

РАК МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ

С. 3

РАК
ЛЕГКОГО

С. 6

НУТРИТИВНАЯ
ПОДДЕРЖКА

С. 10

САРКОМЫ

С.11

ПРОТИВОВИРУСНАЯ
ТЕРАПИЯ

С. 15



RUSSCO

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Официальная газета общества | Выпуск 10 • 2013

РОССИЙСКИЕ УЧАСТНИКИ МЕЖДУНАРОДНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО КУРСА ПО ОРГАНИЗАЦИИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПОКАЗАЛИ ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ЗНАНИЙ

Международный образовательный курс по организации клинических исследований (ICTW) проводится Американским обществом клинической онкологии (ASCO). В России курс состоялся впервые. Партнером ICTW выступило Общество онкологов-химиотерапевтов. В курсе приняли участие 50 онкологов из различных городов России: Москва, Санкт-Петербург, Казань, Обнинск, Н.Новгород, Челябинск, Архангельск, Орел, Саратов, Ярославль, Ростов-на-Дону.

Чтобы оценить уровень знаний, организаторы провели тестирование до начала курса (претест) и после прослушивания лекционной программы (посттест). Вопросы пре- и пост-тестов были одинаковыми. Каждый из лекторов предоставил вопросы по своей теме. Уровень сложности был высоким. Вот, например, одна из задач:

В рандомизированном исследовании с дизайном noninferiority первичной конечной точкой была разница выживаемости без прогрессирования (PFS) между двумя группами (А и В), определенная отношением рисков HR (А к В) ≤ 1.1 . Исследователи получили результаты: медиана PFS для А - 14,7

мес., для В - 11,3 мес. ($p=0,01$). HR составил 1,33.

Вопрос 1. Что хотели доказать авторы исследования?

а) что А лучше чем В

б) что В лучше чем А

в) определить какой препарат лучше

г) что препараты равно эффективны

Вопрос 2. Сделайте вывод о результатах.

а) А лучше В

б) В лучше А

в) А = В

г) доказательств преимущества А перед В не получено

д) доказательств преимущества В перед А не получено

При этом на размышление над каждым вопросом отводилась 1 минута и могло быть несколько вариантов правильных ответов.

По независимой оценке результатов тестирования ASCO, подтвержденной в сентябре 2013 г., до начала курса 37% ответов на вопросы оказались правильными. После проведения ICTW процент правильных ответов достоверно вырос - до 60%, при этом половина участников показала результат в 80-90%. «Это один из лучших

результатов как пре-, так и пост-теста, продемонстрированных на курсах ICTW», - отмечает координатор курса, лидер группы по международному сотрудничеству ASCO Ванесса Иатон. Таким образом, можно считать цели курса достигнутыми.

Как сообщалось ранее, Россия является одним из лидеров в мире по набору пациентов в клинические исследования. 8 апреля 2013 г. Европейское Медицинское Агентство (EMA) опубликовало отчет о наборе пациентов в клинические исследования в различных географических регионах в период 2005-2011 годы.

В мире наблюдается увеличение количества пациентов, участвующих в клинических исследованиях. Если в 2005 году в исследованиях приняли участие 86 792 пациента, то уже в 2011 году их число составило 897 891, то есть более чем в 10 раз! Скорее всего, это связано с увеличившимся количеством новых препаратов, а значит и числом исследований.

В 2011 году 2/3 всех больных были включены в странах, не относящихся к Европе. Так, все вместе взятые страны Европы включают только 31,2% паци-

ентов. Первое место занимает Северная Америка (США и Канада) - 305 762 человека (31,5%). Доля остальных стран составляет 37,3%.

Россия является одним из лидеров в мире по набору пациентов с долей 3,1%, уступая лишь США (29,6%), Германии (6,8%), Канаде (4,4%) и Польше (3,9%) и далеко опередив, например, благополучную Австралию (1,3%) или считающуюся перспективной по набору в исследования Индию (1,9%). Кроме того, Россия по числу клинических исследований, проводимых в стране, заняла первую позицию в группе «Страны, не относящиеся к Европе и Северной Америке» (222 КИ; 217 КИ - в Австралии, занявшей второе место по данному показателю).

В целом EMA отмечает весьма позитивную тенденцию по СНГ: за 7 лет доля СНГ выросла с 0,8% до 7,5%. Второй за Россией в СНГ следует Украина с долей 1,2%.

В рамках программы WEB-RUSSCO видео лекций курса ICTW-Россия можно бесплатно посмотреть на сайте www.gosoncweb.ru в разделе «Архив выступлений и публикаций».

FDA ОДОБРИЛО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПЕРТУЗУМАБА ДЛЯ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) 30 сентября 2013 года одобрило добавление Пертузумаба (Перьета) в качестве компонента неoadьювантной терапии на ранних стадиях HER2-позитивного рака молочной железы (РМЖ). Ранее 8 июня 2012 года пертузумаб был одобрен для лечения HER2-позитивного метастатического РМЖ.

Согласно рекомендациям FDA неoadьювантная терапия пертузумабом одобрена при местно-распространенном, инфильтративном и раннем РМЖ (размеры опухоли более 2 см, наличие позитивных лимфатических узлов) с высоким риском рецидива и метастазирования. Пертузумаб должен быть использован только в комбинации с трастузумабом и химиотерапевтическим агентом до оперативного лечения и в зависимости от выбранного режима терапии, может быть использован после операции совместно с химиотерапией. В любом случае, после оперативного этапа лечения пациент

должен продолжить терапию трастузумабом в течение года от начала терапии.

Пертузумаб получил одобрение благодаря утвержденному в мае 2012 года проекту программы по ускоренному принятию решений, основываясь на конечной точке - частоте полных морфологических ответов опухоли после проведения неoadьювантной терапии. Поэтому одобрение носит временный характер и может быть отменено или стать постоянным после появления дополнительных результатов исследований.

Основанием для одобрения пертузумаба стали результаты исследования NeoSphere.

В исследование были включены 417 больных HER2-позитивным РМЖ, не получавших ранее лекарственное лечение. Пациентки были рандомизированы 1:1:1:1 в 4 группы:

А: трастузумаб+доцетаксел

В: пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел

С: пертузумаб+трастузумаб

Д: пертузумаб+доцетаксел

Главным критерием эффективности стал полный морфологический ответ на лечение.

Исследование показало, что неoadьювантная комбинированная терапия пертузумабом, трастузумабом и паклитакселом в 46% случаев приводит к полному морфологическому ответу, что было статистически значимым выше ($p=0,003$) по сравнению с полученными результатами в других группах (табл. 1).

Наиболее частыми нежелательными явлениями 3-4 ст. в группе пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел были

нейтропения (48 из 107), фебрильная нейтропения (9 из 107) и лейкопения (5 из 107).

Ожидается, что в исследование, подтверждающее эффективность и безопасность пертузумаба в качестве неoadьювантного агента, потенциально смогут войти 4800 пациенток с HER2+ РМЖ, имеющих высокий риск рецидива и метастазирования заболевания. Предварительные результаты исследования станут известны в 2016 году.

Источник: FDA approves Perjeta for neoadjuvant breast cancer treatment. FDA NEWS RELEASE. 2013 Sep 30.

Таблица 1. Частота полных морфологических ответов после проведения неoadьювантной терапии в исследовании NEOSPHERE.

Исследуемый режим	Частота полного морфологического ответа (%)
Пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел (n=107)	45,8
Трастузумаб + доцетаксел (n=107)	29,0
Пертузумаб + доцетаксел (n=96)	24,0
Пертузумаб + трастузумаб (n=107)	16,8

RUSSCO ПРОАНАЛИЗИРОВАЛО КОЛИЧЕСТВО ПРИНЯТЫХ ТЕЗИСОВ РОССИЙСКИХ ОНКОЛОГОВ НА ЕВРОПЕЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС 2013 (АМСТЕРДАМ) И ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС ASCO-2013 (ЧИКАГО)

Совсем недавно завершился Европейский онкологический конгресс (ECCO) - самое крупное мероприятие в онкологии в Европе. Летом, в Чикаго, состоялся ежегодный конгресс Американского общества клинической онкологии (ASCO). Это два главных международных мероприятия 2013 года. Поданные тезисы на такие мероприятия тщательно рецензируются и отбираются.

Общество онкологов-химиотерапевтов проанализировало количество тезисов российских авторов или в соавторстве с российскими онкологами, принятых к докладу/публикации на конгрессе ECCO и ASCO.

Так, на конгресс ASCO 2013 года было принято 73 работы из российских учреждений. Это существенно больше, чем ранее (ASCO 2012 - 56 работ, ASCO 2011 - 42 работы, ASCO 2010 - 40 работ). На конгресс ECCO оргкомитет отобрал 61 работу, что также больше по сравнению с конгрессом ECCO 2011, когда было отобрано около 40 тезисов. RUSSCO выражает надежду, что положительная динамика, наметившаяся в последние годы, сохранится.

Подать тезисы на конгресс ASCO 2014 можно в период 14 ноября 2013 - 4 февраля 2014 на сайте www.asco.org

ЕЖЕГОДНЫЙ СИМПОЗИУМ ASCO 2013 «РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ»: ОБЗОР ОСНОВНЫХ МАТЕРИАЛОВ

В сентябре 2013 г. в Сан-Франциско (США) прошел Симпозиум по раку молочной железы (РМЖ) Американского общества клинической онкологии (ASCO). Общество онкологов-химиотерапевтов предлагает вашему вниманию краткий обзор основных сообщений.

Скрининг РМЖ

Один из постерных докладов вызвал неподдельный интерес у многих участников симпозиума. Он показал, что более 90% женщин при прохождении маммографии не смогли точно оценить свой риск развития рака молочной железы (РМЖ). Они его либо недооценивали, либо переоценивали. Со слов одного из авторов исследования, доктора Джонатана Германа, 40 процентов женщин, которые собирались пройти маммографию сообщили, что они никогда не разговаривали с врачом о риске развития РМЖ. Поводом для проведения исследования стали сомнения

13-летней дочери доктора Германа, не поверившей словам отца, что не смотря на широкое освещение прессой вопросов, связанных со скринингом РМЖ, проведение различных мероприятий и ток-шоу, несмотря на хождение людей с розовыми ленточками на груди, женщины все равно не осознают риск развития у них рака молочной железы.

Хотя исследование изначально было разработано для выявления разницы в понимании риска развития РМЖ в различных этнических группах, большие пробелы в знаниях об этом риске были обнаружены у женщин вне зависимости от национальной принадлежности.

Исследователи опросили 9873 женщин в 21 центре для проведения маммографии, расположенных на Лонг-Айленде. Например, они задавали вопрос: "Каков шанс заболеть раком молочной железы в возрасте 90 лет?". Только 9,4% женщин смогли правильно оценить риск; 44,7% его недооценили и 45,9% переоценили этот риск. Из опрошенных женщин 2131 - считали, что их пожизненный риск развития РМЖ находится в промежутке от 0% до 1%; 2581 - считали, что этот риск меньше 50%, 223 - думали, что их риск развития РМЖ более 90 процентов. Это провокационное исследование показало, что многие женщины недооценивают свой риск

развития РМЖ и в значительной степени это связано с отсутствием информирования врачами своих пациенток об индивидуальном риске развития РМЖ [1].

Большое количество населения в США проживает в сельской местности. Как известно, проведение маммографии приводит к раннему выявлению РМЖ и улучшению выживаемости. Как обстоят дела со скринингом РМЖ в сельской местности, показали Джеффри Пеперкорн и колл, которые провели опрос среди сельчан, как часто они проходят скрининг РМЖ. В исследовании вошли 1204 женщины в возрасте от 40 до 65 лет. Выяснилось, что за последние 12 месяцев скри-

нинговую маммографию прошли 72% опрошенных. Постоянно проходят ежегодный скрининг 59% женщин. 84% женщин указали, что они прошли скрининг за последние два года. По сравнению с городскими жителями, сельские - реже проходят ежегодный скрининг (66% против 56%, $p=0,003$), или двухгодичный скрининг (89% против 82%, $p=0,01$). Главными препятствиями для прохождения скрининга среди сельских женщин стали стоимость обследования и расстояние. Такие барьеры для проведения скрининга как страх, боязнь диагноза и боязнь дискомфорта были одинаково распространены среди городских и сельских жителей [2].

Гипердиагностика РМЖ

Первая, открывающая научная сессия была посвящена гипердиагностике РМЖ, где эта проблема рассматривалась с нескольких позиций. Были обсуждены вопросы, какие ранние изменения на маммограмме позволяют судить о риске обнаружения рака молочной железы и как этот риск подсчитать. Результатом обнаружения соответствующих, возможно гипердиагностируемых изменений, является проведение биопсии молочной железы и с патологами обсуждался вопрос о

том, как они диагностируют протоковую карциному *in situ* (DCIS). Далее, дискуссия затрагивала вопросы хирургического ведения пациенток с DCIS.

Актуальность этой сессии была продиктована последними публикациями в научных изданиях, данных о гипердиагностике РМЖ. Так, Медицинский журнал Новой Англии, в прошлом году опубликовал результаты исследования показывающие, что за последние 30 лет у 1,5 млн. американских женщин, диагноз РМЖ был установлен ошибочно [3]. Симпозиум в Сан-Франциско показал, что сам термин "гипердиагностика" в отношении

РМЖ далеко неоднозначен.

Когда мы ведем разговор о гипердиагностике и о том, как велика эта проблема, то в большинстве случаев мы говорим о преинвазивном РМЖ или DCIS. Но на самом деле неизвестно, перейдет ли преинвазивный РМЖ в инвазивный или нет. На настоящий момент отсутствуют, какие либо маркеры, которые помогли бы точно ответить на этот вопрос. Патолог Шахла Масуд, заметила, что существует дилемма, как точно дифференцировать DCIS от атипичной протоковой гиперплазии. "Назрела острая необходимость в изучении биологии атипичных про-

лиферативных заболеваний молочной железы. Так, с потерей опухоли генов-супрессоров может быть связана прогрессия DCIS", - отмечает она в дискуссии. В связи с этим было предложено вместо термина "высокодифференцированный DCIS" использовать термин "пограничное заболевание молочной железы", т.к. практически невозможно отличить высокодифференцированную аденокарциному *in situ* от атипичной протоковой гиперплазии.

Хирург Тари Кинг отметила, что необходимо избегать ненужных операций и обязательно проводить режущую столбиковую биопсию молочной

железы с помощью аппаратного визуализирующего контроля. Но и это не исключает гипер- или гиподиагностику РМЖ, так как не всегда возможно оценить истинную распространенность заболевания.

Таким образом, проблема гипердиагностики РМЖ требует дальнейшего изучения и истинные ее масштабы неизвестны, так как на данный момент нет ясного понимания, что мы подразумеваем под DCIS. Многие онкологи считают, что проблема гипердиагностики в этом смысле не существует.

Изменение рецепторного статуса опухоли

Лейтмотивом следующей научной сессии стала биология ранних стадий РМЖ. На настоящий момент накопилось достаточное количество данных, позволяющих понять, что биологические различия опухолей обнаруживаемых на ранних стадиях РМЖ могут влиять на прогноз заболевания, эффективность адъювантной терапии и на риск развития местных (локо-региональных) рецидивов. Эта сессия осветила вопросы, связанные с определением гетерогенности биологических подтипов РМЖ в целом, и их влиянии на прогноз и исходы терапии.

В рамках сессии, доктор Лайоша

Пусзтай представил доклад "Суррогатные маркеры против реального генетического профиля" РМЖ, в котором показал, что определение суррогатных иммуногистохимических маркеров (ER/PR, Her2/neu, Ki67) опухоли уже не отвечает нашему пониманию биологии опухоли. Он считает, что в настоящее время наиболее приемлемым является метод определения генетического профиля опухоли. С его помощью аккуратность распределения по группам риска пациенток с ранним РМЖ не уступает рекомендованной суррогатной методике [4].

Интересными представляются

результаты исследования Напы Париньяниту и колл., которые показали, что рецепторный профиль РМЖ меняется после проведения неoadъювантной химиотерапии. Так из 398 пациенток с ранними стадиями РМЖ, вошедших в исследование, изменение рецепторного статуса (ER, PR и HER2) опухоли (хотя бы одного из биомаркеров) выявлено в 41% случаев и было связано с лучшей выживаемостью без прогрессирования (PFS). Пятилетние показатели PFS пациенток составили 63% при изменении рецепторного статуса и 48% без изменений рецепторного статуса ($p=0,003$). Пятилетние показатели общей выживаемости (OS) составили 73% и 63% соответственно

($p=0,07$) [5].

