры

Результаты хирургического лечения больных с МП. Обзор литературы 1976-2006 гг.

	Медиана выживаемости (мес.)	2-летняя выживаемость	Послеоперационная смертность
Плеврэктомия	4,4-21,0	11-40%	6%
Плевро-пневмонэктомия	3,1-21,0	17-45%	5-14%

Для пациентов с локализованной формой МП хирургический метод является методом циторедукции с последующей лучевой терапией или химиотерапией.

## Лучевая терапия

Лучевой терапии (ЛТ) обычно отводится роль паллиативного варианта лечения после проведения ХТ или после хирургического вмешательства. Так как МП чаще всего выявляется в диссеминированной форме с частым поражением соседних органов, таких как легкие, пищевод, сердце и печень, то использование ЛТ в качестве первичной терапии невозможно у большинства больных. В небольшом исследовании, в которое было включено 12 пациентов, прошедших первичную ЛТ было зарегистрировано 2 фатальных осложнения. В исследовании Linden et al изучение роли лучевой терапии осуществлялось в монорежиме и в комбинации с химиотерапией. Практически у всех пациентов были зарегистрированы постлучевые фиброзы легких, на фоне отсутствия значимых результатов лечения. Медиана выживаемости составила 6 месяцев.

По этим причинам ЛТ не рекомендуется использовать в качестве первичного лечения мезотелиомы. Использование паллиативной ЛТ возможно при наличии болей в грудной клетке или при местных рецидивах опухоли после хирургического вмешательства.

## Комбинированная химиотерапия мезотелиомы плевры

Сводные данные (1987-2011 гг.)

Схемы ХТ	n	ОЭ
Доксорубин + Циклофосфан	36	11%
Доксорубин + ЦФ + ДТИК	60	17%
Доксорубин + Ифосфамид	40	23%
Доксорубин + Цисплатин	59	19%
Доксорубин + Цисплатин + ЦФ	23	30%
Доксорубин + Цисплатин + Митомидин С	24	21%
Доксорубин + Цис + Блео + Мит. С	25	44%
Фарморубин + Ифосфамид	17	6%
Цисплатин + Винбластин	20	25%
Цисплатин + Митомидин С	35	26%
Цисплатин + Интерферон-α	20	11%
Цисплатин + Алимта	354	41-46%
Томудекс + Оксалиплатин	58	26%
Карбоплатин + Алимта	160	32-39%
Гемцитабин + Цисплатин	214	16-48%
Гемцитабин + Карбоплатин	120	20-35%
Гемцитабин+Оксалиплатин	25	40%

Как видно из таблицы, наиболее эффективными при МП являются схемы: Алимта + цисплатин и Гемзар + цисплатин.

Схемы химиотерапии при мезотелиоме плевры. В 1-й линии используются схемы: Гемзар + цисплатин, Алимта + цис (карбо)платин,

томудекс + цисплатин. Во 2-й линии химиотерапии при МП используются схемы: Алимта + цис (карбо)платин, Гемзар + цисплатин, Навельбин в монотерапии.

## Таргетная терапия при мезотелиоме плевры

Обзор литературы 2000-2009 гг.

Мишени	Препараты	Фаза клинического исследования	Число больных	ОЭ (%)	Мед. БРВ (мес.)	Мед. ОБ (мес.)
EGFR	Иресса	II	43	4	2,6	6,8
EGFR	Тарцева	II	63	0	2,0	10,0
PDGFR	Гливек	II	54	0	-	-
VEGF	Цис+Гем+ Авастин	II	115	25	15,6	-
Flk-1/KDR	Семаксиниб	II	23	11	-	12,3
VEGF, TNF	Талидомид	II	40	27,5 (стаб)	-	7,6
VEGFR-1	Ваталаниб	II	47	11	4,1	10,0
VEGFR-2	Сорафениб	II	51	4,4	3,7	10,7
VEGFR-1,2,3	Сунитиниб	II	22	15,0	3,5	5,9
RET, c-kit	Ранпирназа	II	105	5,0	3,4	5,0
tPDK	Ранпирназа vs Доксо	III	154	-	-	8,4
Гистондеацетилаза	Вориностат	I	10	20	-	-

Как следует из таблицы, в настоящее время ещё не определены мишени и активные препараты при МП.

Определены потенциальные биомаркеры чувствительности МП к Алимте: уровень экспрессии тирозинкиназы, дигидрофолатредуктазы, рибонуклеотид формилтрансферазы, фолат-антифолат транспортеры, полиморфизм тимидилат синтазы.

В последние годы проведены специальные исследования по изучению роли прогностических биомаркеров при химиотерапии мезотелиомы плевры.

**Схемы химиотерапии:**  
Алимта  
Алимта + Карбоплатин  
Алимта + Цисплатин

Низкий уровень тимидилат синтазы	Увеличение общей выживаемости и безрецидивной выживаемости
Высокое содержание СОХ-2 и низкое содержание регуляторов клеточного цикла p21 и p27	Снижение общей выживаемости и безрецидивной выживаемости

В настоящее время начаты работы по индивидуализации системного лечения МП путем изучения предиктивных и прогностических молекулярно-генетических биомаркеров. При этом, больным подходящим для оперативного лечения, планируется преоперационная персонализированная терапия, основанная на изучении предиктивных биомаркеров, а после циторедуктивной операции – персонализированная адьювантная

химиотерапия. Больным, не подлежащим операции, назначается химиотерапия, основанная на предиктивных маркерах (тимидилатсинтаза, платиновые бимаркеры и т.д.) или таргетная терапия, основанная на предиктивных биомаркерах (ангиогенез, SCR, mTOR, мезотелин).

В этом комплексном подходе к лечению МП и состоит будущее улучшение эффективности лечения этого тяжелого заболевания.

