ОДОБРЕНО FDA

C. 2

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ

C. 3

ДОСТУПНОСТЬ ИННОВАЦИЙ

C. 7

ТЕРАПИЯ РМЖ С МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ

C. 7

НОВОСТИ ОНКОЛОГИИ

C. 9



RUSSCO

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Официальная газета общества | Выпуск 10-11 • 2015

В РОССИЙСКОМ ОНКОЛОГИЧЕСКОМ КОНГРЕССЕ ПРИНИМАЮТ УЧАСТИЕ 3500 СПЕЦИАЛИСТОВ РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО



Российский онкологический конгресс является крупнейшим ежегодным мероприятием в онкологии не только в России, но и в странах СНГ и Восточной Европы. Число участников в разные годы составляло от 1000 до 4300 человек. В этом году предварительную электронную регистрацию прошли 2.550 специалистов из разных городов и стран. Регулярная регистрация на месте составляет 1000 человек. Таким образом, в конгрессе 2015 года принимают участие более 3,5 тыс. участников.

XIX Российский онкологический конгресс проходит 17-19 ноября 2015 года в Москве. В связи с увеличением количества участников, числа сессий и симпозиумов, а также площади выставки Оргкомитет принял решение о проведении конгресса в международном выставочном центре Крокус Экспо.

Программа конгресса включает 94 заседания (сессии, лекции,

симпозиумы, мастер-классы, мероприятия профессиональных обществ), что на 8% больше по сравнению с предыдущем годом. В них принимают участие более 500 лекторов из различных городов и стран.

Еще 173 доклада включены в программу по присланным тезисам работ отечественных исследований. В этом году исследователи подали рекордное количество тезисов - 447, что определенно свидетельствует о повышении научной активности ученых. 90% всех тезисов были представлены российскими учеными, 10% - из стран СНГ и Дальнего зарубежья. Около половины работ посвящены исследованиям в хирургической онкологии и лучевой терапии. 50% тезисов содержат результаты исследований эффективности лекарственной терапии и трансляционных исследований. Существенно возросло число регистрационных исследований российских фармацевтических

компаний, а также работ, выполненных в рамках инициированных исследователем протоколов, зарубежных компаний.

Большое внимание на конгрессе уделяется новым направлениям в онкологии. Вопросы иммуноонкологии рассматриваются на совместных сессиях RUSSCO-Сколково и RUSSCO-ESO, несколько сессий и лекций посвящены молекулярной онкологии и новым мишеням терапии.

Традиционно, открывает конгресс Главный онколог РФ, директор Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, академик М.И. Давыдов. Профессор М.Б. Бычков сделает лекцию памяти Н.Н. Блохина. Завершает церемонию открытия представление трех лучших докладов по результатам отечественных исследований.

В ноябре следующего года состоится юбилейный XX Российский онкологический конгресс.

РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ EPICLIN-LUNG: КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Рак легкого - основная причина онкологической смертности в Российской Федерации. Задачей проспективного неинтервенционного наблюдательного исследования EPICLIN-Lung было охарактеризовать пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), оценить частоту мутаций EGFR, а также проводимую терацию

838 больных с подтвержденным НМРЛ были включены в 33 центрах и наблюдались в течение года. Большинство пациентов были мужчинами (78,4%), европеоидной расы (98%), курильщиками (только 26,5% никогда не курили), имели распространенный НМРЛ (23,7% - IIIA стадия, 14,1% - IIIB стадия, 25,4% - IV стадия). Средний возраст составил 58,7 лет. Плоскоклеточный рак являлся доминирующим гистологическим подтипом (54,3%). Аденокарцинома выявлена у 31% больных.

Частота мутации EGFR в общей популяции составила 10,1%. Выявление мутации EGFR было связано с полом (женщины), возрастом, статусом курения (отсутствие курения в анамнезе), гистологическим типом (аденокарциномой).

Первая и вторая линии терапии были проведены у 370 и 96 пациентов соответственно. Медиана выживаемости без прогрессирования в первой линии терапии составила 35 недель. У пациентов, получивших вторую линию терапии, медиана выживаемости без прогрессирования была практически в 2 раза меньше - 19,4 нед.

«Это исследование способствует лучшему пониманию прогностических и предиктивных факторов НМРЛ в Российской Федерации, что позволит оптимально подобрать лечение в клинической практике в будущем. Частота EGFR мутаций в клетках НМРЛ сопоставима с результатами других исследований», - заключают авторы.