Комментируя исследование, доктор Лайоша Пусзтай утверждает, что неoadъювантная терапия не может изменять рецепторный статус опухоли. "Рецепторный статус опухоли изменяется в 23% случаях, когда препараты пересылаются по почте на пересмотр в центральные лаборатории", - отмечает он. "Должны ли мы из-за этого прийти к заключению, что авиаперелет изменил их рецепторный статус? Нет, не должны, также как не должны приходиться к заключению, что химиотерапия изменяет рецепторный статус опухоли... Всегда существует "шум", и при повторном исследовании в 20% случаях мы будем иметь противоре-

чивые результаты". Доктор Пусзтай продолжил, что противоречивые результаты обусловлены "техническими артефактами", и он не будет менять лечение, основываясь на данных об изменении рецепторного статуса опухоли. Он предостерегает, что опасно останавливать эндокринотерапию или анти-HER2 терапию основываясь на противоречивых данных.

Таким образом, изменение рецепторного статуса у пациенток с ранними стадиями РМЖ после неoadъювантной терапии - явление достаточно частое, однако мы не должны менять тактику терапии, если столкнулись с этим явлением.

Сторожевые лимфатические узлы

Определение пораженных сторожевых или сигнальных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы является важным для выбора дальнейшей тактики ведения пациента. У пациенток с ранними стадиями РМЖ и клинически неопределяемым поражением региональных лимфоузлов (N0), процедура удаления сторожевого лимфатического узла заменила подмышечную лимфодиссекцию. При отсутствии поражения сторожевого лимфоузла вероятность регионального рецидива варьирует от 0,5% до 2%.

Исследование Акико Мацумото и колл. показало, что у пациенток с ранними стадиями РМЖ и непора-

женным сторожевым узлом, частота рецидивов в региональные лимфатические узлы была не высокой (1,3%), а основными предсказательными факторами этого события ста, и высокий ядерный индекс, и инвазия опухоли в лимфатические сосуды [6].

Мирадж Шах-хан и колл. представили новый прогностический маркер, предсказывающий вероятность поражения сторожевых лимфатических узлов при ранних стадиях РМЖ - расстояние от опухоли до соска. Его необходимо использовать вместе с "номограммами оценки риска метастазирования в сторожевой узел" в версии MSKCC или MDACC. Так, площадь под кривой ROC для шкалы MSKCC при размерах опухоли менее

2 см составила 0,74. Если расстояние от опухоли до соска менее 2 см и значение по номограмме MSKCC выше 50, то вероятность поражения сторожевого лимфоузла приближается к 100%, при значениях от 25 до 40 вероятность равна 62%, а при значениях - менее 25-35% [7].

Александра Ганги и колл. продемонстрировали, что вероятность поражения сторожевого лимфатического узла при тройном негативном РМЖ не отличается от других биологических подтипов РМЖ вместе взятых. Факторами риска его поражения являются: молодой возраст, 2-3 степени злокачественности опухоли, большие размеры опухоли и наличие инвазии в лимфатические сосуды [8].

Отдельная сессия симпозиума была посвящена ведению пациенток

с пораженными подмышечными лимфатическими узлами, получившими неoadъювантную химиотерапию. С докладом выступил Томас Буххолц, который отметил, что системная неoadъювантная химиотерапия становится все более популярной стратегией ведения пациентов с пораженными подмышечными лимфатическими узлами. Более 80% пациентов будут иметь благоприятный ответ на неoadъювантную терапию, и более 25% пациентов на момент оперативного вмешательства будут иметь патологически негативные метастатические узлы, еще больше пациентов будут иметь такую же ситуацию при HER2-положительном РМЖ. Возможно, в будущем мы перейдем к ситуации, когда по данным послеоперативного анализа пора-

женного лимфатического узла можно будет выбирать интенсивность адъювантной химиотерапии, объем лучевой терапии.

Некоторые, небольшие по объему исследования уже показали, что в случае полного патологического ответа после неoadъювантной терапии II стадии РМЖ, отказ от лучевой терапии не приводит к локорегиональному рецидиву. Однако если мы видим полный патологический ответ в лимфатическом узле, но есть резидуальная опухоль в молочной железе, то вероятность локорегионального рецидива составляет 10%. Поэтому необходимо проведение дальнейших проспективных исследований в этом направлении.

Роль неоадьювантной химиотерапии при раннем РМЖ

На симпозиуме были представлены результаты мета-анализа, показавшего, что предоперационная терапия с использованием таргетных препаратов и химиотерапии привела к значительному увеличению шансов добиться полного патологического ответа (ППО) со стороны опухоли при раннем HER2+ РМЖ, как с использованием, так и без использования антрациклинов. В сообщении Керри Рэйнольдс и колл. шансы достижения ППО были более чем в два раза выше при добавлении герцептина или двойной анти-HER2 терапии.

В работу были включены результаты 4 исследований, оценивающих результаты комбинации химиотерапии и трастузумаба, а также результаты 5 исследований, оценивающих эффективность двойной анти-HER2 блокады. Использование в качестве неоадьювантной терапии двойной блокады HER2, увеличивает количество ППО у пациентов с эстроген-позитивным или эстроген-негативным HER2+ РМЖ. Добавление анти-HER2 агентов к химиотерапии не привело к сокращению доли пациентов, которым проводилась органи-

сохраняющие операции. Высокие показатели ППО были ассоциированы с улучшением безрецидивной выживаемости (DFS) и общей выживаемости (OS). На данный момент это первое исследование, которое показало увеличение количества ППО, коррелирующих с DFS и OS. Особый интерес представляет подгруппа пациентов с HER2 положительным раком молочной железы, которые могут достигнуть ППО только на фоне двойной блокады.

Ни добавление трастузумаба к химиотерапии, ни двойная блокада рецептора не приводило к уменьшению количества органосохраняющих операций. Тем не менее, обе страте-

гии приводили к увеличению ППО, который был ассоциирован с DFS и OS. Таким образом, двойная блокада HER2 в сочетании с эндокринной терапией при эстроген положительном РМЖ может потенциально стать заменой химиотерапии [9].

При тройном негативном РМЖ (ТНРМЖ) достижение ППО с помощью неоадьювантной терапии является достаточно сложной задачей. Питер Керн и колл. показали, что неоадьювантная терапия ТНРМЖ с помощью карбоплатина и доцетаксела помогает достигнуть ППО в большинстве случаев. В исследование вошло 30 пациенток (28 из них были с T1-T2 стадиями), которым

назначались 6 циклов комбинированной химиотерапии карбоплатином AUC6 и доцетакселом в дозе 75 мг/м² однократно, каждые 3 недели. В 70% случаев был достигнут ППО и в 20% практически полный патологический ответ. Химиотерапия переносилась хорошо с преобладанием гематологической токсичности, в основном нейтропении 4 ст. У двух пациенток наблюдались периферические отеки. Таким образом, были показаны хорошие результаты по достижению ППО с помощью комбинированной неоадьювантной химиотерапии карбоплатином AUC6 и доцетакселом 75 мг/м² у пациенток с ТНРМЖ [10].

Лучевая терапия при раннем РМЖ

Ряд исследований представленных на симпозиуме были посвящены преимуществу интраоперационной лучевой терапии над дистанционной. Джессика Воб с колл., представили результаты исследования,

которые показали одинаковую эффективность ускоренного облучения части молочной железы (интерстициальная и катетерная брахитерапия) и облучения всей молочной железы. Из 3009 пациенток с T1-T2 стадиями

РМЖ, лечившихся в Госпитале Уильяма Бомонта (Окленд), 481 пациенткам было проведено ускоренное облучение части молочной железы, и 2528 - облучение всей молочной железы. Средняя наблюдения за пациентками составила 8,1 лет. После 10 лет наблюдения разницы в рецидивах, отдаленном метастазирова-

нии, безрецидивной выживаемости найдено не было. Выживаемость, связанная с РМЖ пациенток с ускоренным облучением составила 93% против 94% пациенток с облучением всей молочной железы (p=0,72); общая выживаемость составила соответственно 75% против 83% (p=0,34) [11].

По данным ряда авторов, косметический эффект после оперативного вмешательства при ранних стадиях молочной железы лучше [12] или не хуже [11], если проводится интраоперационная лучевая терапия, а не дистанционная.

Системная терапия РМЖ

Одной из центральных тем симпозиума стало обсуждение результатов исследования BOLERO-2. Ранее было показано, что комбинированная терапия эверолимусом и эксеместаном более чем в 2 раза увеличивает выживаемость без прогрессирования у пациенток в менопаузе, с положительным гормональным статусом и HER2-отрицательным РМЖ, по сравнению с монотерапией эксеместаном [13].

На симпозиуме был представлен анализ эффективности комбинированной терапии в подгруппе пациенток (n=137), которые вошли в исследование сразу после рецидива/прогрессирования заболевания на фоне адьювантной терапии. Исследуемая группа (n=100) принимала эверолимус (10 мг/сут) и эксеместан (25 мг/сут), контрольная - плацебо + эксеместан. В группе комбинированной терапии показатели выживаемости без прогрессирования были в 2,5 раза выше, чем в контрольной группе и составили 11,5 мес. против 4,07 мес

(OR = 0,39; 95% ДИ от 0,25 до 0,62) [14]. Результаты проведенного исследования были схожи с ранее опубликованными данными.

В другом исследовании, группа BOLERO-2 направило свое внимание на поиск генетических изменений, которые возможно предсказали бы, в какой группе пациенток терапия эверолимусом будет более эффективной. Ретроспективно проанализированы образцы опухолей 157 пациенток, которые получали комбинацию эверолимуса и эксеместана, и 70 пациенток, получавших только эксеместан. С помощью секвенирования была исследована широкая панель, состоящая из 182 генов связанных с раком. Были выделены 9 генов, мутации в которых, встречались у более 10% больных (такие как, PIK3CA, FGFR1, CCND1, PTEN, AKT1). У пациенток (76%) с отсутствием или одним изменением в генах PI3K- и FGFR-сигнальных путях или CCND1 эффективность терапии была выше (HR = 0,27, 95% ДИ 0,18-

0,4). Таким образом, среди 182 генов не было найдено ни одного прогностического [15].

В 2013 году препарат T-DM1 (Kadcyla) был одобрен FDA для лечения метастатического рака молочной железы. Трастузумаб эмтансин (T-DM1) представляет собой конъюгат трастузумаба с химиопрепаратом (цитотоксин мертансин (DM1) и исследуется в качестве лечения HER2-позитивного метастатического рака молочной железы.

Марк Пеграм и колл. представили исследование получившее название EMLLA, результаты которого были опубликованы ранее [16]. Напомним, что сравнивалась эффективность терапии T-DM1 и комбинации лапатиниба с капецитабином. При медиане наблюдения 12 месяцев в группе T-DM1 было отмечено значительное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования по сравнению с контрольной группой (9,6 против 6,4 месяцев; HR 0,65; 95% ДИ 0,55-0,77; p<0,0001). Доктор Пеграм сообщил, что получены обновленные данные анализа выживаемости, которые будут доложены на конгрессе

ECCO 2013 года (обзор результатов исследований III фазы, представленных на Конгрессе ECCO-2013, читайте в следующем номере газеты).

Денис Ярдли и колл. представили на симпозиуме предварительные результаты исследования безопасности и эффективности препарата T-DM1 у 215 пациенток с РМЖ, ранее получивших анти-HER2 терапию. При медиане наблюдения 5,9 мес. в 25,6%

случаев был зарегистрирован частичный ответ. Частота нежелательных явлений выше 3-й степени составила 43,7%, наиболее частыми из них были тромбоцитопения (7,9%), слабость (4,7%) и повышение уровня печеночных трансаминаз (3,7%). В целом профиль токсичности соответствовал данным других исследований [17].

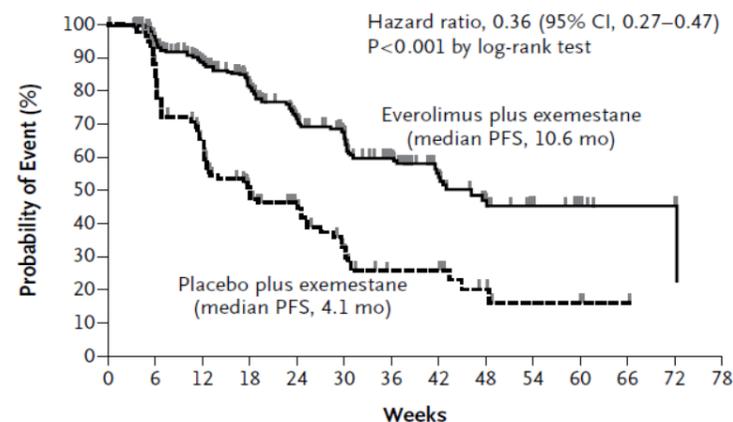


Рисунок 1. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в исследовании BOLERO-2 Baselga et al. NEJM, 2012

Ранние и отдаленные эффекты противоопухолевого лечения

На симпозиуме было представлено достаточно много исследований, освещающих вопросы ранних и отдаленных эффектов противоопухолевого лечения.

Пациентки, получающие адьювантную терапию, часто жалуются на когнитивные нарушения, однако количество исследований в этой области недостаточно. На Симпозиуме в двух исследованиях, направленных на изучение когнитивных функций у женщин с ранними стадиями РМЖ, были продемонстрированы последние результаты. Оба исследования проведены под руководством доктора Хоуп Руго из Нью-Мексико [18,19]. В проспективное исследование вошел 81 больной в возрасте от 35 до 80 лет. Пациентки получали только химиотерапию (n=14), химиотерапию с последующей гормонотерапией (n=33) и только гормонотерапию (n=22). Группы

контроля составили 12 пациенток, не получавших лекарственного лечения.

На момент начала лечения и в динамике (через 1 месяц после начала химиотерапии и 5 месяцев гормонотерапии, а также на 9 и 18 месяцы) с помощью тестов проводилась оценка объективных и субъективных характеристик когнитивных функций. Дополнительно выполнялись МРТ, ПЭТ и оценивалась концентрация сывороточного эстрадиола. Как оказалось на момент проведения контрольных оценок снижение когнитивных функций отмечалось у 25% пациенток. Более чем в половине случаев снижение когнитивных функций были отмечены в различные моменты времени. В первую очередь снижались исполнительные функции и функции связанные с вербальной памятью. Снижение когнитивных функций чаще встречалось

у пациенток, получивших химиотерапию с последующей гормонотерапией (OR=3,15; p=0,008), и у пациенток, получивших только гормонотерапию (OR=4,95; p=0,002). Связей между нарушениями когнитивных функций и концентрацией сывороточного эстрадиола, наличия климакса найдено не было.

По данным голландских исследователей, лучевая терапия у женщин с DCIS не приводила к увеличению заболеваемости сердечнососудистыми заболеваниями и смертности от них. Напротив, по сравнению с общей популяцией в этой группе женщин отмечалось снижение показателей смертности от сердечнососудистых заболеваний (ССЗ). В исследование было включено 10468 пациенток моложе 75 лет, у которых был диагностирован DCIS. Медиана наблюдения за ними составила 10 лет. Смертность вне зависимости от причин была одинакова как в общей популяции, так и у пациенток с DCIS. Пятилетние показатели

смертности от ССЗ были на 30% ниже в группе DCIS (стандартизированный показатель смертности = 0,77; 95%ДИ от 0,67 до 0,89). Более низкая смертность от сердечнососудистых заболеваний женщин после лучевой терапии, может быть связана с изменением стиля жизни женщин после постановки диагноза DCIS [20].

Отсутствие увеличения частоты сердечнососудистых заболеваний можно также объяснить и с позиции более тщательного планирования программы облучения, при котором сердце получает меньшую дозу облучения, что стало осуществимым в последнее время. По данным, представленным Геральдиной Якобсон и колл., с помощью программы 2-D планирования полей облучения удалось снизить суммарную дозу облучения сердца в среднем до 1,16 Гр при облучении левой молочной железы, и до 0,48 Гр - правой молочной железы при использовании гиподифракционированных доз (16 x 2,66 Гр). При использовании стандартных

доз (46,8-50,4 Гр +/- 10 Гр буст) суммарная доза облучения сердца снизилась в среднем до 1,6 Гр при облучении левой молочной железы, и до 0,84 Гр - правой молочной железы. По сообщению авторов, предшествующие данные свидетельствовали о более высокой дозовой нагрузке на сердце; при облучении левой молочной железы до 6,6 Гр, и облучении правой молочной железы - до 2,9 Гр [21].