## Заключение

1. Хирургическое лечение (плеврэктомия, плевропневмонэктомия) проводится редко (у 10–15% больных). Двухлетняя выживаемость после этих операций – 11–45%.
2. В последние годы с появлением новых цитостатиков (Алимта, Гемзар) вырос интерес к комбинированному методу лечения: операция (плеврэктомия) + ХТ +/- ЛТ.
3. Лучевая терапия приводит к уменьшению болей, но не увеличивает длительность жизни.
4. МП – много лет считалась опухолью, слабочувствительной к ХТ, однако с появлением новых цитостатиков и новых схем комбинированной ХТ объективный эффект теперь удается получить у 30–40% пациентов.
5. Схема Алимта + Цисплатин в настоящее время стала стандартом I линии лечения больных МП.
6. Фармакогенотипические тесты могут выявить тех больных, которые могут быть чувствительными к тем или иным схемам комбинированной химиотерапии.
7. Ожидаются результаты клинических исследований по оценке роли новых таргетных препаратов при МП.
8. Перспективными могут быть новые комбинации цитостатиков, а также их сочетание с таргетными препаратами.

**СЕМИНАР КОМИТЕТА МЕДИЦИНСКИХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ СЕСТЕР ОБЩЕСТВА ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ**

**СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В ПРАКТИКЕ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР**

Место проведения:  
конференц-зал Общества онкологов-химиотерапевтов, ул. Тимур Фрунзе, 16/3 офис 316-318 (вход со стороны Б.Чудового переулка), м. Парк Культуры кольцевая.

Дата 23 мая, 16.00-18.00

# БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕМЕТРЕКСЕДА У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕЗОТЕЛИОМОЙ ПЛЕВРЫ

Злокачественная мезотелиома плевры (ЗМП) – это злокачественная опухоль, которая характеризуется локальным инвазивным ростом, быстро приводит к фатальному исходу и более чем в 80% случаев связана с воздействием асбеста. Ожидается увеличение заболеваемости ЗМП по всему миру в связи с широким использованием асбеста в промышленности и в быту в течение последних нескольких десятилетий. Согласно оценкам Azuma et al., только в Японии риски заболеть мезотелиомой, связанные с воздействием окружающей среды, на год экспозиции достигнут своего пика в 2033 г., а предположительное общее число смертей к 2070 г. составят приблизительно 17000–37000.

Пеметрексед – это мультиадресный антифолатный препарат, кото-

рый ингибирует три фолат-зависимых фермента: тимидилатсинтазу, дигидрофалатредуктазу и глицинамидрибонуклеотидформилтрансферазу, которые необходимы для синтеза пуринов и пиримидинов. Результаты первого крупного рандомизированного международного исследования III фазы по применению пеметрекседа в сочетании с цисплатином продемонстрировали, что эта комбинация значительно улучшает частоту ответов на лечение, увеличивает время до прогрессирования и общую продолжительность жизни по сравнению с монотерапией цисплатином. Кроме того, в другом исследовании было показано, что цисплатин в комбинации с ралтитрекседом статистически значимо улучшает медиану продолжительности жизни по сравнению с при-

менением цисплатина в монотерапии (11,4 по сравнению с 8,8 месяцев). Подход с использованием монотерапии не показал свою эффективность, однако, для многокомпонентной терапии было продемонстрировано улучшение выживаемости и качества жизни.

В ранних исследованиях были показаны значительные гематологические и негематологические токсические эффекты пеметрекседа. Однако было выявлено, что многие из этих токсических эффектов были связаны с функциональным фолатным статусом и что их частоту можно значительно снизить при рутинном назначении фолиевой кислоты и витамина B12, которое не оказывает неблагоприятного влияния на эффективность лечения. Добавление этих препаратов при использова-

нии пеметрекседа является обязательным, и проблема соблюдения назначенного режима приема этих препаратов может быть фактором, потенциально влияющим на безопасность пациентов в условиях повседневной клинической практики.

Когда пеметрексед был одобрен для применения в Японии в январе 2007 г., существовало две основные проблемы. Во-первых, число впервые выявляемых случаев ЗМП в Японии ежегодно составляло около 1000, однако, в момент получения лицензии на пеметрексед была доступна лишь ограниченная информация по его безопасности. Во-вторых, у пациентов из Японии (в частности, у больных с предшествующими заболеваниями легких) в целом наблюдалась большая восприимчивость к ИБЛ, связанных с препаратом, и более высокая частота осложнений, обусловленных ИБЛ (1,9%) по сравнению с общей популяцией (0,3%). При проведении оценки у пациентов, получающих пеметрексед/цисплатин, очень важно обратить внимание на то, что более 80% больных ЗМП подвергались воздействию асбеста. Асбест является хорошо известным канцерогенным веществом, а также индуцирует фиброз, при этом при высоком уровне экспозиции асбест вызывает диффузный интерстициальный фиброз легких, т.е. асбестоз.

С учетом этих вопросов, касающихся безопасности, в Японии было проведено постмаркетинговое исследование с регистрацией всех случаев применения пеметрекседа по изучению профиля его безопасности и по оценке демографических характеристик пациентов, используемых режимов применения, переносимости лечения и выживаемости больных в повседневной клинической практике.

В период с января 2007 г. по май 2008 г. пациенты с ЗМП, которым

планировалось проводить лечение пеметрекседом в Японии, были зарегистрированы в данном исследовании с целью мониторинга безопасности и эффективности лечения. Пеметрексед больные получали только в отобранных на основе предварительно определенных критериев учреждениях, в которых работали опытные химиотерапевты.