Результаты крупного популяционного исследования RUSSCO, включившего более 10.000 пациентов, будут опубликованы в ближайшее время.

Источник: Tjulandin S, Imyanitov E, Moiseyenko V, Ponomarenko D, Gurina L, Koroleva I, Karaseva V. Curr Med Res Opin. 2015 Jun;31(6):1117-27.

ОДОБРЕНО FDA



FDA одобрило талимоген лагерпарепвек первый препарат онколитической вирусной терапии для лечения меланомы

Имлигик (Imlygic), также известный как (talimogene laherparepvec или T-VEC) - препарат компании Amgen, представляет собой генетически модифицированный вирус простого герпеса І типа.

Препарат разработан для местного лечения нерезектабельной рецидивирующей меланомы с поражениями кожи, подкожной клетчатки и лимфатических узлов у пациентов после первичного хирургического вмешательства.

Метод действия препарата, названный вирусной иммунотерапией, работает по типу "двойной атаки". Модифицированный вирус герпеса способен реплицироваться только на опухолевых клетках, причем накопление вирусных частиц сопровождается разрывом опухолевой клетки. Вторая особенность терапии стимуляция иммунной системы пациента, которая начинает атаковать опухолевые клетки.

Ипилимумаб (Ipilimumab), так-

же известный как Ервой (Yervoy)

меланомы.

FDA одобрило ипилимумаб

Одобрение FDA основано на результатах рандомизированного исследования ОРТіМ. 436 больных нерезектабельной меланомой IIIB, IIIC или IV стадии были рандомизированы в соотношение 2:1 в группу T-VEC (295 пациентов) и группу гранулоцитарномакрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) (141 пациент). T-VEC вводилась внутриочагово (первая инъекция в дозе ≤ 4 мл х106 бое/мл, вторая - через 3 недели в дозе ≤ 4 мл х108 бое/мл, с последующими инъекциями дозы второй недели каждые 2 недели). ГМ-КСФ вводился подкожно в дозе 125 мкг/ м2 ежедневно в течение 14 дней, с последующими введениями в той же дозе каждые 28 дней. Лечение продолжалось не менее 6 месяцев. Главным критерием эффективности была частота устойчивого ответа, определяемого как процент больных с полным или ча-

стичным ответом на протяжении 6 месяцев. В группе исследовательского препарата она оказалась выше (16,3%; 95% ДИ: 12% - 21%) по сравнению с группой, получавшей ГМ-КСФ (2,1%; 95% ДИ: 0 - 5%), р < 0,001. Общий ответ в группе больных, получавших T-VEC, составил 26% (95% ДИ: 21% - 32%), из которых 11% - полные ответы. Общий ответ, в группе больных, получавших ГМ-КСФ, был 6% (95% ДИ: 2% - 10%), из которых 1% - полный ответ.

Медиана общей выживаемости составила 23,3 месяца в группе больных, получавших T-VEC, и 18,9 месяцев в контрольной группе (отношение рисков 0,79; р =

Серьезные побочные явления (3-4 степени) встречались крайне редко -не более 3% больных в каждой изучаемой группе.

Источник: веб-сайт FDA

для лечения меланомы III стадии ювантной целью у больных с III

стадией меланомы.

- - препарат компании Bristol-Одобрение нового показания Myers Squibb, представляет со-Ипилимумаба основано на ребой рекомбинантное человечезультатах рандомизированного ское моноклональное антитело, двойного слепого исследования блокирующее антиген CTLA-4, EORTC 18071, в котором принял находящийся на поверхности участие 951 пациент с меланомой Т-лимфоцитов. Блокируя аккожи III стадии после хирургичетивность CTLA-4, Ипилимумаб ского удаления метастазов в реувеличивает интенсивность имгионарные лимфатические узлы. мунного ответа против клеток Эффективность и переносимость Ипилимумаба сравнивались с Ранее, в марте 2011 г, Управлениплацебо. У пациентов, получавем по контролю над качеством ших Ипилимумаб, рецидив забопищевых продуктов и лекарлевания встречался на 25% реже, ственных средств США (FDA) чем в группе плацебо (отношение препарат был одобрен для лечерисков, 0,75; 95% доверительный ния больных неоперабельной меинтервал, 0,64-0,90; p = 0,0013). Медиана времени до прогресси-28 октября 2015 г. FDA расширило рования также была выше в группоказание к применению Ипилипе больных, получавших Ипилимумаба, включив в него новое на26 месяцев лечения Ипилимумабом рецидив заболевания возник у 49% пациентов, тогда как спустя всего лишь 17 месяцев лечения в группе плацебо, рецидив возник у 62% пациентов. Данные по общей выживаемости еще не пред-

Так как действие препарата связано с активизацией иммунной системы организма, возможно возникновение серьезных побочных эффектов.