Литература:

- Herman J, Herman S. Women's understanding of personal breast cancer risk: Does ethnicity matter? J Clin Oncol 31, 2013 (suppl 26; abstr 13).
- Peppercorn J, Houck K, Wogu A, et al. National survey of breast cancer screening in rural America. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl 26; abstr 13).
- Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. N Engl J Med. 2012 Nov 22;367(21):1998-2005.
- Pusztai L. Surrogate Markers versus

Real Molecular Profiling.

5. Parinyanitkul N, Lei X, Gregor M, et al. Receptor status change from primary to residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy (NCT) and analysis of survival outcome. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl 26; abstr 48).

6. Matsumoto A, Takahashi M, Hayashida T. Predictors of regional recurrences in breast cancer patients with negative sentinel node. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl 26; abstr 51).

7. Shah-Khan M, Torstensen T, Hoskin T, et al. Novel factor to improve prediction of sentinel node positivity in patients with clinical T1/T2 breast cancer. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl 26; abstr 49).

8. Gangi A, Mirocha M, Leong T, et al. Triple-negative breast cancer and likelihood of nodal metastases. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl 26; abstr 50).

9. Reynolds K, Cheng X, Bhatia A, et al. Neoadjuvant single and dual HER2 blockade among patients with localized HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl 26; abstr 147).

10. Kern P, Kolberg H, Kalisch A, et al. Updated results of neoadjuvant chemotherapy with carboplatin AUC 6 and docetaxel 75 mg/m² in triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl 26; abstr 149).

11. Wobb J, Wallace M, Shah C, et al. Ten-year outcomes of accelerated partial breast irradiation compared with whole breast irradiation: A matched-pair analysis. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl 26; abstr 55).

12. Keshtgar M, Williams N, Corica T, et al. Cosmetic outcome after intraoperative radiotherapy or external beam radiotherapy for early breast cancer: An objective assessment of patients from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl 26; abstr 59).

13. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012 Feb 9;366(6):520-9.

14. Rugo H, Campone M, Gnant M, et al. BOLERO-2: Efficacy and safety of first-line everolimus plus exemestane in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl 26; abstr 152).

15. Rugo H, Hortobagyi G, Piccart-Gebhart M, et al. Correlation of molecular alterations with efficacy of everolimus in hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from BOLERO-2. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl 26; abstr 142).

16. Препарат T-DM1 (Kadcyla) одобрен FDA для лечения метастатического рака молочной железы. *Новости RUSSCO*, 04 марта 2013.

17. Yardley D, Krop I, LoRusso P, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): Results from an expanded access study. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl 26; abstr 166).

18. Rugo H, DeLuca A, Heflin L, et al. Prospective study of cognitive function (cog fcn) in women with early-stage breast cancer (ESBC): Predictors of cognitive decline. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl 26; abstr 104).

19. Heflin L, Fang S, DeLuca A, et al. Prospective study of cognitive function (cog fcn) in women with early-stage breast cancer (BC): Relationship between perceived and measurable cognitive deficits. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl 26; abstr 105).

20. Boekel N, Schaapveld M, Gietema J, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients treated for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl 26; abstr 58).

21. Jacobson G, Wen S, Zhang J, et al. Mean radiation dose to the heart in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl 26; abstr 56).

В УФЕ СОСТОЯЛАСЬ КОНФЕРЕНЦИЯ «СКРИНИНГ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РАННЕГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ»

Башкирское отделение Общества онкологов-химиотерапевтов совместно с Республиканским клиническим онкологическим диспансером 8 октября 2013 г. в Уфе провели конференцию «Скрининг, диагностика и лечение раннего рака молочной железы». В рамках конференции выступили главный врач ГБУЗ РКОД Султанов Р.З. с докладом о ситуации с РМЖ в Республике Башкортостан, руководитель группы лучевой диагностики заболеваний молочных желез РОНЦ им.

Н.Н. Блохина РАМН Корженкова Г.П. с докладом «Скрининг и ранняя диагностика РМЖ», старший научный сотрудник отделения радиохирургии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН Пароконная А.А. с докладом «Эволюция хирургического лечения рака молочной железы», ведущий научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН Стенина М.Б. с докладом «Адьювантная лекарственная терапия раннего рака молочной железы». О результатах внедрения ведомственной целевой программы адьювантной терапии раннего рака молочной железы в Республике Башкортостан рассказала заместитель главного врача ГБУЗ РКОД, член Правления и председатель Башкирского регионального отделения RUSSCO Сакаева Д.Д. Конференция завершилась активным обсуждением участников.



RUSSCO

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

22-24
января
2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

с участием профессора **Martine Piccart**
в качестве лектора и сопредседателя

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

АДЬЮВАНТНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ГЕФИТИНИБА НЕ УЛУЧШАЕТ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОПЕРАБЕЛЬНЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО



С.А. Тюляндин

Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Ингибиторы тирозинкиназы (ТКИ) рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) изменили наше представление о лечении метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Во-первых, обнаружение мутации гена EGFR высветило реальный механизм развития рака легкого, в частности у некурящих. Во-вторых, использование ТКИ у больных с мутацией гена EGFR было одним из первых примеров успешной таргетной терапии, позволившей увеличить продолжительность жизни диссеминированных больных как минимум вдвое. В-третьих, это инициировало персонализированный подход к лечению НМРЛ, основанный на определении генетического повреждения в опухолевой ткани – мутации гена EGFR. Столь высокая клиническая эффективность ТКИ у метастатических больных давала надежду, что они будут эффективны в качестве адьювантной терапии больных НМРЛ с наличием мутации гена EGFR.

Доктор G.Goss и коллеги опубликовали результаты незавершенного исследования BR.19 по использованию гефатиниба (Иресса) в качестве адьювантной терапии у больных НМРЛ после выполнения радикального оперативного вмешательства [1]. Это исследование планировалось и было инициировано до того как стало известным о наличии мутации гена EGFR, которая является предсказывающей высокую эффективность назначения ТКИ. Поэтому в него включались все больные НМРЛ IB, II и IIIA стадиями независимо от морфологии у кого было выполнено радикальное оперативное лечение не позднее 16 недель от рандомизации. Больные были рандомизированы в группу плацебо или гефатиниба в дозе 250 мг, которые получали ежедневно в течение 2 лет. Больные проходили обследование с включением рентгенографии грудной клетки каждые 3 месяца в течение первых 30 месяцев, каждые 6 месяцев в течение 4 и 5 годов, затем ежегодно. Основным критерием эффективности была общая продолжительность жизни. Дополнительными критериями были безрецидивная выживаемость и токсичность. Планировалось

включение 1242 больных с целью доказать статистически достоверное увеличение медианы продолжительности жизни на 25% в группе гефитиниба по сравнению с плацебо. После получения сведений о значении мутации гена EGFR для реализации эффекта гефитиниба были предприняты усилия по коллекции образцов опухоли больных, включенных в исследование для определения вышеуказанной мутации. Исследование было прекращено досрочно после получения сведений об отсутствии эффективности гефитиниба по сравнению с симптоматической терапией в исследовании ISEL [2].

За период 2002-2005 года в исследование было включено 503 больных, характеристика которых представлена в таблице 1. Обращает на себя внимание высокий процент (более высокий, чем в обычной популяции больных) включения в исследование женщин и больных с аденокарциномой, известными клиническими факторами предсказывающие эффективность гефитиниба.

Медиана продолжительности приема гефитиниба и плацебо составила 4,8 (1-25) мес. и 8,9 (1-26) мес. соответственно. Редукция дозы была проведена у 39% больных в группе гефитиниба и у 20% в группе плацебо. Лечение было прекращено по причине токсичности у 15,3% и 3,3% больных соответственно, по инициативе больных у 24% и 7% соответственно.

Лечение гефитинибом сопровождалось развитием кожной сыпи, диареи, анорексии и слабости 1-2 степени. Частота осложнений 3-4 степени вышеуказанных осложнений составляла 5-8%. У одного больного в каждой группе развились симптомы пневмонита. Умерли от токсичности 4 больных в группе гефитиниба и 3 больных в группе плацебо.

При медиане наблюдения 4,7 года из 503 больных умерло 219 (116 в группе гефитиниба и 103 в группе плацебо). Медиана времени продолжительности жизни составила 5,1 года в группе гефитиниба и не была достигнута в группе плацебо (HR=1.24, p=0.14). Медиана времени до прогрессирования составила 4,2 года в группе гефитиниба и не достигнута в группе плацебо (HR=1.22, p=0.15). При многофакторном анализе прием гефитиниба не влиял на медиану безрецидивной выживаемости и общей продолжительности жизни.

Среди 503 больных определение мутации гена EGFR было выполнено у 359 больных (173 и 186 в группе гефитиниба и плацебо соответственно). Мутация гена была обнаружена у 15 (4%) больных с аденокарциномой (7 в группе гефитиниба и 8 в группе плацебо). Прием гефитиниба не увеличил продолжительность времени до прогрессирования (HR=1.84, p=0.40) и общей продолжительности жизни (HR=3,16, p=0.15).

Данное исследование является единственным опубликованным опытом адьювантного назначения ТКИ для проведения адьювантной терапии радикально оперированным

Таблица 1. Основные результаты исследования

	Гефитиниб (n = 251)	Плацебо (n = 252)
Возраст	66 лет	67 лет
Пол:		
мужской	135 (54%)	136 (54%)
женский	116 (46%)	116 (46%)
Раса:		
европеоидная	223 (93%)	235 (93%)
азиатская	6 (2%)	3 (1%)
другие	12 (5%)	14 (6%)
Гистология:		
аденокарцинома	150 (60%)	149 (59%)
плоскоклеточный рак	69 (27%)	71 (28%)
другие	32 (13%)	32 (13%)
Опыт курения:		
да	224 (89%)	223 (88%)
нет	23 (9%)	19 (8%)
неизвестно	4 (2%)	10 (4%)
Стадия:		
IB	133 (53%)	127 (50%)
II	87 (35%)	88 (35%)
IIIA	31 (12%)	37 (14%)

больным НМРЛ. С позиций сегодняшних знаний об эффективности ТКИ только у больных с наличием в опухоли мутации гена EGFR не стоит ожидать положительных результатов от адьювантного назначения гефитиниба всем больным НМРЛ. Тем более, что процент больных с мутацией в этом исследовании составил 4%, что значительно ниже обычных 9-12%, наблюдаемых в общей популяции европеоидных пациентов НМРЛ. А вот отсутствие какого-либо намека на улучшение результатов лечения у больных с мутацией вызывает удивление. Ибо это противоречит нашему успешному опыту применения ТКИ у

метастатических больных. Можем ли мы этот результат объяснить чисто случайным совпадением вследствие малого числа больных? Однако следует вспомнить, предсказывающий эффект мутации гена EGFR о высокой эффективности ТКИ был получен при анализе лечения всего 10 больных, 9 из которых достигли выраженного клинического эффекта [3]. Поэтому отсутствие даже намека на улучшение результатов лечения при лечении 7 больных скорее правда, чем артефакт. Возможным объяснением низкой активности гефатиниба может служить кратковременность приема препарата. Вместо 24 месяцев медиана приема

составила всего 4,8 месяца вследствие отказа больных от продолжения терапии или токсичности. Теоретически, отсутствие эффекта от ТКИ может быть объяснено меньшим значением сигнального пути EGFR для функционирования опухолевой клетки при ранних стадиях заболевания по сравнению с метастатическими больными. Однако исследование BR.19 не способно ответить на данные вопросы. Будем надеяться, что проводимые в настоящее время исследования по адьювантному назначению ТКИ у больных НМРЛ с наличием мутации гена EGFR (исследование RADIANT у европейской, китайское и японское исследования у азиатской популяции больных) дадут окончательный ответ об эффективности такого лечебного подхода. До тех пор, основываясь на результатах исследования BR.19, не следует рекомендовать назначения ТКИ для адьювантной терапии больных операбельным НМРЛ, в том числе с мутацией гена EGFR в опухоли.

Литература

- Goss G., O'Callaghan C., Lorimer I. et al. Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: results of the NCIC CTG BR.19 study. *J.Clin. Oncol.* 2013, 31:3320-26.
- Thatcher N., Chang A., Parikh P. et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicenter study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005, 366:1527-37.
- Lynch T., Bell D.W., Sordella R. et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N.Engl. J.Med.* 2004, 350:2129-2139.

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПАЗОПАНИБОМ У ПАЦИЕНТОВ С I СТАДИЕЙ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО – РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на то, что УФТ одобрен для адьювантной терапии немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) в странах Запада, большинство стандартов рекомендует вообще не использовать какую-либо адьювантную химиотерапию при I стадии резецированного НМРЛ. Бенджамин Бессе из Института Густава Русси (Валь-де-Марн, Франция) 28 сентября 2013 года представил на Европейском онкологическом конгрессе (Амстердам) результаты исследования по целесообразности и безопасности использования пазопаниба в качестве адьювантной терапии у пациентов с I стадией резецированного НМРЛ. Пазопаниб является ингибитором множества рецепторов тирозинкиназы, таких как VEGFR-1, -2 и -3, PDGFR и др.

В двойное слепое рандомизированное клиническое исследование 2-3 фазы было включено 143 пациента с резецированным НМРЛ I стадии. Пациенты были разделены в соотношении 1:1 на 2 группы. Первой группе (n=71) назначали плацебо, второй (n=72) – пазопаниб в дозе 800 мг/сут.

ежедневно в течение 6 месяцев. После того, как в исследование вошли 64 пациента, было рекомендовано перейти на дозу 400 мг/сут., т.к. предыдущий режим не выдерживался большинством пациентов.

Пациенты, вошедшие в исследование, были большей частью мужчинами (61%) и в основном курили (91%). Медиана возраста составила 60 лет. Стадия IA имели 111 пациентов, в 16% случаях диагностировался плоскоклеточный рак. Соблюдение приема препарата при дозе пазопаниба 800 мг/сут. было адекватным только у 38% пациентов, тогда как соблюдение приема препарата в группе плацебо составило 87%. Для дозы пазопаниба, равной 400 мг/сут., соблюдение приема составило 69% и 93% для группы плацебо. Модификация дозы пазопаниба проведена у 44% в режиме 800 мг/сут. и у 34% в режиме 400 мг/сут.

Количество пациентов, по крайней мере с одним нежелательным явлением 3-4 ст., достигло 53% при дозе пазопаниба 800 мг/сут. (в группе плацебо – 13%) и 38% при дозе 400 мг/сут. (в груп-

пе плацебо – 27%). Наиболее частыми нежелательными явлениями 3-й степени при дозе пазопаниба 800 мг/сут. были диарея (9%), гипертензия (9%) и повышение уровня трансаминаз (16%); при дозе 400 мг/сут. – диарея (6%) и гипертензия (6%).

Авторы исследования пришли к заключению, что адьювантная терапия пазопанибом относительно безопасна, но ее целесообразно использовать у пациентов с I стадией НМРЛ. Соблюдение приема и переносимость редуцированных доз пазопаниба позволяет его использовать в качестве адьювантной терапии.

Целесообразность использования таргетных препаратов с высокой частотой побочных эффектов в адьювантных режимах постоянно обсуждается.

Источник: Besse B et al. Adjuvant pazopanib or placebo in resected stage I NSCLC patients: Results of the NSCLC adjuvant randomized phase II trial (IFCT0703) from the French collaborative Intergroup. *The European Cancer Congress 2013, Sep 28. Abstract 19.*

ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕФИТИНИБА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ В ПЕРИОД С СЕНТЯБРЯ 2012 ГОДА ПО СЕНТЯБРЬ 2013 ГОДА

Изучение эффективности гефитиниба у больных НМРЛ в течение последних 10 лет привлекает внимание большого числа исследователей по всему миру. Именно Гефитиниб открыл для онкологов возможность применения таргетных препаратов для лечения РЛ.

Важнейшим событием в науке и в онкологии стало открытие в 2004 году мутации гена EGFR и её роли в терапии больных немелкоклеточным раком легкого. Это открытие позволило пересмотреть сформировавшиеся на тот момент подходы к терапии данной категории больных. Гефитиниб зарекомендовал себя как препарат, характеризующийся высокой эффективностью при применении в режиме монотерапии у больных с мутацией гена EGFR. Все исследования, которые проводятся с тех пор, используют уже накопленные в этой области знания и направлены на поиск новых комбинаций, новых возможностей для оптимизации проводимого лечения, повышения эффективности и для достижения ещё более впечатляющих результатов.