Из 953 зарегистрированных пациентов для анализа подошли 903 больных. Большинство больных были мужского пола, средний возраст составил 65 лет, у 68,5% в анамнезе имело место воздействие асбеста. Более 90% пациентов получили первый цикл лечения пеметрекседом/цисплатином; медиана числа циклов лечения составила 4,0. Частота летальных исходов, связанных с лечением, составила 0,8%. Частота интерстициальных болезней легких (ИБЛ), связанных с пеметрекседом/цисплатином, в периоде наблюдения составила 0,9%. Частота ИБЛ у больных с ранее существовавшим асбестозом была выше, чем у пациентов без асбестоза. Общая частота ответов на лечение составила 25,0% (95% доверительный интервал (ДИ): 22,2–28,0%). Шестимесячная выживаемость по данным оценок с использованием метода Каплана-Мейера составила 75,9%.

В это крупное исследование со сплошной регистрацией случаев применения пеметрекседа предположительно вошла наибольшая часть больных ЗМП из Японии. Была продемонстрирована в основном хорошая переносимость, безопасность и эффективность, сравнимая с данными, полученными в предыдущих клинических исследованиях.

Источник: Kuribayashi K. с соавт. Lung Cancer. 2012 Mar;75 (3):353–9.

## КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ

### БЫЧКОВ МАРК БОРИСОВИЧ,

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Проблема мезотелиомы плевры (МП) связана со значительным ростом этого заболевания в последние десятилетия. Пик заболеваемости МП ожидается в 2015–2020 гг. Асбест, который является основной причиной болезни, продолжает использоваться во многих странах мира без каких-либо запретов и без защиты рабочих.

Хирургический метод лечения редко применяется при МП, лучевая терапия играет только вспомогательную роль. Поэтому основным методом лечения МП является химиотерапия (ХТ). В последние годы в качестве 1-й линии лечения стала

использоваться схема: пеметрексед (Алимта) + цисплатин.

Работа японских авторов о роли пеметрекседа при лечении мезотелиомы плевры представляет научный и практический интерес, который обусловлен большим количеством наблюдений (903 пациента), получивших лечение в Японии в течение 2007–2008 гг. Кроме того, более 68,5% из этих больных подверглись воздействию асбеста. 90% из этих больных получали пеметрексед в качестве 1-й линии лечения, а медиана числа циклов составила 4,0.

Данное исследование было постмаркетинговым для оценки профиля

безопасности и режимов применения пеметрекседа, а также переносимости лечения и выживаемости пациентов.

Эффективность данной схемы составила 25% (по литературным данным – от 12 до 48%), 6-месячная выживаемость – 76%. Одним из важных эффектов при лечении схемой Алимта + цисплатин является достижение высоких цифр стабилизации болезни (по литературным данным до 50%). В статье эти данные, к сожалению, не указаны. Была отмечена хорошая переносимость данной схемы лечения, её безопасность и эффективность.



## БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ «АМДЖЕН» ВЫВОДИТ НА РОССИЙСКИЙ РЫНОК НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ МЕТАСТАЗАХ В КОСТИ

• Метастазы в кости развиваются более чем у 1,5 млн. больных со злокачественными опухолями во всем мире; чаще всего их диагностируют при раке предстательной и молочной желез (частота костных метастазов при этих онкологических заболеваниях достигает 75%);

• За 2010 год в России было диагностировано более 50 тыс. случаев рака молочной железы и около 30 тыс. случаев рака простаты.

Москва, 28 марта 2012 г. – Сегодня компания «Амджен» объявила о выводе на российский рынок препарата Эксджива®/XGЕVА® (деносуаб), первого и единственного полностью человеческого моноклонального антитела, предотвращающего развитие костных осложнений у онкологических больных с костными метастазами. По результатам трех основных сравнительных исследований III фазы препарат продемонстрировал большую эффективность по сравнению с существующими методами лечения, например, бисфосфонатами. Эксджива® получила одобрение уже в более чем 30 странах мира, в том числе в США и ЕС.

Костные метастазы являются серьезной проблемой при лечении пациентов на поздних стадиях рака. Именно они служат причиной развития так называемых костных осложнений – патоло-

гических переломов, переломов позвоночника, осложненных компрессией спинного мозга, сопровождающихся тяжелым болевым синдромом и другими функциональными расстройствами, представляющими угрозу для жизни пациента и требующими проведения лучевой терапии на кости и оперативного вмешательства.

**Сергей Тюляндин, заместитель директора, заведующий отделением клинической фармакологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, д.м.н., профессор:** «Костные метастазы значительно отягощают течение болезни у пациентов с распространенным опухолевым процессом, обуславливая возникновение осложнений со стороны скелета. Кроме того, они оказывают заметное влияние на продолжительность жизни: ежегодно в мире по причине костных метастазов умирает 500 тысяч человек. Появление в арсенале врачей инновационных препаратов, предотвращающих развитие осложнений со стороны костной системы, позволит облегчить страдания пациентов на поздних стадиях заболевания и существенно улучшить их качество жизни».

При костных метастазах клетки опухоли выделяют факторы роста, стимулирующие остеобласты (клетки, формирующие костную ткань) к выработке избыточного количества RANK-лиганда, ключевого регулятора костной деструкции. Благодаря уникальному таргетному

механизму действия, деносуаб связывается с RANK-лигандом и предотвращает разрушение костной ткани.

Особенно убедительные результаты Эксджива® продемонстрировала у пациентов, страдающих раком молочной и предстательной желез, являющихся наиболее распространенными видами онкологических заболеваний. Развитие костных осложнений у таких пациентов наблюдается в 75% случаев.