Источник:

1. Website FDA.

2. Eggermont A.M., Chiarion-Sileni V, Grob J-J, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncology. 2015; March 31; published online

FDA одобрило применение комбинации ниволумаба и ипилимумаба у больных меланомой

мумаб (26,1 мес. по сравнению с

17,1 мес., соответственно). После

30 сентября 2015 года Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) завершило ускоренную процедуру одобрения использования комбинации ниволумаба и ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой с диким типом BRAF

значение - использование с апъ-

Решение FDA было основано на результатах клинического исследования 2 фазы, в котором комбинация ниволумаба, анти-PD-1 антитела, и ипилимумамаба, анти-CTLA-4 антитела, показала достоверные преимущества по сравнению с монотерапией ипилимумабом по частоте ответов (60% и 11%, Р<0,001) и выживаемости без прогрессирования (медиана 8,9 мес. и 4,7 мес., HR=0,4, P<0,002).

FDA рекомендует использовать следующий режим:

ниволумаб 1 мг/кг, внутривенно капельно в течение 60 минут в первый день, ипилимумаб 3 мг/кг, внутривенно капельно в первый день затем каждые 3 недели (всего 4 дозы). Поддерживающая терапия ниволумабом в дозе 3 мг/кг проводится каждые 2 недели до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

Источник: веб-сайт FDA

FDA одобрило ниволумаб для лечения неплоскоклеточного НМРЛ

9 октября 2015 года Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило моноклональное антитело ниволумаб, относящееся к чекпоинт-ингибиторам PD-1, для лечения пациентов с распространенным неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и прогрессированием на предшествующей платиносодержащей химиотерапии.

Основанием для одобрения стали результаты рандомизированного исследования 3 фазы CheckMate 057, в котором изучалась эффективность ниволумаба у больных неплоскоклеточным НМРЛ с прогрессированием в первой линии на стандартной платиносодержащей химиотерапии по сравнению с допетакселом.

Также ниволумаб показал эффективность у больных распространенным плоскоклеточным НМРЛ с прогрессированием на стандартной химиотерапии и был одобрен FDA в этом году.

Источник: вебсайт FDA

FDA одобрило пембролизумаб для лечения пациентов с НМРЛ и экспрессией PD-L1

2 октября 2015 года Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) ускоренно одобрило пембролизумаб - моноклональное антитело, блокирующее PD-1, для лечения больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с экспрессией лиганда PD-L1, которые ранее получали платиносодержащую химиотера-

Одобрение было основано на результатах международного многоцентрового исследования Trial Р001, в которое был включен 61 пациент с НМРЛ и экспрессией PD-L1 на более чем 50% клетках опухоли. Ранее больные получали стандартную химиотерапию.

Частота объективных ответов составила 41% (95 ДИ 28,6-54,3). Убедительным доводом эффек-

тивности препарата для FDA стала плительность ответов на лечение пембролизумабом: медиана длительности ответа не была достигнута. 84% пациентов остаются без признаков прогрессирования болезни.

Если у пациентов имеются мутации в гене EGFR или перестройки ALK, то предпочтение должно отдаваться ингибиторам EGFR или ALK,- считают эксперты FDA.

В настоящее время проводится крупное рандомизированное исследование Trial P010, в котором будут получены окончательные результаты эффективности препарата в этой группе пациентов.

Пембролизумаб одобрен в дозе 2 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели.

Источник: веб-сайт FDA

FDA одобрило трабектедин для лечения липосаркомы и леиомиосаркомы

Трабектедин представляет собой тристетрагидроизохинолиновый алкалоид природного (морского) происхождения, впервые выделенный из карибского оболочника Ecteinascidia turbinata. Препарат обладает сложным механизмом действия, направленным на транскрипцию. Он подавляет транскрипцию генов и взаимодействует с системой репарации нуклеотидов, связанной с транскрипцией.

23 октября 2015 года Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило трабектедин для лечения больных метастатическими липосаркомой

и лейомиосаркомой, которые ранее получали химиотерапию с включением антрациклинов.