В данном обзоре вашему вниманию представлены результаты исследований, проведенных за последний год с использованием препарата гефитиниб.

Исследования, проводимые в 1-й линии терапии.

Исследовательская группа Si-Yu Wang, W. O., Ning Li, Haibo Sun, Liang Zhang, Qin Fang (2013)

Добавление гефитиниба к первой линии комбинированной химиотерапии (пеметрексед+ карбоплатин) у больных операбельным НМРЛ, со стадией заболевания IIIA-N2, характеризуется улучшением ВВП, в случае наличия в опухоли мутации EGFR. Результаты 2-й фазы рандомизированного клинического исследования, отражающие эти данные, были представлены исследовательской группой (Wang, 2013) на конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO, Чикаго, 31 мая - 4 июня 2013г.).

В исследование были включены 60 пациентов с мутацией гена EGFR, получивших по 4 цикла химиотерапии, включавшей пеметрексед (500 мг/м²) и карбоплатин (AUC=5), вводимых в 1-й день 21 дневного цикла. После окончания химиотерапии одной группе пациентов (30 больных) назначался гефитиниб (250 мг в сутки) на протяжении 6 мес., другой (30 больных) - нет. Первичной целью исследования стало определение ВВП, вторичной - оценка ОВ. Медиана ВВП в группе гефитиниба была значительно выше, по сравнению с группой не получавшей гефитиниб (39,8 мес. vs 27,0 мес.; ОР=0,369; 95% ДИ, 0,161-0,847; p=0,014). Показатели ОВ статистически зна-

чительно не различались (медиана ОВ - 41,6 мес. vs 32,6 мес. соответственно; ОР=0,369; p=0,066). Показатели 2-х летней ВВП и ОС в группе, получавшей гефитиниб, были равны соответственно 78,9% и 92,4%.

Исследовательская группа Shintaro Kanda, Y. O., Hidehito Horinouchi, Yutaka Fujiwara, Hiroshi Nokihara, Noboru Yamamoto, Ikuo Sekine, Hideo Kunitoh, Kaoru Kubota, Tomohide Tamura (2013)

Согласно результатам не сравнительного исследования 2-й фазы представленного Шинтаро Канда и соавт. (Kanda, 2013) на конгрессе ASCO в 2013 году, схема применения гефитиниба с включением платиносодержащей химиотерапии у пациентов распространенным НМРЛ, с наличием мутации гена EGFR, продемонстрировала хорошие показатели долгосрочной выживаемости. В рамках предложенной схемы терапии гефитиниб (250 мг/сут) назначался с 1 по 56 дни лечения. После 2-х недельного перерыва проводился 3 цикла комбинированной химиотерапии цисплатином (80 мг/м²) и доцетакселом (60 мг/м²), вводимых на 71, 92 и 113 дни терапии. Со 134 дня лечения возобновлялся продолжительный прием гефитиниба до момента прогрессии заболевания. В исследование было включено 33 пациента. 12 больных достигли ВВП, превышающей 2 года, и 9 больных продолжили лечение в рамках исследования без признаков прогрессии заболевания. Показатели 1-, 2-, 3-х летней ВВП составили 59,4%, 37,5% и 33,8% соответственно. Медиана ВВП достигла 19,2 мес. Показатели 1-, 2-, 3-х летней ОВ составили 90,0%, 82,9% и 62,4%. Медиана ОВ на момент анализа достигнута не была. Авторами планируется проведение 3-й фазы исследования.

Исследования, проводимые во 2-й линии терапии.

Хонггу Дай и соавт (Dai, 2013) провели II фазу рандомизированного клинического исследования, где 46 пациентов распространенным НМРЛ перед проведением 2-й линии терапии были разделены на 2 группы: одна группа получала гефитиниб (n=23), другая - пеметрексед (n=23). В ходе исследования были получены следующие результаты: в группе пеметрекседа ЧОО составила 13%, медиана PFS - 3,1 мес; в группе гефитиниба ЧОО составила 17,3%, медиана PFS - 4,4 мес. (p=)

Исследовательская группа Sun, J. M., K. H. Lee, et al. (2012)

Сун Джонг Му и соавт. (Sun, 2012) провели III фазу рандомизированного клинического исследования, сравнивая во 2-й линии терапии эффективность гефитиниба и пеметрекседа у больных распро-

страненным НМРЛ, которые получили в 1-й линии платиносодержащую химиотерапию. Критериями включения больных в исследование были следующие факторы: отсутствие курения в анамнезе и гистологический тип опухоли - аденокарцинома. Первичной целью исследования было определение ВВП. В исследование вошло 135 пациентов. Медиана ВВП пациентов в группе гефитиниба (n=68) составила 9,0 мес. по сравнению с 3,0 мес в группе пеметрекседа (n=67). Различия были статистически значимыми (p=0,0006). Однако, медианы ОВ не различались (22,2 vs 18,9 мес; p=0,37). ЧОО была равна соответственно 58,8% vs 22,4%. При анализе по подгруппам, пациенты имеющие мутацию EGFR (n=16) показали наиболее высокую медиану ВВП (15,7 мес. vs 2,9 мес., ОР=0,3; 95% ДИ 0,13-0,72; p=0,005).

Исследовательская группа Huijuan W, M. Z., Wei Z, Zhu Hui, Wang Qiming, Li Peng, Yan Xiangtao, Li Shaomei, Ma Zhi Yong (2013).

Небольшое по выборке исследование, проведенное китайской исследовательской группой (Huijuan, 2013), показало, что использование последовательного режима приема гефитиниба после развития резистентности опухоли на фоне обычного приема гефитиниба, может быть более эффективным подходом, чем проведение локальной или симптоматической терапии. Исследование проводилось с сентября 2007 года по июль 2012 года. В исследование вошло 74 пациента распространенным НМРЛ, получавшими в обычном режиме гефитиниб длительностью более 6 месяцев. После развития резистентности к гефитинибу, пациенты были распределены на 3 группы: первой (n=38 - 51%) назначалась химиотерапия с последующим назначением гефитиниба, второй (n=14 - 20%) - проводилась локальная терапия, и был продолжен прием гефитиниба в обычном режиме, третьей (n=22 - 29%) предписывалось проведение симптоматической терапии. Высокие показатели частот объективного ответа (39%) и контроля роста опухоли (82%) были зафиксированы в группе химиотерапии с последующим назначением гефитиниба. Медианы ОВ и ВВП в этой группе составили 13,9 мес. и 5,2 мес., что было значительно выше медиан ОВ и ВВП во второй (соответственно 7,1 мес. и 3,1 мес.) и третьей группах (соответственно 3,7 мес. и 1,1 мес.). Авторы делают предположения, что прием гефитиниба может преодолеть резистентность опухоли при переходе с обычного на последовательный режим приема после развития резистентности.

Исследовательская группа Sung Hee Lim, J. Y. L., Jong-Mu Sun, Jin Seok Ahn, Keunchil Park, Myung-Ju Ahn (2013)

Интригующие результаты ретроспективного сравнительного исследования эффективности гефитиниба и эрлотиниба у больных местно-распространенным или метастатическим НМРЛ с мутацией гена EGFR были представлены Сунг Хи Лим и соавт. (Lim, 2013) на ASCO 2013. Пациенты в приблизительном соотношении 2:1 были разделены на 2 группы. Первая (n=228) получала гефитиниб, вторая (n=147) - эрлотиниб. Медиана возраста пациентов составила 58 лет. Большинство пациентов (98,3%) были с аденокарциномой легкого и более половины никогда не курили. ЧОО для гефитиниба и эрлотиниба составили 85,5% vs 79,5% (p=0,375) соответственно. Также не было найдено различий между показателями ОВ (медиана, 38,9 мес vs 37,5 мес; p=0,642) и ВВП (медиана, 12,9 vs 10,1 мес; p=0,135 соответственно). Анализ подгрупп показал, что у больных, получавших в первой линии ингибиторы тирозинкиназы, частота объективных ответов была выше, чем у пациентов получавших химиотерапию (90,3% vs 79,9%, p=0,063), но ВВП статистически значимо не различались (медиана, 13,3 мес. vs 10,3 мес., p=0,134).

Исследования, проводимые во 3-й линии терапии.

Shao, Y. Y., W. Y. Shau, et al. (2013).

Ю Юн Шао и соавт. (Shao, 2013) сравнили эффективность гефитиниба и эрлотиниба в 3-й линии терапии "спасения" у больных распространенным НМРЛ. По данным Тайванского канцер-регистра и базы данных Государственного медицинского страхования авторы собрали сведения о пациентах получавших гефитиниб и эрлотиниб в качестве 3-й линии терапии в период с 2004 по 2007 гг. В исследование было включено 984 пациента из которых 67% получали гефитиниб и 33% - эрлотиниб. При анализе выживаемости разница в показателях ОВ (медиана, 10,2 мес. vs 9,9 мес. соответственно, p=0,524) и ВВП (медиана, 5,5 мес. vs 3,4 мес. соответственно, p=0,103) между двумя препаратами имела численный характер.

Koizumi, T., T. Agatsuma, et al. (2012).

В другом небольшом по объему проспективном исследовании Т. Коизуми и соавт. (Koizumi, 2012) было показано, что возобновление приема гефитиниба у больных при прогрессировании заболевания, приводило к повторному ответу со стороны опухоли. В исследование вошло 20 пациентов с распространенным НМРЛ, у которых наблюдался инициальный хороший ответ на терапию гефитинибом в первой линии до момента прогрессии заболевания. Этим пациентам, после неудачи второй линии химиотерапии вновь назначался гефи-

тиниб в дозе 250 мг. В 15% случаях это приводило к частичному ответу опухоли и контролю роста в 45%. Медианы ВВП и ОВ составили соответственно 2 мес (95% ДИ, 0,9-3,1) и 12 мес (95% ДИ, 8,0-16,0).

Таким образом, данные о возможном повторном использовании гефитиниба при прогрессировании НМРЛ представляют научный интерес и требуют дальнейшего изучения.

Эффективность гефитиниба у пожилых больных НМРЛ.

Maemondo, M., Y. Minegishi, et al. (2012).

Макока Маемондо и соавт., оценили эффективность терапии гефитинибом у пациентов с первичным EGFR+ НМРЛ в возрасте старше 75 лет, которым не показано проведение химиотерапии. В исследование был включен 31 пациент (гистологический типа опухоли - аденокарцинома - 97%, женщины - 81%). Гефитиниб назначался в обычной дозировке 250 мг в сут. Результаты исследования показали, что ЧОО составила 74%, с контролем роста опухоли 90%. Медиана ВВП составила 12,3 мес. Наиболее частыми нежелательными явлениями стали сыпь, диарея и дисфункция печени.

Tateishi, K., T. Ichiyama, et al. (2013).

Другое исследование по оценке эффективности гефитиниба у пожилых, опубликованное Татейши Казунари, включало выборку большего размера. Всего в исследование было включено 55 пациентов старше 75 лет с EGFR+ НМРЛ не получавших ранее химиотерапию. Средний возраст вошедших в исследование составил 81,1 лет. Результаты исследования были очень схожи с предыдущим. Процент ЧОО и контроля роста опухоли составили соответственно 72,7% и 92,7%. Медианы ВВП и ОВ составили 13,8 мес. и 29,1 мес, а 2-х летняя ОВ - 59,5%. Наиболее частыми нежелательными явлениями были сыпь, диарея и повышение уровня печеночных трансаминаз.

Учитывая эффективность терапии, приемлемую переносимость лечения, гефитиниб может использоваться для лечения пациентов пожилого возраста.

Литература:

Kanda S, Horinouchi H, et al. (2013). Phase II study of gefitinib and inserted cisplatin plus docetaxel as a first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer harboring an epidermal growth factor receptor activating mutation. J Clin Oncol. 31 (suppl; abstr 8064).
Wang S, Li W, et al. (2013). Pemetrexed-carboplatin adjuvant chemotherapy with or without gefitinib in resected stage IIIA-N2 non-small cell lung

Начало на стр. 7

cancer harbouring EGFR mutations: A randomized phase II study. *J Clin Oncol* 31 (suppl; abstr 7519).

Dai H., Xu L., et al. (2013). "[A Randomized Clinical Study of Gefitinib and Pemetrexed as Second Line Therapy for Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer]." *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*

16(8): 405-410.

Sun J, Lee K, et al. (2012). "Gefitinib versus pemetrexed as second-line treatment in patients with nonsmall cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (KCSG-LU08-01): an open-label, phase 3 trial." *Cancer* 118(24): 6234-6242.

Huijuan W, Wei Z, et al. (2013). Effect of sequential chemotherapy and gefitinib on survival outcome

in advanced NSCLC with acquired gefitinib resistance. Zhengzhou, China, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University.

Koizumi T, Agatsuma T, et al. (2012). "Prospective study of gefitinib readministration after chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer who previously responded to gefitinib." *Clin Lung Cancer* 13(6): 458-463.

Lim S, Sun J, et al. (2013). Comparison

of clinical outcome between gefitinib and erlotinib treatment in patients with non-small cell lung cancer harboring an epidermal growth factor receptor exon 19 or exon 21 mutations. *J Clin Oncol* 31 (suppl; abstr e19051). Shao Y, Shau Y, et al. (2013). Comparison of gefitinib and erlotinib efficacies as third-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer. *Eur J Cancer* 49(1): 106-114. Maemondo M, Minegishi Y, et al.

(2012). First-line gefitinib in patients aged 75 or older with advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations: NEJ 003 study. *J Thorac Oncol* 7(9): 1417-1422.

Tateishi, K., Ichiyama T, et al. (2013). Clinical outcomes in elderly patients administered gefitinib as first-line treatment in epidermal {Jinji Yang, 2013 #10}Research Group study. *Med Oncol* 30(1): 450.

10 ВОПРОСОВ И ОТВЕТОВ ОБ ALK И ТЕРАПИИ ALK-ПОЗИТИВНОГО РАКА ЛЕГКОГО

ПРОГРАММА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ RUSSCO

KRAS

EGFR

ALK

www.cancergenome.ru

С 4 сентября стартовало новое направление молекулярно-генетической программы RUSSCO по определению изменений гена ALK с целью назначения таргетной терапии при ALK-позитивном немелкоклеточном раке легкого.

Первые 200 пациентов были направлены в программу, и им было выполнено тестирование. Напомним, что в рамках Программы забор материала и его тестирование осуществляется бесплатно.

Для оценки ALK на первом этапе необходимо оценить мутацию EGFR, которая встречается чаще и является исключительной мутацией ALK. В России официально зарегистрированы препараты, эффективность которых существенно возрастает в случае выявления изменений EGFR и ALK.

О результатах тестирования ALK у 200 пациентов (частота выявления изменений в российской популяции) можно будет узнать из статьи Демидовой И.А. и соавт., которая выйдет в следующем номере журнала «Злокачественные опухоли». Результаты всей Программы молекулярно-генетической диагностики за 1,5 года ее реали-

зации представят впервые на Российском онкологическом конгрессе в ноябре.

Принять участие в программе и отправить материал на диагностику можно на сайте www.cancergenome.ru

1. Для чего нужно выявлять перестройки гена ALK при распространенном немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ)?

Тестирование образцов опухоли НМРЛ позволяет выделить группу пациентов с перестройкой гена ALK для назначения им эффективной целевой терапии кризотинибом, и уже сегодня реализовать концепцию персонализированного лечения пациента с НМРЛ в зависимости от генетического профиля его опухоли.

2. Как часто наблюдается перестройка гена ALK при НМРЛ?

Реанжировка гена ALK (киназы анапластической лимфомы) в

опухолевых клетках немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) обнаруживается приблизительно у 5% пациентов (Rodig, 2009).

3 В какой группе больных чаще выявляется перестройка гена ALK?

Практически все случаи перестройки гена ALK обнаружены у больных с аденокарциномой, большинство из которых были младше 65 лет, никогда или мало курили. Частота выявления перестроек ALK у некурящих больных НМРЛ составляет примерно 13-20%. Мутация ALK в опухолевых клетках НМРЛ является эксклюзивной и чаще всего исключает наличие мутаций генов EGFR или KRAS (Takahashi, 2010; Rodig, 2009). Знание этого факта позволяет грамотно проводить отбор пациентов с аденокарциномой легкого для тестирования на наличие перестроек гена ALK.

4. Какой метод тестирования является стандартным?

Золотым стандартом выявления

перестроек гена ALK является флуоресцентная гибридизация in situ (FISH), которая позволяет распознать все виды перестроек гена ALK вне зависимости от второго гена партнера.