**Игорь Русаков, Вице-президент Российского общества онкологов, заместитель главного врача по онкологии ГКБ № 57, д.м.н., профессор:** «Результаты проведенных исследований, в которые было включено более 5700 пациентов с более чем 50 видами различных опухолей, показали, что деносуаб позволяет значительно снизить вероятность развития костных осложнений. Подтвержденная эффективность, а также хорошая переносимость и удобный способ введения препарата (препарат вводится подкожно) наглядно демонстрируют преимущество Эксджива® по сравнению с другими существующими на сегодняшний день методами лечения. Более того, последние исследования III фазы позволяют надеяться, что данный препарат будет также эффективен для профилактики развития костных метастазов».

**Людмила Манзюк, Руководитель отделения изучения новых противоопухолевых препаратов РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, д.м.н., профессор:** «Данные исследований показали преимущество

терапии деносуабом у пациентов с раком простаты и молочной желез по сравнению с применением бисфосфонатов. Риск развития первого и последующих костных осложнений был снижен на 18%. Кроме того, следует отметить более выраженное уменьшение болевого синдрома при лечении деносуабом больных с различными солидными опухолями, особенно раком легкого. Эти факторы способны значительно улучшить качество жизни пациентов на поздних стадиях заболевания».

Своевременная диагностика и терапия костных метастазов позволяют не только предупредить развитие осложнений, но и минимизировать затраты здравоохранения на само лечение. Например, расходы США на лечение костных метастазов составляют около 12 млрд. долл. ежегодно. Лечение больных с такими осложнениями метастатического поражения скелета, как патологический перелом, компрессия спинного мозга и других не менее серьезных последствий требуют существенно более высоких затрат по сравнению с лечением пациентов, не имеющих таких осложнений.

Пациентам с онкологическими заболеваниями следует внимательно относиться к таким симптомам, как боли в костях, пояснице, мышечная слабость и сообщать о них лечащему врачу.

### О компании «Амджен»

Амджен – биотехнологическая компания, занимающаяся разработкой, производством и внедрением инновационных лекарственных препаратов

на основе методов геной инженерии. Компания «Амджен», основанная в 1980 году, является лидером биотехнологической индустрии, поскольку одной из первых раскрыла потенциал нового поколения эффективных и безопасных лекарств для обеспечения пациентов инновационными методами лечения серьезных заболеваний. Препараты компании «Амджен» изменили повседневную медицинскую практику, помогая миллионам людей во всем мире бороться с тяжелыми онкологическими, гематологическими и нефрологическими заболеваниями, ревматоидным артритом и другими серьезными патологиями. Широкий портфель разрабатываемых препаратов подтверждает приверженность компании использованию научных достижений для улучшения жизни людей.

Компания «Амджен» присутствует в России с 2006 года. В настоящее время в Российской Федерации компанией зарегистрированы и представлены на рынке 6 препаратов: Аранесп® (анемия в онкологии и нефрологии), Мимпара® (первичный и вторичный гиперпаратиреоз), Вектибикс® (метастатический колоректальный рак), Энплейт® (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура), Эксджива® (осложнения костных метастазов) и Пролия® (остеопороз).

Более подробную информацию о новейших исследовательских разработках и лекарственных препаратах компании «Амджен» можно найти на сайте: [www.amgen.com](http://www.amgen.com)

# Рекомендации NICE относительно применения цетуксимаба, бевацизумаба и панитумумаба для лечения метастатического колоректального рака после проведения химиотерапии первой линии снова отличаются от международных



25 января 2012 г. британский регулятор NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) опубликовал рекомендации относительно применения цетуксимаба (в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами), бевацизумаба (в комбинации с химиотерапией, не содержащей оксалиплатин) и панитумумаба (в качестве монотерапии) для лечения метастатического колоректального рака у больных, у которых отмечено прогрессирование заболевания после проведения терапии первой линии. Ни один из данных препаратов не был расценен как рациональное расходование средств Национальной службы здоровья (NHS). Эти рекомендации NICE являются более свежими и заменяют предыдущие (№ 150), опубликованные в июне 2008 г., и некоторые рекомендации № 118, опубликованные в январе 2007 г. Данные варианты лечения рассматривались в ходе многостороннего процесса. Окончательная оценка, подчеркивающая ключевые аспекты таких технологических исследований, включая популяцию пациентов, препараты сравнения и исходы лечения, была выработана после публичных консультаций.

Изначально производители цетуксимаба (Merck Serono, Middlesex, Великобритания), бевацизумаба (Roche Products, Welwyn Garden City, Великобритания) и панитумумаба (Amgen, Cambridge, Великобритания) представили результаты исследований для оценки различных вариантов лечения. Данные результаты были изучены независимой группой Peninsula Technology Assessment Group (Университет Эксетера, Эксетер, Великобритания), которая также изучала клиническую значимость и соотношение эффективности/стоимость каждого варианта лечения. Независимый комитет заседал дважды, чтобы выработать рекомендации по использованию цетуксимаба, бевацизумаба и пани-

тумумаба; на первую встречу были приглашены клинические специалисты, защитники интересов больных и представители компаний-производителей. Представители компаний-производителей и врачи также участвовали во второй встрече.

В качестве доказательства в отношении клинической эффективности бевацизумаба во второй линии терапии метастатического колоректального рака производители представили рандомизированное контролируемое исследование (E3200), в котором бевацизумаб назначали в комбинации с химиотерапией, содержащей оксалиплатин; а также два нерандомизированных наблюдательных исследования, в которых были использованы данные регистров больных. Комитет пришел к соглашению, что данные результаты нельзя использовать для определения преимуществ с точки зрения общей выживаемости при назначении бевацизумаба в комбинации с химиотерапией, не содержащей оксалиплатин, в качестве второй или третьей линии терапии у больных метастатическим колоректальным раком, которые не ответили на ранее проведенное лечение.