Основанием для одобрения препарата стали результаты рандомизированного исследования 3 фазы. 518 пациентов с метастатическими или распространенными липосаркомой и лейомиосаркомой были распределены в группу трабектедина (N=345) или дакарбазина (N=173). В группе трабектедина исследователи отметили достоверное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования на 4,2

Источник: веб-сайт FDA

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ



Давыдов Михаил Иванович



Снеговой Антон Владимирович

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

Поиск путей улучшения результатов лечения онкологических больных остаётся трудной и до конца нерешённой задачей онкологии. В последние годы увеличилась эффективность лечения пациентов со злокачественными новообразованиями. Результатом этого стало значимое улучшение общей выживаемости, реализуемое за счет применения новых методик и своевременного проведения адекватных программ поддерживающей терапии.

Наиболее часто при проведении химиотерапии наблюдается миелотоксичность, приводящая к развитию инфекционных осложнений и летальным исходам. На протяжении многих лет онкологи пытались разработать надежные и эффективные методы профилактики и лечения этого нежелательного явления. Наибольший опыт в этом направлении принадлежит профессору Jean Klastersky из института Jules Bordet. В середине 80-х годов на конференции, посвященной проблеме миелотоксичности и инфекционным осложнениям, Jean Klastersky представил доклад на тему: «Как управлять и эффективно лечить инфекции у онкологических больных». Его выступление вызвало бурное обсуждение. В прениях участвовали директор университета Maryland Cancer Center в Балтиморе Dr. Stephen Schimpff, профессор Hans-Jorg Senn и медсестра Agnes Glaus из центра Tumor Detection and Prevention Centre St. Gallen. В результате дискуссии появился новый термин "care", который должен был отличаться от понятия «лечение». В это же время в Америке, химиотерапевт Richard Gralla из Memorial Sloan Kettering сделал доклад о том, что многие пациенты отказываются от лечения цисплатином из-за выраженной тошноты, рвоты и слабости, несмотря на высокую эффективность терапии. Таким образом, онкологи разных стран объединились в понимании значимости переносимости лекарственного противоопухолевого лечения.

В феврале 1987 года профессор Hans-Jorg Senn и медсестра Agnes Glaus, организовали первую международную конференцию по поддерживающей терапии в Санкт-Галлене, в которой участвовало более 700 онкологов из 29 стран. Конференция носила мультидисциплинарный характер и вызвала критику со стороны онкологов, которые считали этот инновационный подход неправильным. По итогам этой конференции было принято много важных решений, одним из которых стало внедрение термина «поддерживающая терапия», предложенным профессором Hans-Jorg Senn. Участники единогласно высказались, что поддерживающая терапия должна быть пациент-ориентированной. В ноябре 1987 в Балтиморе профессор Jean Klastersky и Dr. Stephen Schimpff также провели конференцию по поддерживающей терапии, которая была посвящена контролю инфекционных осложнений и профилактике тошноты и рвоты. Эти проблемы обсуждались и на следующей конференции в Брюсселе. Значимость проблемы объединила усилия двух профессоров Hans-Jorg Senn и Jean Klastersky, которые организовали и провели вторую международную конференцию по поддерживающей терапии в 1990 году в Санкт-Галлене. Важным моментом мероприятия стало создание международной ассоциации по поддерживающей терапии в онкологии «MASCC» и журнала «Journal of Supportive Care in Cancer».

В работе ассоциации использовали опыт не только онкологов, но и специалистов, работающих практически во всех областях медицины. В 2008 году MASCC публикует официальный термин «supportive care» или "поддерживающая терапия".

Поддерживающая терапия - это профилактика и лечение нежелательных явлений, возникающих в результате злокачественного заболевания или при проведении противоопухолевого лечения. Коррекция нежелательных явлений включает в себя восстановление физических и психологических функций на протяжении всего противоопухолевого лечения, а также в период реабилитации. Интенсивная реабилита ция, профилактика рецидива заболевания, увеличение выживаемости и помощь пациентам в терминальной фазе – основные задачи проведения поддерживающей терапии (рис.1) [1].

Применение термина «поддерживающая терапия» для всех пациентов, получающих противоопухолевое лечение, не вызывало сомнения, за исключением группы пациентов, получающих химиотерапию по поводу метастатического заболевания с паллиативной целью. Когда речь идет о таких пациентах, трудно определить ту грань, которая разделяет понятие «поддерживающая терапия» и «паллиативная помощь». Для разрешения споров между специалистами по поддерживающей терапии и паллиативной медицине, экспертами MASCC было принято решение, разграничить эти виды помощи фактом проведения лечения с целью достижения непосредственного противоопухолевого

- поддерживающая терапия проводиться всем пациентам, получающим лечение с целью достижения непосредственного противоопухолевого эффекта
- паллиативная терапия является этапом оказания помощи онкологическим больным, когда проведение эффективной противоопухолевой терапии невозможно.