5. Какую мутацию нужно считать таргетной?

При НМРЛ наиболее часто выявляется химерный ген EML4/ALK, который образуется в результате инверсии короткого плеча 2-й хромосомы - inv(2)(p21p23) с последующим соединением экзонов 1-13 EML с экзонами 20-29 ALK (Soda, 2007). Как правило, в формировании транскрипта химерного гена участвует 20 (редко - 19) экзон ALK. Точка разрыва EML4 гораздо разнообразнее - описано как минимум 11 видов химерного транскрипта в зависимости от экзона этого гена, принимающего участие в его формировании (Crystal, 2012).

Доказано, что все виды EML4/ALK обладают одинаково выраженным онкогенным потенциалом, однако, чувствительность различных видов химерного протеина к блокаторам тирозинкиназ может

быть различной. Такие данные были получены при исследованиях in vitro, подтверждения этому in vivo пока нет (Heuckmann, 2012). Известны также другие гены-партнеры ALK (KIF5B, TGF, KLC1) обнаруживаемых не более в 10% случаях.

6. Что такое кризотиниб?

Кризотиниб является новым целевым препаратом, селективно ингибирующим тирозинкиназы ALK, MET и ROS. За счет подавления ALK-гибридного белка блокируется передача сигналов в ядро клеток, что приводит к остановке роста опухоли или к ее уменьшению (Chiarle, 2008; Zou, 2007).

7. Какие результаты показал кризотиниб в доклинических исследованиях?

В доклинических исследованиях действие кризотиниба было проверено на 600 опухолевых линиях, служившими моделями самых разнообразных злокачественных новообразований. Было обнаружено, что кризотиниб подавляет

рост лишь нескольких опухолей экспрессирующих ALK - анапластической крупноклеточной лимфомы, НМРЛ и нейробластомы (McDermott, 2008).

Экспериментальная модель с использованием ксенотрансплантата анапластической крупноклеточной лимфомы Karpas299 у мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом из линии Beige показала, что назначение кризотиниба в дозе 100 мг/кг/сут в течение 15 дней привело к полной регрессии всех опухолей. На этой модели был продемонстрирован дозозависимый эффект кризотиниба, который реализовался через апоптоз клеток опухоли путем активации каспазы-3 (Christensen, 2007).

8. Какие результаты показал кризотиниб в клинических исследованиях?

И и II фазы клинического исследования

Изначально, кризотиниб вошел в первую фазу клинического исследования в 2006 году, как высокоселективный ингибитор MEK, хотя его ингибирующая активность по отношению к ALK была уже известна (Christensen, 2007). Эскалация доз кризотиниба происходила по стандартной схеме "3+3". Ко II фазе клинического исследования была рекомендована доза кризотиниба, равная 250 мг, принимаемого дважды в сутки (Zou, 2007).

Первые данные о клинической эффективности кризотиниба при НМРЛ были представлены в 2009 году, когда у 10 из 19 (53%) пациентов с ALK-положительным НМРЛ был достигнут объективный ответ со стороны опухоли (Kwak, 2009).

Высокая эффективность кризотиниба при ALK позитивном НМРЛ была подтверждена в ходе I и II фазы клинических исследований - PROFILE 1001 и PROFILE 1005 (Camidge, 2011; Crinò, 2011), результаты которых позволили беспрецедентно быстро пройти процедуру одобрения FDA и зарегистрировать кризотиниб для клинического применения. Последние данные этих исследований сумми-

рованы в таблице 1 (Camidge, 2012; Kim, 2012). III фаза клинического исследования

В рандомизированное сравнительное исследование III фазы было включено 347 пациентов с ALK-позитивным локально распространенным или метастатическим НМРЛ, которые получили в первой линии химиотерапию на основе препаратов платины. Реанжировку ALK определяли с помощью флуоресцентной гибридизации in situ (FISH). Пациенты были разделены в соотношении 1:1 на 2 группы. Первой группе (n=173) перорально назначался кризотиниб по 250 мг дважды в день на протяжении 3-х недельного цикла, второй (n=174) - внутривенная химиотерапия с использованием пеметрекседа (n=99) в дозе 250 мг/м² или доцетаксела (n=72) в дозе 75 мг/м² однократно в первый день 3-х недельного цикла.

Частота ответов опухоли на проводимое лечение была в несколько раз выше при назначении кризотиниба по сравнению с химиотерапией (p < 0,001) (Таб.2).

Показатели медианы PFS для группы кризотиниба составили 7,7 мес. (95% ДИ от 6,0 до 8,8 мес.), для группы химиотерапии - 3,0 мес. (95% ДИ, от 2,6 до 4,3 мес.). Риск прогрессии заболевания или смерти был в 2 раза ниже в группе кризотиниба (отношение рисков - ОР = 0,49; 95% ДИ от 0,37 до 0,64). Различия между группами были статистически значимы (p < 0,001). После сравнения PFS по подгруппам, кризотиниб показал значимое преимущество в эффективности, как в сравнении с пеметрекседом (ОР = 0,59; 95% ДИ от 0,43 до 0,80, p < 0,001), так и в сравнении с доцетакселом (ОР = 0,30; 95% ДИ от 0,21 до 0,43, p < 0,001).

9. Показания к назначению кризотиниба на основании инструкции

Назначение кризотиниба показано пациентам с местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легких (НМРЛ), у которых обнаружена патологическая экспрессия гена

Таблица 1. Результаты I и II фазы клинических исследований у пациентов с ALK-позитивным НМРЛ

	PROFILE 1001 - I фаза n=143		PROFILE 1005 - II фаза n=259 (из 901)	
	Количество	%	Количество	%
Полный ответ	3	2	4	2
Частичный ответ	84	58,8	151	58
Стабилизация заболевания	31	21,7	69	27
Прогрессирование заболевания	6	4,2	19	7
Частота объективных ответов	87	60,8	155	60
Длительность ответа, медиана	49,1 нед.		11 мес.	
Длительность лечения до ответа, медиана	7,9 нед.		6 мес.	
PFS, медиана	9,7 мес. (95% ДИ: 7,7,- 12,8)		8 мес. (95% ДИ: 7 - 10)	
PFS, медиана, кризотиниб в 1-й линии терапии	18,3 мес. (n=24)			
PFS, медиана, кризотиниб во 2-й линии терапии	9,2 мес. (n=125)			
6-мес OS	87,9% (95% ДИ: 81,3 - 92,3)			
12-мес OS	74,8% (95% ДИ: 88,4 - 81,5)			

PFS - выживаемость без прогрессирования, OS - общая выживаемость

киназы анапластической лимфомы (ALK).

10. Наиболее частые побочные эффекты терапии кризотинибом

Наиболее частыми побочными эффектами на фоне приема кризотиниба были:

- нарушение зрения у 58% пациентов в виде диплопии, фотопсии, неясного зрения, снижения остроты зрения и др.
- со стороны ЖКТ: тошнота - 41%, рвота - 54%, диарея - 42%, запор - 29%
- со стороны нервной системы: невралгия - 11%, головокружение - 15%, дисгевзия - 13%

- усталость - 22%
 - периферические отеки - 27%
 - повышение концентрации аланинаминотрансферазы у 14% пациентов (до 3 - 4 степени у 5% пациентов)
 - сыпь - 11%
 - нейтропения - 10%
- Большинство из побочных эффектов 3-4 степени разрешались после отмены приема кризотиниба (Camidge, 2011; Crinò, 2011).

Литература:

Rodrig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res* 2009; 15:5216.

Takahashi T, Sonobe M, Kobayashi M, et al. Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer with EML4-ALK fusion gene. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:889.

Heuckmann JM, Balke-Want H, Malchers, et al. Differential protein stability and ALK inhibitor sensitivity of EML4-ALK fusion variants. *Clin Cancer Res* 2012;18:4682-90.

Chiarle R, Voena C, Ambrogio C, et al. The Anaplastic Lymphoma Kinase in the Pathogenesis of Cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(1):11-23

McDermott U, Iafrate AJ, Gray NS, et al. Genomic alterations of anaplastic lymphoma kinase may sensitize tumors to anaplastic lymphoma kinase inhibitors. *Cancer Res*. 2008;68:3389-95

Zou HY, Li Q, Lee JH, et al. An Orally Available Small-Molecule Inhibitor of c-MET, PF 2341066, Exhibits Cytoreductive Antitumor Efficacy through Antiproliferative and Antiangiogenic Mechanisms. *Cancer Res*. 2007;67:4408-4417.

Camidge DR, Bang Y, Kwak EL et al. Progression-free survival (PFS) from a Phase I study of crizotinib (PF-02341066) in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer

(NSCLC). *J. Clin. Oncol.* 29 (2011) (Abstract 2501).

Crinò L, Kim D, Riely GJ et al. Initial Phase II results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005. *J. Clin. Oncol.* 29 (2011) (Abstract 7514).

Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jun 1.

Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2012 Oct;13(10):1011-9.

Solomon B, Varella-Garcia M, Camidge DR. ALK gene rearrangements. A new therapeutic target in a molecularly defined subset of non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 4, 1450-1454 (2009).

Christensen JG, Zou HY, Arango ME, et al. Cytoreductive antitumor activity of PF-2341066, a novel inhibitor of anaplastic lymphoma kinase and c-Met, in experimental models of anaplastic large-cell lymphoma. *Mol Cancer Ther* 2007; 6:3314.

Kwak EL, Camidge DR, Clark J et al. Clinical activity observed in a Phase I dose escalation trial of an oral c-met and ALK inhibitor, PF-02341066. *J. Clin. Oncol.* 27, 15s (2009) (Abstract 3509).

Kim D, Ahn M, Shi Y et al. Results of a global phase II study with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 7533).

Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448(7153):561-566.

Crystal AS, Shaw AT. Variants on a Theme: A Biomarker of Crizotinib Response in ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer? *Clin Cancer Res* 2012; 18(17):4479-81

Таблица 2. Частота ответов и выживаемость пациентов по результатам 3-й фазы клинического исследования кризотиниб против химиотерапии во 2-линии

	Кризотиниб n=173		Химиотерапия n=174	
	Количество	%	Количество	%
Полный ответ	1	1	0	0
Частичный ответ	112	65	34	20
Стабилизация заболевания	32	18	63	36
Прогрессирование заболевания	11	6	60	34
Невозможно оценить	17	10	17	10
Частота объективных ответов	113	65	34	20
PFS, медиана (мес)	7,7 мес. (95% ДИ 6,0 - 8,8)		3,0 мес. (95% ДИ 2,6 - 4,3)	
OS, медиана (мес)***	20,3 мес.		22,8 мес.	

PFS - выживаемость без прогрессирования, OS - общая выживаемость

*** Показатели OS на момент анализа не "созрели" и были трудно интерпретируемы, т.к. большая часть пациентов из группы химиотерапии после прогрессии заболевания получали кризотиниб, что привело к смешению групп.

О РОЛИ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

в интервью с членом совета по образованию Европейской Ассоциации парентерального и энтерального питания (ESPEN), председателем Чешской Ассоциации парентерального и энтерального питания, руководителем клиники метаболической коррекции и геронтологии при медицинском факультете Карлова Университета в г. Градец Кралове ПРОФЕССОРОМ ЛЮБОШОМ СОБОТКА



Профессор Сobotка, как изменяются нутритивные потребности при развитии онкологического заболевания?

Необходимо подчеркнуть разницу, которая существует в нутритивных потребностях здорового человека и пациента с онкологическим заболеванием и не забывать об этом при назначении диеты и лечебного питания.

Как показал в одной из своих последних работ Mahan, здоровый человек весом 70 кг должен, в среднем, ежедневно получать 1703- 2043 ккал и 56-70 г белка. Потребность онкологического пациента в белке и энергии резко возрастает. Для того, чтобы удержать свой вес и остановить дальнейшее его падение, больной должен потреблять 1703 – 2383 ккал и 100-120 г белка ежедневно. Если мы стремимся к прибавке веса пациента, то должны рекомендовать каждый день 2040-2742 ккал и 120-170 г белка

Почему так важна нутритивная поддержка в онкологии?

Многочисленные отечественные и зарубежные исследования показали, что даже в странах с высоким уровнем жизни у 30 - 85% онкологических пациентов развиваются тяжелые нарушения питания, вплоть до кахексии*. Кахексия крайне негативно влияет на прогноз, качество жизни, выживаемость и эффективность лечения онкологического больного и сама является причиной смерти у 5-23% больных в терминальной стадии болезни*.

В настоящее время, пожалуй, ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что нарушение питания приводит к очень серьезным морфо-функциональным изменениям в организме больного. Благодаря достижениям современной медицины возможно выполнение больших оперативных вмешательств, высокодозных курсов лучевой и химиотерапии, которые вместе с имеющейся патологией приводят к выраженным метаболическим и функциональным расстройствам. Они выражаются, прежде всего, в формировании гиперметаболического синдрома, являющегося следствием любой постагрессивной реакции организма. Это проявляется повышенным расходом белков, липолизом, избыточным накоплением свободных жирных кислот, снижением толерантности к глюкозе. В таком состоянии больные особенно нуждаются в нутритивной поддержке, которая, в первую очередь, должна обеспечить онкологического

пациента большим количеством белка и энергии, чтобы перенести необходимое лечение в полном объеме, а потом быстрее восстановить силы и вернуться к нормальной жизни.

Следствием нутритивной недостаточности является повышение риска присоединения инфекции, затяжного течения послеоперационного периода, а также развития тяжелых осложнений, вызванных лучевой терапией и химиотерапией. В свою очередь, доказано, что своевременное и адекватное специализированное энтеральное питание позволяет существенно уменьшить риск возникновения таких осложнений. Это, в конечном итоге, приводит к уменьшению расходов на лечение пациентов онкологического профиля*.

Известно, что мясо и, тем более, черная икра, содержат большое количество биологически ценного белка. Насколько такая высокобелковая диета подходит онкологическому больному?

Онкологические пациенты – это особенные пациенты, потому что вследствие основного заболевания и агрессивных методов лечения у больных возникают потеря аппетита, инверсия вкуса, нарушения обоняния. Привычные блюда часто становятся неприятны, одно лишь упоминание, например, о мясных котлетах может вызвать тошноту. В такой ситуации никакой самый питательный бульон и даже черная икра не помогут правильно, полноценно и адекватно реальным потребностям организма накормить больного.

Во-первых, потому что в этом случае больной человек должен съедать не менее 0.5 кг мяса. А это, практически, как я уже говорил, невозможно из-за сниженного аппетита и изменение вкусовых ощущений.

Во-вторых, в случае локализации опухоли в области головы или шеи или в случае, например, поражения органов ЖКТ, пациент просто не может, порой, прожевать и проглотить обычную пищу.

В-третьих, в результате агрессивной лучевой и химиотерапии возникают тяжелые мукозиты, энтеропатии, нарушаются процессы ферментации, всасывания и усвоения питательных веществ в ЖКТ. Обычная пища плохо переваривается и практически не усваивается.

Именно для таких ситуаций существует специализированное лечебное (энтеральное) питание, которое может быть единственным источником питания для тех, кто совсем не может принимать обычную пищу, или дополнять, обогащать рацион тех, кто не полностью отказался от обычной еды.

В чем преимущества специализированного питания?

Специализированное энтеральное питание сбалансировано и полноценно по своему составу, т.е. содержит все необходимые питательные вещества: белок, жиры, углеводы, витамины и минералы в нужном соотношении. Кроме того, оно легко усваивается на фоне энтеропатий и не вызывает дополни-

тельную боль и раздражение даже при наличии мукозитов. И самое главное – специализированное питание для онкологических больных имеет очень большую питательную плотность. Современные технологии позволяют производить очень насыщенные продукты при минимальном объеме. Представьте себе, что в бутылочке объемом 125 мл помещается целый завтрак или обед – 18 г высоко биологически ценного молочного белка и 300 ккал.

И еще один очень важный момент. Такое специализированное питание стерильно упаковано, поэтому пациенты, особенно с иммуносупрессией, получающие химиотерапию и имеющие высокий риск энтерогенно обусловленных инфекционных осложнений, при выборе питательных смесей должны отдавать предпочтение именно готовым к употреблению, стерильным формам.

К сожалению, пока в России не многие врачи и тем более пациенты, считают нутритивную поддержку в онкологии необходимым компонентом лечения. Есть даже мнение, что, хорошо питаясь, мы кормим и опухоль, способствуя ее более быстрому росту. Как Вы можете прокомментировать такое утверждение?