Доказательства клинической эффективности цетуксимаба были получены в рандомизированном контролируемом исследовании CO.17, в котором была выделена подгруппа из 230 больных с диссеминированным колоректальным раком с мутированным геном KRAS в опухоли, которые имели прогрессирование заболевания после первой линии химиотерапии. Пациенты, принимавшие участие в исследовании CO.17, ранее получали химиотерапию с включением оксалиплатина и иринотекана. Полученные результаты показали, что медиана общей продолжительности жизни составила 9,5 месяцев для цетуксимаба в сочетании с наилучшей поддерживающей терапией по сравнению с 4,8 месяцев при проведении

только наилучшей поддерживающей терапии (отношение рисков 0,55; 95% ДИ 0,41–0,74;  $p < 0,001$ ). Комитет сделал заключение о том, что было получено достаточно научных доказательств в пользу преимуществ цетуксимаба в сочетании с наилучшей поддерживающей терапией с точки зрения продолжительности жизни без прогрессирования (ПЖБП) и общей продолжительности жизни по сравнению с только наилучшей поддерживающей терапией. Исследований по непосредственному сравнению комбинации цетуксимаба и иринотекана с наилучшей поддерживающей терапией при колоректальном раке с мутантным геном KRAS не проводилось, однако, не прямое сравнение эффективности терапии было проведено производителем и Аналитической группой. Комитет посчитал, что результаты непрямого сравнения имеют ограничения и должны интерпретироваться с осторожностью, в частности, потому что в анализ были включены данные рандомизированного и нерандомизированного исследования, что может быть источником ошибок. Таким образом, Комитет сделал заключение о том, что оценка общей продолжительности жизни для комбинации цетуксимаба и иринотекана может быть в значительной мере неточной.

Доказательства клинической эффективности монотерапии панитумумабом были получены в рандомизированном контролируемом исследовании в подгруппе, включавшей 243 пациента с метастатическим колоректальным раком и мутантным геном KRAS, у которых отмечено прогрессирование после первой линии химиотерапии. Участники этого исследования ранее получали как терапию на основе оксалиплатина, так и терапию на основе иринотекана, т.е. панитумумаб назначали в третьей или более линии терапии. Применение панитумумаба в монотерапии сопровождалось преимуществами с точки зрения ПЖБП приблизительно на 5 недель по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией, однако, Комитет посчитал, что реальная продолжительность этих преимуществ с точки зрения выживаемости не является убедительной.

Для анализа было построено две экономические модели, одна из которых разрабатывалась производителем цетуксимаба, а другая – Аналитической группой. В модели, разработанной аналитической группой, производилось сравнение цетуксимаба в сочетании с наилучшей поддерживающей терапией, комбинации цетуксимаба с иринотеканом и наилучшей поддерживающей терапией по сравнению с использованием только наилучшей поддерживающей терапии в сочетании наилучшей поддерживающей терапией. При применении цетуксимаба в комбинации с иринотеканом и наилучшей поддерживающей терапией по сравнению с использованием только наилучшей поддерживающей терапии ICER составил 88 000 фунтов на каждый дополнительный QALY. При применении панитумумаба в комбинации с наилучшей поддерживающей терапией по сравнению с использованием только наилучшей поддерживающей терапии ICER составил 150 000 фунтов на дополнительный QALY.

Основными показателями, использованными при оценке соотношения эффективности и стоимости, которая проводилась с использованием этой модели, была общая продолжительность жизни для панитумумаба и предполагаемая длительность лечения для цетуксимаба. Детерминированные анализы чувствительности показали, что ICER для цетуксимаба в сочетании с наилучшей поддерживающей терапией по сравнению с применением только наилучшей поддерживающей терапии составляет более 70 000 фунтов на дополнительный QALY при всех сценариях, ICER для цетуксимаба в комбинации с иринотеканом по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией составляет более 55 000 фунтов на дополнительный QALY, а ICER для панитумумаба в сочетании с наилучшей поддерживающей терапией и по сравнению с использованием только наилучшей поддерживающей терапии составляет более 110 000 фунтов на дополнительный QALY.

Аналитическая группа также провела вероятностные анализы чувствительности, которые показали, что ICER для подхода, характеризующегося наилучшим соотношением эффективности и стоимости при проведении второй или последующих линий химиотерапии при метастатическом колоректальном раке, должен быть менее 60 000 фунтов на дополни-

тельной QALY, что не было показано ни для одного из проанализированных вариантов лечения. Комитет рассмотрел данные по ICER в контексте дополнительных рекомендаций, выпущенных NICE для экспериментальных вариантов лечения, которые могут продлить жизнь больным с низкой ожидаемой продолжительностью жизни минимум на 3 месяца и одобрены к применению по показаниям, имеющимся у небольшого процента пациентов с некурательным заболеванием. Комитет пришел к соглашению, что продолжительность жизни у больных метастатическим колоректальным раком, получающих наилучшую поддерживающую терапию в условиях второй линии, составляет менее 12 месяцев. Комитет сделал заключение, что эффективность бевацизумаба плюс химиотерапия без включения оксалиплатина не соответствует всем критериям продления жизни при их использовании в качестве последнего варианта лечения; научные доказательства, которые бы показывали, насколько бевацизумаб плюс химиотерапия без включения оксалиплатина увеличивает выживаемость при применении во второй линии химиотерапии, отсутствуют, а бевацизумаб в Великобритании лицензирован для применения по нескольким показаниям и не соответствует критерию, согласно которому препарат должен быть показан к применению у небольшой группы пациентов.

Комитет также решил, что цетуксимаб не соответствует всем критериям увеличения продолжительности жизни при применении в качестве последнего варианта терапии, так как общая популяция, которой этот препарат показан в Великобритании согласно торговой лицензии, составляет более 10 000 пациентов. Комитет отметил, что наиболее вероятный ICER для монотерапии панитумумабом составляет от 110 000 до 150 000 фунтов на дополнительный QALY; таким образом, даже при соблюдении всех критериев увеличения продолжительности жизни при применении монотерапии панитумумабом в качестве последнего варианта лечения, дополнительные затраты на увеличение QALY слишком велики, чтобы считать применение такой терапии обоснованной с учетом ограниченных ресурсов NHS.

Таким образом, на основании научных доказательств, которые были рассмотрены на первом заседании, Комитет сделал заключение, что ни один из этих вариантов не характеризуется благоприятным соотношением эффективности и стоимости для того, чтобы затрачивать ресурсы NHS на больных метастатическим колоректальным раком, которые прогрессировали после первой линии химиотерапии.

На втором заседании Комитет рассмотрел отзывы на предварительные рекомендации, полученные от трех производителей и двух клинических организаций. Эти отзывы выражали разочарование предварительными рекомендациями, однако, Комитет не получил комментарии, которые требовали бы внесения изменений в исходные рекомендации. В итоге было вынесено окончательное заключение. Заинтересованным лицам была дана возможность по внесению запросов на изменения этого документа и выступлений против содержащихся в нем рекомендаций. Апелляции получены не были, и рекомендации были опубликованы NICE.

Комитет рассмотрел отзывы на предварительные рекомендации, полученные от трех производителей и двух клинических организаций. Эти отзывы выражали разочарование предварительными рекомендациями, однако, Комитет не получил комментарии, которые требовали бы внесения изменений в исходные рекомендации. В итоге было вынесено окончательное заключение. Заинтересованным лицам была дана возможность по внесению запросов на изменения этого документа и выступлений против содержащихся в нем рекомендаций. Апелляции получены не были, и рекомендации были опубликованы NICE.

Комитет рассмотрел отзывы на предварительные рекомендации, полученные от трех производителей и двух клинических организаций. Эти отзывы выражали разочарование предварительными рекомендациями, однако, Комитет не получил комментарии, которые требовали бы внесения изменений в исходные рекомендации. В итоге было вынесено окончательное заключение. Заинтересованным лицам была дана возможность по внесению запросов на изменения этого документа и выступлений против содержащихся в нем рекомендаций. Апелляции получены не были, и рекомендации были опубликованы NICE.

Комитет рассмотрел отзывы на предварительные рекомендации, полученные от трех производителей и двух клинических организаций. Эти отзывы выражали разочарование предварительными рекомендациями, однако, Комитет не получил комментарии, которые требовали бы внесения изменений в исходные рекомендации. В итоге было вынесено окончательное заключение. Заинтересованным лицам была дана возможность по внесению запросов на изменения этого документа и выступлений против содержащихся в нем рекомендаций. Апелляции получены не были, и рекомендации были опубликованы NICE.

Комитет рассмотрел отзывы на предварительные рекомендации, полученные от трех производителей и двух клинических организаций. Эти отзывы выражали разочарование предварительными рекомендациями, однако, Комитет не получил комментарии, которые требовали бы внесения изменений в исходные рекомендации. В итоге было вынесено окончательное заключение. Заинтересованным лицам была дана возможность по внесению запросов на изменения этого документа и выступлений против содержащихся в нем рекомендаций. Апелляции получены не были, и рекомендации были опубликованы NICE.

Комитет рассмотрел отзывы на предварительные рекомендации, полученные от трех производителей и двух клинических организаций. Эти отзывы выражали разочарование предварительными рекомендациями, однако, Комитет не получил комментарии, которые требовали бы внесения изменений в исходные рекомендации. В итоге было вынесено окончательное заключение. Заинтересованным лицам была дана возможность по внесению запросов на изменения этого документа и выступлений против содержащихся в нем рекомендаций. Апелляции получены не были, и рекомендации были опубликованы NICE.

Комитет рассмотрел отзывы на предварительные рекомендации, полученные от трех производителей и двух клинических организаций. Эти отзывы выражали разочарование предварительными рекомендациями, однако, Комитет не получил комментарии, которые требовали бы внесения изменений в исходные рекомендации. В итоге было вынесено окончательное заключение. Заинтересованным лицам была дана возможность по внесению запросов на изменения этого документа и выступлений против содержащихся в нем рекомендаций. Апелляции получены не были, и рекомендации были опубликованы NICE.

## КОММЕНТАРИЙ РЕДАКЦИИ

Британский NICE является одним из наиболее строгих западноевропейских регуляторов. Институт неоднократно отказывал «в поддержке» ряду производителей лекарственных средств, мотивируя отказ несоответствием «цены и качества». В случае препаратов для лечения колоректального рака произошло то же самое. С одной стороны, NICE принимает клиническую эффективность, доказанную в рандомизированных исследованиях, двух из трех таргетных препаратов – цетуксимаба и панитумумаба. С другой сторо-

ны, анализируя затраты в отношении возможных выгод от лечения, регулятор приходит к выводу, что не имеет смысла финансировать лечение этих пациентов. Безусловно, можно понять нежелание государственных структур выделять большие деньги на незначительную, хоть и достоверную прибавку в выживаемости в несколько месяцев. Но что ожидает NICE и другие регуляторы от лечения пациентов прогностически неблагоприятных групп, уже получавших лечение? Является ли правильным решение комитета с учетом отсутствия ана-

лиза влияния препаратов на общую продолжительность жизни с момента получения первой линии терапии? Не противоречат ли подобные решения в целом принципам доказательной медицины?