Мы уже говорили о том, что в организме онкологического пациента происходят очень серьезные изменения, нарушается метаболизм, начинает преобладать резко выраженный катаболизм, клиническим проявлением которого становится быстрая потеря массы тела, общая слабость. Часто пациент попадает к врачу уже в таком истощенном состоянии, что необходимое химиотерапевтическое или хирургическое лечение он может просто не перенести. Что Вы будете делать в этом случае? Начнете лечение, заранее зная печальный исход, или все-таки назначите больному активную нутритивную поддержку в течение 10-15 дней, а затем начнете работать с окрепшим пациентом? Я думаю, шансы на успех будут гораздо выше во втором случае.

Вынужденная отмена назначенного лечения в связи с потерей веса и общим истощением – это не только угроза быстрого прогрессирования опухолевого процесса, но и потеря уже затраченных огромных средств на уже проведенную терапию. Поэтому, практически во всех европейских странах нутритивная поддержка является обязательным компонентом стандартов оказания медицинской помощи онкологическому больному на всех этапах лечения.

Если нутритивная поддержка онкологического больного включена в стандарты лечения, то, значит, каждый врач обязательно назначит специализированное питание онкобольному, и каждый больной получит бесплатно необходимое ему энтеральное питание?

Вы совершенно правы. Именно так. Могу не без гордости сказать, что и в Чешской Республике энтеральное пероральное питание (сиппинг) недавно включили в стандарты лечения онкологических больных и в стационаре, и

на дому. Каждому больному, которому необходима нутритивная поддержка, например, для подготовки к операции, врач может назначить специализированное питание, и ежедневно каждые 2 бутылочки в течение 3 недель (21 день) будут оплачены страховой компанией. В Великобритании, Голландии, Германии, например, назначенное пациенту энтеральное питание на 100% оплачивается либо из государственного бюджета, либо страховыми компаниями. Очень надеюсь, что и в России во-

прос бесплатного обеспечения больных специализированным питанием будет решен. Ведь лечить осложнения, возникающие у ослабленных, истощенных больных гораздо дороже, чем купить больному специальное питание и не иметь осложнений.

Ссылки:

- *J.M.Argiles. Cancer-associated malnutrition. *European Journal of Oncology Nursing*, V.9, 2005;
- L.Sobotka, *Basics in Clinical Nutrition*, 2012.

В Т Е М У

ЭФФЕКТИВЕН ЛИ ЭНОБОСАРМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО? РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХ ИССЛЕДОВАНИЙ 3 ФАЗЫ

Энобосарм является эффективным препаратом для лечения мышечной атрофии у пациентов с НМРЛ. К такому заключению пришли ученые во главе с Джей Кроуфордом, представившие результаты своего исследования 28 сентября 2013 года на Европейском онкологическом конгрессе в Амстердаме.

На момент постановки диагноза НМРЛ более 50% пациентов имеют симптомы мышечной атрофии. На этапе лечения и до момента смерти более 80% пациентов испытывают недомогания, связанные с мышечной атрофией. Мышечная атрофия является селективным симптомом, связанным с опухолевым ростом, который отражает процесс нарушения метаболизма в организме, сопровождающийся снижением анаболической и повышением катаболической активности.

Энобосарм (Enobosarm) – недавно утвержденное непатентованное название лекарственного препарата, разработанного GTX Inc. По своему действию энобосарм относится к SARMs (selective androgen receptor modulator) – селективным модуляторам андрогенных рецепторов. Т.е. в отличие от традиционных стероидов он воздействует исключительно на андрогенные рецепторы мышц. Этот препарат является первым нестероидным SARMом с пероральным путем введения в организм.

Авторы представили результаты двух рандомизированных клинических исследований 3 фазы POWER1 и POWER2, направленные на профилактику и лечение атрофии мышц у пациентов с НМРЛ. В оба исследования был включен 641 пациент с III и IV стадиями НМРЛ, в возрасте старше 30 лет и оценкой по ECOG ≤1.

Больные рандомизировались в исследования POWER1 или POWER2.

В исследовании POWER1 (n=321) пациенты в первой линии химиотерапии получали препараты платины в комбинации с таксанами.

В POWER2 (n=320) – препараты платины в комбинации с не таксанами.

В каждом из исследований паци-

енты получали энобосарм в дозе 3 мг или плацебо на протяжении 6 месяцев. Для оценки физической силы был использован «тест на подъем по лестнице», мышечная масса тела оценивалась с помощью денситометрии. Оценка проводилась на 84-й и 147-й день терапии.

Анализ результатов исследования показал, что прием энобосарма статистически значимо приводил к увеличению мышечной массы тела в обоих исследованиях (табл. 1). При оценке физической силы статистически значимых различий между группой энобосарма и плацебо найдено не было, причем в обеих группах. Однако в исследовании POWER1 разница между начальными оценками физической силы и ее оценкой на фоне приема энобосарма, показателей физической силы увеличилась на 12,5%, что было статистически значимым событием. Как отмечают исследователи, пациенты, у которых отмечалось увеличение мышечной массы, показывали лучшие оценки физической силы и в целом жили дольше. Частоты нежелательных явлений в группах плацебо и энобосарма значимо между собой не отличались.

Таким образом, прием энобосарма на фоне химиотерапии приводил к увеличению мышечной массы тела. Препарат обладает достаточно безопасным профилем токсичности. Однако это исследование не лишено ряда недостатков. Например, нет окончательной договоренности между специалистами об адекватности используемого метода измерения физической силы, не представлены частотные характеристики, отражающие факты наличия у пациентов мышечной атрофии как таковой и частотные изменения ее в динамике, не проведено исследование качества жизни пациентов.

Источник:

Crawford J. Results from two Phase 3 randomized trials of enobosarm, selective androgen receptor modulator (SARM), for the prevention and treatment of muscle wasting in NSCLC. *The European Cancer Congress 2013, Sep 28. Abstract 21.*

Таблица 1. Сравнительная оценка показателей мышечной массы тела в исследованиях POWER1 и POWER2

	% ответивших в исследовании POWER1 (N=321)		% ответивших в исследовании POWER2 (N=320)	
	84-й день	147-й день	84-й день	147-й день
Энобосарм	41,9%	35,0%	46,5%	40,9%
Плацебо	30,4%	23,5%	37,9%	27,9%
Величина p	0,036	0,026	0,113	0,013

ЛЕЧЕНИЕ САРКОМ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОБЛЕМЕ

Недавно в Санкт-Петербурге, на базе ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ состоялась конференция «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи», прошедшая под эгидой Восточно-европейской группы по изучению сарком (East-European Sarcoma Group, EESG). В рамках мероприятия было прослушано более 30 докладов, посвященных самым разным аспектам диагностики и лечения сарком: патоморфологии данной группы опухолей, хирургическому, химиотерапевтическому и радиологическому лечению сарком, а также реабилитации пациентов, перенесших ортопедическую операцию. В конференции приняли участие онкологи из России, стран СНГ (Азербайджана, Украины, Белоруси, Казахстана, Узбекистана и бывших союзных республик), а также специалисты из Италии, США и Германии;

В конференции приняли участие ведущие российские специалисты-онкологи: академики РАН и РАМН М. Д. Алиев, Ю. Н. Соловьев, Н. Е. Кушлинский и руководители крупных онкологических учреждений – профессор Р. Ш. Хасанов, А. Н. Махсон, В. В. Дворниченко, Г. М. Манихас и директор НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, ставшего базой для конференции, А. М. Беляев

Кроме того, мероприятие посетили российские академики М. Д. Алиев, Ю. Н. Соловьев и член-корреспондент РАМН Н. Е. Кушлинский.

Научная программа конференции, рассчитанная на два полных дня, была разбита на отдельные тематические блоки. Первый из них, посвященный патоморфологии сарком, полностью состоял из выступлений зарубежных морфологов: докладов профессоров Ф. Бертони и П. Баччини из института Ризолли (Италия) и профессора А. Оливейра из Мейо клиники (США).

Выступили на конференции и специалисты из Украины, Казахстана, Узбекистана, Азербайджана, поделившись с коллегами собственным опытом лечения пациентов с саркомами. Например, Х.Г. Абдикаримов (Ташкент, Узбекистан) рассказал об опыте своих коллег в области эндопротезирования длинных трубчатых костей, а Э.Э. Ибрагимов (Баку, Азербайджан) – о лечении первичных злокачественных опухолей кости. Таким образом, санкт-петербургская конференция стала уже второй международной конференцией EESG, прошедшей в нашей стране (первая состоялась в 2012 г. в Казани на базе городского онкодиспансера).

Центральной темой мероприятия стала ортопедия и актуальные тенденции хирургического лечения сарком. При этом выступающие неоднократно подчеркивали возросшую роль химиотерапии в лечении сарком: нередко именно современные высокоэффективные препараты позволяют сохранить конечность пациента или существенно уменьшить объем хирургического вмешательства и операционного дефекта.

Различным аспектам применения химиотерапии для лечения сарком была посвящена отдельная сессия конференции. Открылась она докладом к. м. н. Л. Б. Жуковой «Деносумаб в лечении костных метастазов солидных опухолей. Новые показания».

Так как в процессе костного ремоделирования у пациентов с костными

метастазами важную роль играет активация остеокластов RANK-лигандом, перспективным представляется использование антител к последнему. Деносумаб, препарат на основе моноклональных человеческих антител к RANK-лиганду, подавляет функциональную активность остеокластов и ингибирует процесс резорбции кости.

Кроме того, использование деносумаба позволяло уменьшить потребность в анальгетиках, в т. ч. опиоидных. Так как RANK-лиганд играет ключевую роль в росте и развитии гигантоклеточных опухолей (ГКО), деносумаб может также рассматриваться как препарат для таргетной терапии этой группы новообразований. Данное предположение было подтверждено клиническими исследованиями на неоперабельных и операбельных больных: частота объективных эффектов (ОЭ) составила 25%, медиана времени до регистрации – 3 месяца, а медиана длительности сохранения эффекта – 20 мес. Деносумаб позволил добиться полного или частичного ответа на лечение у неоперабельных больных и сократить объемы и потребность в хирургических вмешательствах у операбельных.

Подтверждается эффективность использования деносумаба и клиническим опытом химиотерапевтов из РОНЦ им. Н.Н. Блохина, уже использовавших данный препарат для лечения больных с ГКО.

Центральным докладом сессии, посвященной химиотерапии, стало обзорное выступление к. м. н. А. А. Феденко, посвященное различным аспектам системной терапии сарком мягких тканей. Дозозависимость первых цитостатиков доксорубицина и ифосфамида при лечении сарком была показана еще в 1974 г. Использование ПХТ увеличило как безрецидивную, так и общую выживаемость пациентов с саркомами.

За последние десятилетия были определены показания для проведения адьювантной химиотерапии и чувствительность различных гистотипов сарком и их морфологических подтипов к ПХТ, а также разработаны режимы ПХТ с использованием доксорубицина и ифосфамида. Позже, в 2000 г. появилась комбинация Гемзара (гемцитабина) и Таксотера (доцетаксела).

Разделение сарком на гистотипы позволило определить препараты, к которым чувствительны определенные разновидности опухолей. Так, в качестве препарата 2 линии терапии липо- и лейомиосарком рекомендован к применению Йонделис (трабектедин). Препарат зарегистрирован в Европе в 2007 году, в России – в 2008. Результаты зарубежных клинических исследований подтверждены российским клиническим исследованием, проведенным на базе РОНЦ им. Н.Н. Блохина, а накопленный опыт применения Йонделиса подтверждает надежность препарата. Этот препарат позволяет добиться очень хороших показателей: длительной стабилизации болезни и увеличения времени без прогрессирования у 70% пациентов, являющегося суррогатным признаком увеличения общей выживаемости. За счет хорошего профиля безопасности, применение Йонделиса обеспечивает улучшение показателей качества жизни пациен-

тов. Также в терапии сарком мягких тканей могут применяться таргетные препараты. Так, например, Вотриент вызывает длительную стабилизацию у пациентов с широким спектром гистотипов, за исключением липосарком и гастроинтестинальных стромальных опухолей (для их терапии используется Гливек). При антисаркомах сегодня используются таксаны и ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов. В целом же в лечении сарком наблюдается тенденция к персонализации терапии в зависимости от гистологического подтипа опухоли.

В докладе А. А. Феденко были рассмотрены отдельные режимы химиотерапии сарком, после чего докладчик подробно рассказал об уникальном механизме действия Йонделиса, первого препарата за последние 30 лет, зарегистрированного для лечения сарком мягких тканей. Эффективность данного средства была подтверждена рядом рандомизированных исследований (STS-201 и др.), показавших, что применение Йонделиса положительно влияет на общую выживаемость. Имеются также данные, указывающие на то, что 24-часовые инфузии на 27% снижают риск развития прогрессирования процесса по сравнению с режимом 3-часовой инфузии. Докладчик поделился информацией о проведении клинического испытания Йонделиса в разных комбинациях в терапии рецидивов рака яичников на базе РОНЦ, отметил, что уже появляются положительные данные эффективности схемы Йонделис и доксорубицин (Йонделис зарегистрирован к применению в комбинации с Келиксом (пегилированным липосомальным доксорубицином) для лечения рецидивирующего рака яичников).

Также докладчик описал препарат Вотриент (пазопаниб), изучавшийся в ходе исследования III фазы PALLETTE. В работу были включены 369 пациентов с саркомами различных гистотипов (фибробластными, синовиальными, фиброгистиоцитарными и др.). Участники исследования были рандомизированы в две группы и получали либо пазопаниб в дозировке 800 мг/сут, либо плацебо. Использование пазопаниба достоверно увеличило время без прогрессирования, стабилизация процесса отмечалась у 67% пациентов из экспериментальной группы и 38% - из контрольной. Пазопаниб также снизил частоту прогрессирования и риск ранней смерти, ассоциированной с прогрессированием саркомы.

Также в ходе доклада упоминалось новое средство ридафоролimus, относящееся к группе ингибиторов PI3K-AKT-mTOR-сигнального пути. Он пока не получил регистрационного свидетельства, но считается перспективным в плане лечения сарком.

В целом применение дифференцированного подхода к лечению сарком мягких тканей, динамический контроль заболевания, а также своевременное назначение новых методов терапии после неэффективности стандартных схем позволило повысить эффективность терапии с 15-25% до 30-80%. Наиболее интересно, что появились таргетные препараты, эффективные в отношении тех гистологических подтипов (например, светлоклеточных сарком), которые ранее были нечувствительны к стандартной цитостатической терапии.

Поднималась на конференции и тема изолированной химиотерапевтической перфузии с гипертермией, о ней аудитории рассказал профессор Т. К. Харатишвили. Изолированная перфузия с успехом применяется для лечения пациентов с меланомами и саркомами как в нашей стране, так и за рубежом. При использовании фактора некроза опухоли (ФНО) в сочетании с мелфаланом достигается чрезвычайно высокая эффективность – сохранить конечность, по данным из РОНЦ, удается в 96,7% случаев.

По данным исследования, проведенного на базе РОНЦ, объективного ответа (полного или частичного) удается добиться в 86,4% случаев при меланоме и в 86,7% при саркомах мягких тканей. В целом применение данной методики позволило увеличить процент сохраненных операций на конечностях без негативного влияния на выживаемость и выраженных побочных эффектов.

Планируется расширение показаний для проведения изолированной перфузии неоперабельных опухолей различной локализации. В зарубежной литературе уже есть сведения о применении изолированной тазовой перфузии и перфузии печени, возможно, в ближайшем будущем аналогичные вмешательства начнут проводиться и в нашей стране.

Следует отметить, что участники мероприятия смогли не только ознакомиться с достижениями своих россий-

ских и зарубежных коллег; описанные в докладах, но и попричастствовать на мастер-классе одного из ведущих российских онкохирургов, академика РАМН и РАН М. Д. Алиева. Операция по эндопротезированию коленного сустава пациента с остеосаркомой проксимального отдела левой большеберцовой кости (состояние после ПХТ), проводившаяся в одной из операционных НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, в режиме реального времени транслировалась в зал заседаний. Таким образом, участники конференции смогли наблюдать за ходом операции в сопровождении комментариев проводившего эндопротезирование М. Д. Алиева. Хотя у многих присутствовавших в зале был собственный клинический опыт проведения аналогичных операций, возможность понаблюдать за работой специалиста мирового уровня была с огромным интересом воспринята участниками конференции.

Завершилась конференция экспертным советом, в ходе которого было принято решение о создании клинических рекомендаций по хирургическому лечению, химиотерапии и лучевой терапии сарком.