Много вопросов можно задать и самим производителям. Несмотря на достоверные отличия, полученные в исследованиях, абсолютные цифры выживаемости без прогрессирования все же скромные, поэтому является ли высокая цена на препарат оправданной? Не стоит ли прислушиваться к убеждениям NICE?

# ЗАДАЧА МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РОССИИ - СОЗДАНИЕ НОВОЙ НОРМАТИВНОЙ БАЗЫ ДЛЯ БИМЕДИЦИНЫ



Об этом сообщила замминистра Вероника Скворцова в ходе парламентских слушаний в Госдуме России, посвященных законодательному регулированию сферы биомедицинских клеточных технологий.

Она отметила, что развитие биомедицины является основой не только перспективы развития человеческого потенциала, изменения подходов к восстановлению здоровья, увеличению продолжительности жизни, но и основой биобезопасности российского населения.

«Очевидна необходимость создания комплексных подходов и стратегий развития биомедицины в нашей стране, чрезвычайно важным направлением которого является разработка нормативно-правовой базы регулирования всех отношений в сфере биомедицины. Так как нечистоплотное использование самых перспективных

биомедицинских разработок с учетом их радикальности и возможности вторжения в самые сокровенные механизмы не только патогенеза заболеваний, но и функционирования организма человека, может иметь очень серьезные последствия», – сообщила замглавы Минздравсоцразвития России. Она добавила, что в этой связи регламентация качества тех разработок, которые могут лечь в основу практического применения в будущем в медицине, имеют огромную значимость.

Вероника Скворцова заявила, что необходима возможность разделения с одной стороны коммерческого рынка современных эффективных технологий и продуктов с невозможностью любой коммерциализацией и торговли биоматериалом. «Это очень серьезная грань, которая в том числе должна быть обозначена в той нормативной базе, которая будет сформирована. Недопустима в соответствии с декларацией Всемирной Организацией Здравоохранения биологическая протекция, независимо от того касается она крови или клеток или органов», – заметила она.

Замминистра сообщила, что задачей Минздравсоцразвития России является не просто обновление, а создание новой нормативной базы для биомедицины, которая будет включать целую связку законодательных актов: законопроект о донорстве крови и ее компонентов, законопроект о донорстве и трансплантации органов, законопроект о биомедицинских

клеточных продуктов, о донорстве и трансплантации тканей и сети криобанков. «Также планируется подготовить проект поправок в закон «Об обращении лекарственных препаратов», где требуется предусмотреть положения о биотехнологических препаратах. Отдельно планируется разработать законопроект о медицинских изделиях. За данный документ отвечает Минпромторг, однако в нем будет целый блок, посвященный биологическим и биосовместимым материалам. Также предполагается внесение изме-

нений в закон о геномодифицированных продуктах, за который отвечает Минсельхоз. Таким образом, целая связка законодательных актов будет подготовлена в ближайшее время», – отметила Вероника Скворцова.

Есть единые подходы к данной теме, которые сформулированы Всемирной Организацией Здравоохранения, Советом Европы, Евросоюзом. Есть наиболее развитые в мире экспертные советы, такие как FDA в США. Последние полтора года Минздравсоцразвития России проводит очень се-

резную совместную работу. «Сейчас мы на последнем этапе обсуждения вхождения в единую всемирную базу обмена информацией о всех побочных и нежелательных эффектов при применении любой медицинской продукции, а также к завершению идут переговоры с FDA. Есть договоренность о совместном развитии системы сертификации качества. Нам предстоит перейти на международные стандарты», – сказала она в заключении.

26 апреля 2012

## ЗАДАЧА ОБЩЕСТВА ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ – УЧАСТВОВАТЬ В СОЗДАНИИ НОВОЙ НОРМАТИВНОЙ БАЗЫ ПО БИОАНАЛОГАМ

Изменение закона, регламентирующего изучение препаратов биологического происхождения, являющихся аналогами оригинальных препаратов, является важнейшей задачей Общества онкологов-химиотерапевтов. RUSSCO неоднократно поднимало этот вопрос перед медицинской общественностью. О проблеме мы писали в газете (выпуск 8/2011).

В декабре специальная комиссия Министерства здравоохранения и социального развития РФ рассматривала вопрос об изменении положений по изучению биоаналогов. Перед обществом комиссией были поставлены вопросы: как правильно дать определение биоаналогу? какие доклинические исследо-

вания должны проходить биоаналоги? какой дизайн клинических исследований должен быть? нужно ли проводить сравнительные исследования биоаналога и оригинального препарата или стоит ограничиться нерандомизированным исследованием? Эти и другие вопросы обсуждались на специальных собраниях Общества. В результате рассмотрения в Минздравсоцразвития был направлен Проект административного регламента по государственной регистрации воспроизведенных биологических лекарственных средств, применяемых в онкологии. Основные положения Проекта были поддержаны на заседаниях Минздравсоцразвития.



**АОКИ**  
Ассоциация Организаций по Клиническим Исследованиям

## АССОЦИАЦИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ ПО КЛИНИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ (АОКИ) ОПУБЛИКОВАЛА АНАЛИТИЧЕСКИЙ БЮЛЛЕТЕНЬ, ПОСВЯЩЕННЫЙ РЕЗУЛЬТАТАМ I КВАРТАЛА 2012 ГОДА

Согласно данным АОКИ, в I квартале 2012 г. Минздравсоцразвития выдало 220 разрешений на проведение клинических исследований, из них 91 – на международные многоцентровые (ММКИ). По сравнению с IV кварталом 2011 г. общее число выданных разрешений уменьшилось на 6%, а число разрешений на ММКИ на 25,4%. И если с сентября 2010 г. эффективность работы Минздрав-

соцразвития от квартала к кварталу только росла, то в начале 2012 г. рост впервые сменился падением.