Постоянно увеличивающееся количество делегатов конференций, организуемых EESG, и расширяющаяся география свидетельствуют как о всемирно растущем интересе к проблеме сарком, так и об укреплении позиций EESG на международном уровне.

В Т Е М У

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ PICASSO 3: ПАЛИФОСФАМИД НЕ ОПРАВДАЛ ВОЗЛОЖЕННЫХ НА НЕГО НАДЕЖД В КАЧЕСТВЕ 1-Й ЛИНИИ ТЕРАПИИ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ.

Результаты исследования эффективности палифосфамида во 2 фазе выглядели многообещающими, но исследование 3 фазы принесло только разочарование: палифосфамида не оправдал возложенных на него надежд, в качестве препарата первой линии для лечения метастатических мягкотканых сарком.

Результаты исследования были доложены 1 октября 2013 года доктором Кристофером Райаном из Рышарского института рака (Портланд, США) на Европейском онкологическом конгрессе, проходившем в Амстердаме. Исследователи не достигли своей первичной цели - показать приемлемую выживаемость без прогрессирования (PFS), которая только на 3 недели была лучше по сравнению с плацебо.

С сентября 2010 и по июль 2012 года в рандомизированное исследование 3 фазы были включены 447 пациентов с метастатической саркомой мягких тканей (mSMT) из 113 центров расположенных по всему миру. Пациенты, не получавшие ранее химиотерапию по поводу метастатического процесса, были стратифицированы по гистологическому типу опухоли (синовиальная саркома, лейомиосаркома, другие саркомы), возрасту (<65, ≥65 лет) и разделены на 2 равные группы.

Обе группы получали доксорубицин в дозе 75 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла. Дополнительно, пациенты первой группы (n=226) получали палифосфамида в дозе 150 мг/

м² в/в с в дни 1, 2 и 3, вторая группа (n=221) - в те же дни получала плацебо. Всего было запланировано проведение 6 циклов химиотерапии.

Первичной целью исследования стало сравнение показателей выживаемости без прогрессирования (PFS), вторичной - общей выживаемости (OS), частоты ответов, качества жизни и безопасности лечения.

Медиана PFS в группе палифосфамида составила 5,98 мес. (95% ДИ 5,31-6,20) и 5,23 мес. (95% ДИ 4,13-5,90) в группе плацебо (отношение рисков - HR=0,87; 95% ДИ 0,70-1,07; p=0,18). В промежуточном анализе медиана OS была равной 15,91 мес в группе палифосфамида против 16,89 мес. в группе плацебо (HR=1,05; 95% ДИ 0,79-1,39, p=0,74). Частоты нежелательных явлений были сравнимы, с преобладанием случаев фебрильной нейтропении в группе палифосфамида (19,8% против 9,8%).

Таким образом, химиотерапия палифосфамидом в комбинации с доксорубицином оказалась неэффективной у пациентов с mSMT.

Источник:

1. Ryan C, Schoffski P, Merimsky O, et al. PICASSO 3: A phase 3 international, randomized, double-blind, placebo-controlled study of doxorubicin (dox) plus palifosfamide (pali) vs. dox plus placebo for patients (pts) in first-line for metastatic soft tissue sarcoma (mSTS). The European Cancer Congress 2013, Oct. 01. Abstract 3802.

М. Д. Алиев:

«Химиотерапия дала возможность проведения органосохраняющего лечения»

- Каковы были предпосылки создания Восточно-европейской группы по изучению сарком, EESG?

- Российским онкологам в последнее время приходится повторять опыт Европы и США, реализуя проекты, давно и успешно функционирующие за рубежом. Группы, подобные EESG, работают по всему миру, повышая качество оказания помощи пациентам с узкой патологией, требующей специфического лечения.

- В чем заключается специфика лечения сарком?

- Прежде всего — в разработанном за последнее десятилетие высокотехнологичном эндопротезировании, являющемся основой органосохраняющих операций у пациентов с саркомами конечностей. Операции по ортопедическому эндопротезированию широко распространены, сегодня эндопротезами успешно пользуются 25 млн. человек по всему миру, но для онкохирургии характерен ряд особенностей, требующих специальной подготовки хирургов и дополнительного оснащения клиник.

Изменилась за последние годы и химиотерапия: скачок, который она сделала, дал нам возможность не только проведения органосохраняющего лечения, но и улучшения онкологических результатов. И сейчас уже можно говорить о том, что в отдельных онкологических центрах РФ мы добились выживаемости в 85%. Причем — и это очень важно — не только увеличения продолжительности жизни, но и повышения ее качества, ведь до внедрения органосохраняющих операций в нашей стране широко применялась ампутирующая хирургия.

- Какие организационные действия были предприняты для повышения качества оказания помощи больным с саркомами?

- В 2009 г. мы создали многоуровневую модель оказания помощи данной группе пациентов. Были определены клиники страны, имеющие все необходимое для того, чтобы выполнять требуемые стандарты химиотерапии и хирургического лечения у данной группы больных. Задачей головного института в рамках этой модели стало внедрение отечественных инновационных разработок. В стране были выделены базовые клиники, сегодня их 8, включая Санкт-петербургский НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова.

- Какие задачи вы как президент EESG ставите перед собой и своими коллегами сегодня?

- В планах на будущее — разработка программы развития онкоортопедии и лечения сарком с использованием отечественных инноваций. Также планируется выпуск клинических рекомендаций по лечению сарком.

Сейчас, когда главным внештатным специалистом по онкологии при МЗ РФ стал директор РОНЦ им. Н.Н. Блохина академик М. И. Давыдов, выстроилась очень логичная схема работы.



Директор ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»

А. М. Беляев:

«Конференция состоялась в полном смысле слова»

- Скажите, пожалуйста, почему местом проведения конференции «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи» стал именно НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова?

- Проблема, ставшая темой конференции, чрезвычайно интересует сотрудников нашего института и меня. Несмотря на то, что заболеваемость саркомами составляет менее 2% от общей онкологической заболеваемости, эта группа нозологий представляет собой социально-значимую проблему. Саркомами часто болеют дети и совсем молодые пациенты, и от качества оказания медицинской помощи зависит не только продолжительность жизни в целом, а при этой патологии мы можем иногда говорить даже о десятилетиях жизни, но и, очень важно, о качестве жизни и возможности возвращения их в общество как полноценных ее членов.

Я, как директор института, вижу ресурсы нашего учреждения, которые мы мог бы реализовать на решение проблем при этих заболеваниях. В нашем институте есть подразделения, которые могли бы особенно эффективно диагностировать, лечить саркомы, концентрировать больных с этой патологией у себя, и соответственно полноценно изучать, обучать специалистов, обобщать материал и создавать методические рекомендации по данной патологии. На отделении общей онкологии института проводятся сложные операции на костях при вовлечении их в опухолевый процесс, в т.ч. операции по эндопротезированию суставов. На детском отделении очень часто лечатся дети с опухолевой патологией мягких тканей и костей. Мы используем для лечения самые современные технологии. Патоморфологи института специализируются на изучении опухолей мягких тканей и костей. Словом, у нас есть сильная база,

чтобы возглавить это направление в нашем регионе. Именно поэтому я хочу, чтобы центр лечения сарком мягких тканей и костей Северо-западного региона разместился в НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова.

Год назад мы с профессором Г. И. Гафтоном, руководителем отделения общей онкологии, ездили на конференцию, которую EESG проводила в Казани. Именно тогда мы обратились к организаторам мероприятия и предложили следующий форум провести в Санкт-Петербурге. Я очень благодарен академику М. Д. Алиеву, принявшему мое предложение. Для нашего института проведение конференции, посвященной лечению сарком, стало важным шагом на пути интеграции в EESG.

Кроме того надо отметить, что для нашего института является очень важным фактом проведение этого форума именно в Санкт-Петербурге. И не только потому что мы последние два года пытаемся проводить в целом много научно-практических мероприятий по самым разным направлениям в онкологии, но и еще потому что именно это направление — лечение сарком является для нас очень важным научным направлением..

- Как вы оцениваете прошедшее мероприятие?

- Я считаю, что конференция состоялась в полном смысле слова. И по количеству, по составу участников, и по тем докладам которые мы услышали. Как известно, EESG позиционирует себя на постсоветском пространстве, поэтому в мероприятии приняли участие представители практически всех республик бывшего СССР. Приехали делегаты из США, из Италии, из других стран.

И, конечно, конференцию украсил хирургический мастер-класс академика М. Д. Алиева — все с удовольствием посмотрели, как оперирует один из ведущих онкохирургов мирового уровня. А у нашего НИИ появилась возможность показать Мамеду Джавадовичу одну из 4 новых операционных, введенных в эксплуатацию в этом году. Я, как директор института онкологии, очень хотел показать учреждение этому узкому, но важному сообществу онкологов.

- Какие тенденции из озвученных

на конференции вы считаете наиболее значимыми для НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова?

- Я считаю, что институту сейчас необходимо заниматься лечением сарком у детей, тем более, что у нас для этого есть все ресурсы: сильнейшее радиотерапевтическое отделение с уникальным оборудованием и технологиями, патоморфологическая, молекулярно-генетическая, иммунологическая (с клеточными технологиями) лаборатории и многое другое дающее нам особую перспективу для создания детского онкологического центра.

Еще одной важной составляющей конференции я бы назвал доклады, посвященные эндопротезированию суставов и операциям на костях при онкологических заболеваниях. Мы сейчас очень активно работаем в этом направлении. В нашем городе этим занимается также НИИ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, однако наши пациенты не могут обойтись только операцией по эндопротезированию, необходим комплексный подход — также химиотерапия, лучевая терапия и комплексная оценка врача-онколога. Нашим коллегам-ортопедам, которые выполняют очень сложную работу мы помогаем, и в дальнейшем планируем на активной сотрудничестве. Я надеюсь, что на следующей конференции EESG они активно примут участие и сами расскажут о своей деятельности в сфере онкоортопедии.

Главный врач Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера Георгий Моисеевич Манихас: «Любое лечение начинается с правильной постановки диагноза»

- Что можно сделать для повышения качества оказания помощи больным с саркомами?

- Для начала я бы хотел отметить, что оптимизации лечения требу-

ют все онкологические больные, а не только те из них, у которых выявлены саркомы. Но в борьбе с саркомами действительно есть своя специфика, затрудняющая лечебный процесс. Преодолеть эти сложности можно, лишь четко соблюдая правила и протоколы лечения, не нарушая преемственности различных этапов диагностики и лечения. Именно поэтому одной из задач EESG является распространение информации о важности такого тщательного подхода к лечению сарком.

- Какую роль EESG играет в организации помощи больным с саркомами?

- EESG старается объединить в своей работе экспертов из разных центров и даже из разных стран, а затем донести решения экспертной группы до всех регионов. К своей работе мы привлекаем и организаторов онкологической помощи, кроме того, мы содействуем созданию активных региональных групп, повышаем готовность онкологов к обучению. Любое лечение начинается с правильной постановки диагноза, с корректного морфологического портрета опухоли, в данном случае — саркомы. И без специальной подготовки морфологов невозможно этого добиться. То же относится и к хирургическому лечению, и к лекарственной терапии сарком.

- Какие средства для лечения сарком появились в последнее время, и как вы оцениваете их эффективность?

- В последние годы, помимо Трабектидина, новых препаратов для лечения сарком не появлялось. Однако и этот препарат пока не начал широко применяться у российских больных, в основном, из-за сложностей с финансированием. Но я бы хотел еще раз подчеркнуть, что помочь пациенту химиотерапевтический препарат может только тогда, когда морфологический диагноз поставлен корректно. И наоборот, если диагноз поставлен ошибочно, даже лучшие препараты не будут работать так, как они должны. Поэтому всегда нужно начинать с тщательного проведения диагностики.

Начало на стр. 13

Главный внештатный специалист онколог МЗ Москвы А. Н. Махсон: «Пока у нас есть все необходимое для успешного лечения пациентов с саркомами»

- Анатолий Нахимович, как вы оцениваете качество работы Министерства здравоохранения по обеспечению снабжения пациентов с саркомами необходимыми лекарственными препаратами?

- Единого ответа на этот вопрос, верного для страны в целом, не существует. В одних регионах снабжение налажено хорошо, в других – хуже.

Обеспечение пациентов лекарствами производится, в том числе, по региональным программам, и его качество напрямую зависит от того, сколько денег выделяет правительство региона.

Как главный внештатный онколог Москвы, я могу говорить о положении дел в столице: за последние 2 года проблем с лекарствами не было, пациенты получали и получают все необходимые препараты. Правда, относительно недавно появились жалобы на дженерики — больные хуже переносят воспроизведенные препараты. Но с этим мы, медики, ничего поделать не можем, поскольку работаем в соответствии с Федеральным законом №94, согласно которому конкурсы на поставку лекарственных средств не всегда выигрывают дистрибьюторы оригинальных препаратов. Однако ситуаций, когда необходимых лекарств нет вообще, у нас не бывает.

- Скажите, а какие факторы, помимо адекватного снабжения пациентов лекарственными средствами, влияют на эффективность лечения сарком?

- Когда я начинал работать, 5-летняя выживаемость больных с остеосаркомой составляла около 5%, сейчас – около 70%. Это прекрасные показатели. Но улучшилась не только выживаемость больных с саркомами, улучшилось в целом качество оказания медицинской помощи онкологическим больным. Появляются новые препараты, средства, которые начинают действовать во второй линии терапии. Эффективная химиотерапия, в свою очередь, позволяет проводить органосохраняющие хирургические операции.

Однако я хотел бы подчеркнуть, что саркомы представляют собой неоднородную группу заболеваний, более того, они могут различаться по

агрессивности даже в рамках одной нозологии, поэтому говорить об универсальном эффективном лечении нельзя.

- Что дала проводимая в настоящее время модернизация здравоохранения онкологическим больным, в частности, пациентам с саркомами?

- В Москве благодаря модернизации удалось в 3 раза увеличить число органосохраняющих операций. Раньше существовала очень сложная система, согласно которой на каждого больного, нуждавшегося в протезе, подавалась заявка в департамент здравоохранения. После рассмотрения этой заявки выпускался приказ, выделялся эндопротез, и проводилась операция. Но реальная задержка могла составить полтора-два месяца. Мы упустили время, и органосохраняющую операцию приходилось заменять ампутацией конечности, а некоторые пациенты просто не доживали до операции.

Пока у нас есть все необходимое для успешного лечения пациентов с саркомами: и диагностическое оборудование, и лекарственные препараты, и эндопротезы. Но мне трудно делать прогнозы, поскольку я не знаю, сохранится ли финансирование в будущем, будет ли у нас возможность своевременно приобретать эндопротезы. Дело в том, что с 2015 г мы переходим на одноканальное финансирование из фондов ОМС. По каким тарифам будет финансироваться лечение, пока неизвестно. К сожалению, имеющиеся тарифы ОМС не имеют никакого отношения к реальной стоимости лечения. И по этим тарифам лечить «сложных» пациентов, пациентов, нуждающихся в эндопротезировании, больницам просто невыгодно, поскольку стоимость госпитализации и лечения имеющимися тарифами зачастую не покрывается даже наполовину.

ГЛАВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СОБЫТИЯ В МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ: СЕНТЯБРЬ 2013



Е.Н. Имянитов
НИИ онкологии

им. Н.Н. Петрова, С.Петербург

В середине прошедшего десятилетия в арсенале врачей появились терапевтические антитела, предназначенные для угнетения активности рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) – цетуксимаб (cetuximab, Erbitux) и панитумумаб (panitumumab, Vectibix). Опыт применения именно этих препаратов стал отправной точкой для внедрения предиктивных молекулярных тестов в практическую онкологию. Действительно, клинические исследования цетуксимаба и панитумумаба, проведенные на пациентах с метастатическим раком толстой кишки (РТК), отличаются непривычной для клинической медицины воспроизводимостью: твердо установлено, что опухоли с мутацией в гене KRAS почти никогда не отвечают на анти-EGFR терапию [Amado et al., 2008; Lievre et al., 2008]. Почему? KRAS является компонентом сигнального каскада EGFR, т.е. он участвует в передаче стимулов к делению от мембраны к ядру. В значительной части опухолей толстой кишки активация EGFR-каскада начинается непосредственно с самого рецептора; именно в этой категории новообразований применение антагонистов EGFR сопровождается лечебным эффектом. К сожалению, у примерно 60% пациентов с карциномами толстой кишки активирующее событие затрагивает не сам рецептор, а его мишени; одним из таких примеров служит мутация KRAS, при которой данный белок начинает генерировать сигналы к делению самостоятельно, вне зависимости от состояния EGFR-рецептора. Как следствие, опухоли с

активацией KRAS демонстрируют резистентность к терапии цетуксимабом или панитумумабом. Именно поэтому определение статуса KRAS у пациентов с раком толстой кишки с 2008 г. является обязательным условием применения упомянутых антител, причём обнаружение мутации расценивается как абсолютное противопоказание к назначению цетуксимаба или панитумумаба [Adelstein et al., 2011].