Сокращение общего числа выданных разрешений произошло в первую очередь за счет резкого уменьшения числа разрешений на ММКИ. В результате в I квартале 2012 г. впервые после принятия закона «Об обращении лекарственных средств» произошли значительные структурные изменения

рынка. Так, впервые за время ведения статистики доля ММКИ упала почти до 40%, отклонившись от средней за 8 лет сразу на 18,2%. До этого наиболее низкое значение доли ММКИ (48,2%) наблюдалось в 2004 г.

В то же время произошел существенный рост доли исследований биоэквивалентности. Доля таких исследований отечественных спонсоров выросла до 23,2% (средний показа-

тель – 13,3%). Но наиболее значительный рост отмечен для исследований биоэквивалентности иностранных спонсоров. Их доля достигла 10,5% (средний показатель – 1,8%). Число выданных разрешений на данный вид исследования в I квартале 2012 г. уже превысило общее число таких исследований за весь 2011 г.

Источник: вебсайт acto-russia.org

## Что для кардиолога хорошо, то для онколога... Является ли холестерин «абсолютным злом»?

**ЖУКОВ НИКОЛАЙ ВЛАДИМИРОВИЧ**

член правления Общества онкологов химиотерапевтов, заведующий отделением оптимизации лечения онкологических заболеваний у подростков и взрослых ФГБУ ФНКЦ ДГОИ, Москва



Впервые данные о том, что существует связь между более низким уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и риском развития опухолей, были получены более 30 лет назад. В последующем (в 2007 году) они были подтверждены в мета-анализе Alawi Alsheikh-Ali и Richard Karas (Tufts University School of Medicine, Boston, MA), показавшем «значимую и линейную связь» между этими двумя показателями. Другое исследование, опубликованное этими же авторами в 2008 году, вновь подтвердило наличие связи между низким уровнем холестерина ЛПНП и повышенным риском развития злокачественных опухолей, одновременно продемонстрировав, что «искусственное» снижение уровня холестерина за счет терапии статинами с повышенным риском развития злокачественных опухолей не ассоциировалось.

Однако до настоящего времени оставался открытым вопрос о «векторе» причинно-следственной связи между этими двумя фактами: является ли более низкий уровень холестерина одной из причин развития злокачественных опухолей или, наоборот, наличие злокачественного новообразования приводит к снижению холестерина? Новые данные, полученные в рамках когортного исследования Framingham Heart Study, возможно, позволят получить ответ на этот вопрос, во всяком случае, за счет исключения гипотезы обратной связи (гипотезы о том, что появление опухоли является причиной снижения уровня холестерина).

Основной вопрос, на который искали ответ в данном исследовании, заключался в следующем: наблюдается ли сниженный уровень холестерина до возникновения злокачественной

опухоль или появляется лишь после ее развития. Ответ оказался весьма интригующим – более низкий уровень холестерина наблюдался у пациентов задолго до развития злокачественных опухолей (за 10–20 лет). Разумеется, исключение обратной связи не является однозначным подтверждением прямой причинно-следственной связи (низкий уровень холестерина является причиной развития опухолей), т.к. уровень холестерина может быть лишь признаком наличия других причин для развития злокачественных новообразований, но служит весьма веским основанием для продолжения исследований в этой области.

Результаты исследования, явившегося ретроспективным анализом данных пациентов, вошедших в Framingham Heart Study, были доложены доктором Paul Michael Lavigne (Tufts Medical Center, Boston, MA) на 61-й ежегодной сессии Американского колледжа кардиологов (ACC) в марте 2012 года. В данное ретроспективное контролируемое исследование включались пациенты, у которых проводился длительный и полноценный контроль уровня холестерина ЛПНП, ранее не имевшие злокачественных новообразований и не принимавшие препараты для сни-

жения уровня холестерина. В анализ были включены 201 пациент с выявленными на протяжении участия в исследовании злокачественными новообразованиями и 402 сопоставимых контрольных пациента, у которых злокачественные опухоли за период исследования не развились.

Результаты показали, что уровень холестерина ЛПНП имел обратную корреляцию с заболеваемостью злокачественными опухолями (чем ниже уровень холестерина, тем выше заболеваемость злокачественными новообразованиями), что согласовалось с ранее полученными данными. При этом тенденция к повышению уровня холестерина с возрастом имела в обеих группах – и у больных с развившимися злокачественными опухолями, и у пациентов контрольной группы. Важно отметить, что речь не идет о сниженном (ниже нормы) уровне холестерина у больных с развившимися злокачественными опухолями. Наблюдавшийся у них уровень холестерина находился в пределах нормальных значений или даже превышал нормальные значения, но при этом был ниже, чем у больных из группы контроля.

Основным отличием этого исследования от ранее проведенных является тот факт, что уровень холестерина ЛПНП в нем определялся не в одной точке (на момент выявления злокачественной опухоли или за некоторое время до ее появления), а оценивался в длительном временном горизонте. В связи

с этим удалось выявить, что различия (весьма незначительные в абсолютном исчислении, но при этом статистически значимые) в уровне холестерина между контрольной и основной группами существовали задолго до развития злокачественной опухоли. Интерпретируя данные этого исследования, безусловно, нужно понимать, что оно не было ни в коей мере посвящено исследованию механизмов, обуславливающих связь между уровнем холестерина и заболеваемостью злокачественными опухолями. Кроме того, в исследование не включались пациенты, принимавшие препараты для снижения уровня холестерина, что не позволяет использовать его для заключения о безопасности подобной терапии.

Газета Общества онкологов-химиотерапевтов

Издается 2 раза в месяц.  
Выпуск 05.2012 – тираж 2000 экз.  
Заказ 500.

Распространяется бесплатно.

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

При перепечатке материалов необходимо получить разрешение редакции.