Исторические испытания Эрбитукса и Вектибикса предусматривали анализ лишь самых частых мутаций в гене KRAS – нуклеотидных замен, затрагивающих кодоны 12 и 13 [Amado et al., 2008; Lievre et al., 2008]. Эти мутации обнаруживаются примерно в 40% карцином толстой кишки. Именно мутации кодонов 12 и 13 легли в основу стандартизованных тест-систем, предназначенных для отбора больных на терапию анти-EGFR антителами. Тем не менее, упомянутые генетические повреждения составляют большинство, но далеко не все мутационные события в пролиферативном EGFR-каскаде. Например, до 5% мутаций KRAS в РТК расположены в других позициях – 14, 59, 61, 117, 146 и т.д. Помимо KRAS, значительная доля РТК (около 5%) содержит нуклеотидные замены в сходном по функциям гене – NRAS; мутации NRAS, по-видимому, приводят к тем же функциональным последствиям, что и KRAS. Результатом физиологической или патологической активации белков семейства RAS является модуляция их мишеней – белков семейства RAF. Примерно 5-10% РТК содержат активирующие мутации в гене BRAF, кодирующем серин-треониновую киназу. Таким образом, если «стандартное» тестирование KRAS по позициям 12 и 13 предоставляет возможность исключить из лечения «всего» 40% пациентов, то добавление к тест-панели других нуклеотидных замен в KRAS, мутаций NRAS и повреждений BRAF позволяет выявить ещё 15-20% потенциально резистентных к анти-EGFR-терапии пациентов; примечательно, что эта статистика подтверждается в т.ч. и нашими собственными исследованиями [Yanus et al., 2013].

Предиктивная роль «новых» мутаций в генах RAS и RAF была продемонстрирована в работе Peeters et al., 2013; эти исследователи выполнили ретроспективный анализ пациентов,

включённых в регистрационное испытание панитумумаба и получавших монотерапию данным препаратом в качестве средства последней надежды. В сентябре 2013 г. было представлено новое исследование, подтвердившее целесообразность расширенного RAS/RAF-тестирования [Douillard et al., 2013]. В этом клиническом испытании пациенты получали либо стандартную цитостатическую терапию по схеме FOLFOX4, либо FOLFOX4 плюс панитумумаб. Как и следовало ожидать, эффект от назначения панитумумаба был зарегистрирован только у пациентов с нормальной последовательностью KRAS в кодонах 12 и 13. Более того, добавление к стандартному KRAS-тесту дополнительных усилий по выявлению мутаций в других кодонах KRAS, а также нуклеотидных замен в NRAS и BRAF, позволяло надёжно выявить дополнительную группу больных, резистентных к терапии панитумумабом. У пациентов с отсутствием мутаций RAS и RAF в РТК наблюдалась непривычная для подобных исследований разница (7.4 мес.) в продолжительности жизни при терапии FOLFOX4 + панитумумаб (28.3 мес.) по сравнению с FOLFOX4 (20.9 мес.). В то же время, добавление панитумумаба к FOLFOX4 у больных с мутациями в генах RAS негативно сказывалась на исходе заболевания: как ни парадоксально, применение анти-EGFR антитела сопровождалось уменьшением общей продолжительности жизни пациентов; подобный феномен пока не имеет удовлетворительного объяснения, но отличается хорошей воспроизводимостью [Van Cutsem et al., 2011] и подчёркивает чрезвычайную важность правильного определения статуса генов RAS и RAF. Внедрение новых RAS- и RAF-тестов в клиническую практику вызовет определённые сложности, связанные с трудоёмкостью полного RAS/RAF-анализа; тем не менее, появление сведений о предиктивной роли «новых» мутаций в генах RAS/RAF представляется очень важным шагом на пути увеличения клинической и экономической эффективности анти-EGFR терапии [Berlin et al., 2013].

В то время как белки RAS и RAF расположены в пролиферативном каскаде EGFR, другим последствием активации EGFR является увеличение жизнеспособности клетки. Фермент фосфатидилинозитол-3-киназа

(PI3K) считается одним из ключевых компонентов сигнального каскада поддержания жизнеспособности. Ген PIK3CA, кодирующий каталитическую субъединицу PI3K, мутирован примерно в 12-17% опухолей толстой кишки [Yanus et al., 2013]. В 2012 г. было опубликовано сенсационное исследование, посвящённое результатам многолетнего проспективного наблюдения за прооперированными по поводу РТК пациентами [Liao et al., 2012]. Оказалось, что больные, которые по несвязанным с онкологической патологией причинам регулярно принимали аспирин, характеризовались практически полным (!!!) снижением риска рецидива при условии наличия мутации в гене PIK3CA; в то же время, у пациентов с нормальным статусом PIK3CA использование аспирина не отражалось на характере течения онкологического заболевания. В сентябре 2013 появилась работа Domingo et al., 2013, полностью подтвердившая результаты Liao et al., 2012. Механизмы чудодейственного эффекта столь дешёвого и доступного противовоспалительного препарата у больных с мутациями PIK3CA остаются неизвестными.

Литература

- Adelstein BA, Dobbins TA, Harris CA, Marschner IC, Ward RL. A systematic review and meta-analysis of KRAS status as the determinant of response to anti-EGFR antibodies and the impact of partner chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2011 Jun;47(9):1343-54.
- Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, Juan T, Sikorski R, Suggs S, Radinsky R, Patterson SD, Chang DD. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 1;26(10):1626-34.
- Berlin J. Beyond exon 2—the developing story of RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013 Sep 12;369(11):1059-60.
- Domingo E, Church DN, Sieber O, Ramamoorthy R, Yanagisawa Y, Johnstone E, Davidson B, Kerr DJ, Tomlinson IP, Midgley R. Evaluation of PIK3CA Mutation As a Predictor of Benefit From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy in Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2013 (in press).
- Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham

D, Jassem J, Rivera F, Kocáková I, Ruff P, Blasińska-Morawiec M, Šmakal M, Canon JL, Rother M, Williams R, Rong A, Wizek J, Sidhu R, Patterson SD. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013 Sep 12;369(11):1023-34.

Liao X, Lochhead P, Nishihara R, Morikawa T, Kuchiba A, Yamauchi M, Imamura Y, Qian ZR, Baba Y, Shima K, Sun R, Nosho K, Meyerhardt JA, Giovannucci E, Fuchs CS, Chan AT, Ogino S. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. *N Engl J Med*. 2012 Oct 25;367(17):1596-606.

Lièvre A, Bachet JB, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, Ychou M, Bouché O, Landi B, Louvet A, André T, Bibeau F, Diebold MD, Rougier P, Ducreux M, Tomasic G, Emile JF, Penault-Llorca F, Laurent-Puig P. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 20;26(3):374-9.

Peeters M, Oliner KS, Parker A, Siena S, Van Cutsem E, Huang J, Humblet Y, Van Laethem JL, André T, Wizek J, Reese D, Patterson SD. Massively parallel tumor multigene sequencing to evaluate response to panitumumab in a randomized phase III study of metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2013 Apr 1;19(7):1902-12.

Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, Canon JL, Van Laethem JL, Maurel J, Richardson G, Wolf M, Amado RG. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007 May 1;25(13):1658-64.

Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, Cunningham D, Tejpar S, Schlichting M, Zabel A, Celik I, Rougier P, Ciardiello F. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*. 2011 May 20;29(15):2011-9.

Yanus GA, Belyaeva AV, Ivantsov AO, Kuligina ESh, Suspitsin EN, Mitiushkina NV, Aleksakhina SN, Iyevleva AG, Zaitseva OA, Yatsuk OS, Gorodnova TV, Strelkova TN, Efremova SA, Lepenchuk AY, Ochir-Garyaev AN, Paneyah MB, Matsko DE, Togo AV, Imanyitov EN. Pattern of clinically relevant mutations in consecutive series of Russian colorectal cancer patients. *Med Oncol*. 2013 Sep;30(3):686.

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ МОЖЕТ СТАТЬ ЭФФЕКТИВНОЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЛИОБЛАСТОМ

Валганцикловир (Вальцит), противовирусный препарат, применяемый для лечения цитомегаловирусного (ЦМВ) ретинита у больных ВИЧ/СПИДом, а также в качестве профилактики ЦМВ-инфекции у пациентов после трансплантации органов, возможно, увеличивает выживаемость у пациентов с глиобластомой. Предварительные результаты исследования были опубликованы 5 сентября 2013 года в "Медицинском журнале Новой Англии" профессором Сесилией Зодбергер-Ноклер и соавт. из Каролинского университета в Стокгольме.

Исследователи ретроспективно оценили эффективность валганцикловира у 50 пациентов с глиобластомой получавших в качестве стандартной терапии в основном темозоломид в сочетании с лучевой терапией (у пациентов старше 70 лет лучевая терапия не проводилась). Пероральный прием валганцикловира в дозе 900 мг дважды в сутки продолжался на протяжении 21 дня, с последующим переходом на поддерживающую терапию в дозе 450 мг дважды в сутки на протяжении 21 недели. После 6 месячного курса терапии 25 пациентов продолжили прием валганцикловира в поддерживающей дозе. Группу исторического контроля составили 137 пациентов, которые получали стандартную терапию в период с 2006 по 2009 гг.

Полученные результаты удивили исследователей своими высокими показателями выживаемости. После 2-х лет наблюдения 62% пациентов получавших валганцикловир были еще живы, тогда как в контрольной группе - только 18% (p<0,001). Медиана общей выживаемости составила 25 мес., по сравнению с 13 мес. в контроле (p<0,001). Среди пациентов получавших валганцикловир длительностью более 6 мес. двухлетняя выживаемость составила 70%, а медиана общей выживаемости - 30,1 мес. (p<0,001). Из 25 пациентов продолживших прием валганцикловира более 6 мес., через 2 года были живы 90%, а медиана общей выживаемости составила 56,4 мес (Таб. 1).

Как можно заметить, результаты лечения резко отличаются от того, что мы привыкли видеть в повседневной практике. На настоящий момент показатели выживаемости пациентов с глиобластомами остаются крайне неудовлетворительными и одними из самых низких при злокачественных новообразованиях. Авторы уверены, что даже в случае предвзятой выборки пациентов в исследование, они не смогли бы получить подобные показатели выживаемости. Более того авторы приводят данные дополнительного исследования 250 пациентов с глиобластомами, из которых только один имел ЦМВ-отрицательный

статус. Из 75 пациентов, у которых оценивались показатели общей выживаемости, она была лучше (медиана общей выживаемости 33 мес.) в группе пациентов имеющих низкий уровень экспрессии сверххранного антигена в опухолевых клетках и хуже (медиана общей выживаемости 13 мес.), когда уровень экспрессии сверххранного

антигена был высок (p=0,04).

Приведенные данные показывают, что цитомегаловирус может играть одну из ведущих ролей в прогрессии глиобластомы и возможно в развитии этой опухоли. В заключении авторы исследования отмечают необходимость проведения рандомизированного иссле-

дования у пациентов с глиобластомой, мишенью для которой, стал бы цитомегаловирус.

Источник: Söderberg-Nauclér C, Rahbar A, Stragliotto G. Survival in patients with glioblastoma receiving valganciclovir. N Engl J Med. 2013 Sep 5;369(10):985-6.

Таблица 1. Основные результаты исследования

	Лечение валганцикловиrom			Исторический контроль с 2006 по 2009 гг.
	≥ 1 дню (n=50)	>6 мес. (n=40)	>6 мес. с последующим длительным приемом (n=25)	
Средний возраст (лет) на момент диагноза	57 (от 18 до 77)	55 (от 33-до 75)	56 (от 33 до 75)	48,3 (от 32 до 83)
2-х летняя выживаемость	62% p<0,0001	70% p<0,0001	90% p<0,0001	18%
Медиана общей выживаемости (мес.)	25,0 (ДИ 18,7-37,4) p<0,0001	30,1 (ДИ 24,1-56,4) p<0,0001	56,4 (ДИ 30,0 - верхний предел не достигнут) p<0,0001	13,5 (ДИ 11,8-15,9)
Отношение рисков	2,59 (ДИ 1,75-3,84) p<0,0001	3,20 (ДИ 2,06-4,99) p<0,0001	5,52 (ДИ 2,87-10,61) p<0,0001	

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ УЛУЧШАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПРИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОМ РАКЕ, СВЯЗАННОМ С ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В

Противовирусная терапия с использованием препаратов аналогов нуклеотидов/нуклеозидов увеличивает безрецидивную и общую выживаемость больных гепатоцеллюлярным раком (ГЦР), который связан с вирусным гепатитом В (ВГВ). Результаты исследования, отражающие эти данные, были опубликованы китайскими исследователями из 2-го Военного медицинского университета в Шанхае 3 сентября 2013 года в «Журнале клинической онкологии».

В нерандомизированное когортное исследование были включены 617 пациентов с ГЦР и концентрацией в сыворотке ДНК ВГВ более 500 в 1 мкл, из которых 215 пациентов с более высокими титрами ДНК ВГВ получили противовирусную терапию аналогами нуклеотидов/нуклеозидов после проведения радикальной гепатэктомии. Контрольную группу составили 402 пациента, не получивших противовирусную терапию. В период с 2006

по 2009 гг. было проведено уже открытое рандомизированное исследование, включившее 163 пациента, отнесенных к классам А и В по Child-Pugh, которые были разделены на 2 равные группы – контрольную (n=82) и противовирусной терапии (n=81). Изначально в качестве противовирусной терапии назначался ламивудин (100 мг/сут), а при развитии резистентности к нему назначались адефовир дипивоксил (10 мг/сут) в комбинации с ламивудином или бараклодом (0,5 мг/сут).

В нерадомизированной когорте выживаемость пациентов была значительно выше, если им проводилась противовирусная терапия. Показатели 2-летней безрецидивной выживаемости (RFS) составили 44,6% против 25,5% (p<0,001), а показатели 4-летней общей выживаемости (OS) и PFS – 59,6% против 46,6% (p<0,008) и 37,2% против 16,6% (p<0,001) соответственно. При мультивариантном анализе,

учитывавшем размеры опухоли, наличие опухолевых микросателлитов и микроскопических признаков инвазии в сосуды, степень дифференцировки опухоли и др. признаков, факт проведения противовирусной терапии был связан со снижением риска рецидива ГЦР (отношение рисков – ОР=0,55, p<0,001) и снижением риска смерти от ГЦР (ОР=0,57, p<0,001).

В рандомизированной когорте показатели выживаемости так же, как и в нерандомизированной, были статистически значимо выше в группе противовирусной терапии. 2-хлетние RFS и OS составили соответственно 55,6% против 19,5% (p<0,001) и 93,8% против 62,2% (p<0,001). Показатели 4-летней RFS и OS составили 37,3% против 12,1% (p<0,001) и 86,4% против 47,4% (p<0,001). Мультивариантный анализ показал преимущество противовирусной терапии в виде снижения риска рецидива ГЦР (ОР=0,48, p<0,001) и сниже-

ния риска смерти от ГЦР (ОР=0,26, p<0,001).

Дополнительно исследователи показали, что на фоне лечения аналогами нуклеотидов/нуклеозидов функция печени через 6 мес. после гепатэктомии восстановилась у 51,9% пациентов, тогда как в группе контроля – только у 18,3% (p<0,001). Пациенты с восстановившейся функцией печени имели лучшие показатели 2-летней RFS (54,4% против 28,3%, p<0,003).

В заключении авторы иссле-

дования приходят к выводу, что противовирусная терапия аналогами нуклеотидов/нуклеозидов при ГЦР, связанном с ВГВ, способствует восстановлению функции печени и приводит к увеличению доли выживших пациентов.

Источник: Yin J, Li N, Han Y, et al. Effect of Antiviral Treatment With Nucleotide/Nucleoside Analogs on Postoperative Prognosis of Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma: A Two-Stage Longitudinal Clinical Study. J Clin Oncol. 2013 Sep 3.

Газета Общества онкологов-химиотерапевтов

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

Издается 2 раза в месяц. Выпуск 10.2013 – тираж 3000 экз. Заказ 500.

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов необходимо получить разрешение редакции.