Однако с момента появления таргетной терапии эта граница разделения стерлась и многие некурабельные пациенты начали получать целенаправленное лечение, приводящее, с одной стороны, к длительной стабилизации заболевания, но, с другой стороны, и появлению новых видов токсичности. Эти пациенты стали нуждаться не в паллиативной помощи, а в поддерживающей терапии для коррекции токсичности.

В 2009 году в Екатеринбурге состоялся первый в России семинар по поддерживающей терапии, что послужило дальнейшему развитию этого направления в РФ. Российская система поддерживающей терапии создана на основе принципов, разработанных МАЅСС и опубликованных в 2008 году (рис.2). Разделение поддерживающей терапии и паллиативной помощи в

Таблица 1 Отличие поддерживающей терапии и паллиативной помощи

Поддерживающая терапия	Паллиативная помощь
Цель:	Цель:
Повышение эффективности лечения и увеличение выживаемости за счет:	Коррекция симптомов вызванных заболеванием при исчерпанности возможности лечения
Профилактики развития нежелательных явлений	Оценка и лечение болевого синдрома
Лечения нежелательных явлений	Оценка и лечение физиологических нарушений
Реабилитации	Психосоциальная и духовная поддержка
Результат:	Результат:
Улучшение качества и количества предстоящей жизни	Улучшение качества оставшейся жизни



Рис.1. Система поддерживающей терапии MASCC (международной ассоциации по поддерживающей терапии в онкологии) [1]



Рис.2. Система поддерживающей терапии в РФ

российской онкологии является важным моментом в понимании специфики оказания медицинской помощи. Между двумя методиками были сформулированы основные отличия (таблица 1).

Таким образом, в течение последних лет, в мире и в нашей стране были сформулированы основные направления поддерживающей терапии, которые обеспечивают не менее половины успеха в лечении онкологических больных. Преимущество назначения поддерживающей терапии и влияние ее на эффективность лечения было продемонстрировано в исследовании, проведенном W.Scheithauer et al., в 1993 году. 40 больных метастатическим колоректальным раком, включенных в исследование, получали либо только поддерживающую терапию, либо химиотерапию с поддерживающей терапией. При этом, оценивалось не только качество жизни, но и выживаемость. Результаты этого первого исследования по оценке значимости поддерживающей терапии показали, что выживаемость пациентов, которым проводили поддерживающее лечение с химиотерапией, была достоверно лучше и составила 11 мес. по сравнению с 5 мес. (р=0.006) в группе сравнения [2]. Авторы исследования сделали вывод о том, что проведение поддерживающей терапии на фоне химиотерапии позволяет сохранить запланированный объем химиотерапии и добиться увеличения показателя выживаемости

(рис.3).

В другом ретроспективном анализе 4-х крупных исследований, проведенном G. Bonadonna и соавт. (изучалось применение режима СМГ в качестве адъювантной химиотерапии при РМЖ), показано, что выживаемость пациентов зависит от сохранения запланированной дозы цитостатиков. Общая выживаемость пациентов, получивших 85% от запланированной дозы, составила 40% (95% ДИ: 26%, 55%) и 21% (95% ДИ: 14%, 26%) в случае, когда доза была < 85%. У пациентов, которые получили дозу <65% от запланированной, безрецидивная и общая выживаемость не отличалась от таковой нелеченых больных (рис.4) [3].

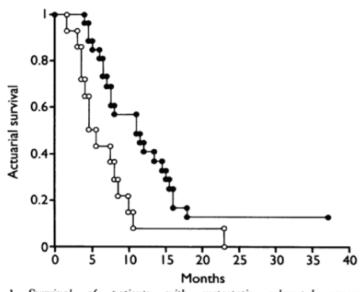
В исследовании Nitz U et al. пациенткам раком молочной железы с метастазами в региональные лимфатические узлы (n=1234) и получавших адьювантную химиотерапию, назначение дарбэпоэтина с целью коррекции анемии ассоцировалось с увеличением выживаемости (DA+) по сравнению с группой контроля (DA-) (95.4% vs 95.1%) рис. 5 [4].

Положительное влияние эритропоэтинов на выживаемость также было продемонстрировано в исследовании Delarue R., et al. 602 пациента с диффузной В-крупноклеточной лимфомой получали химиотерапию (R-CHOP14, R-CHOP21). При возникновении анемии коррекция проводилась либо дарбэпоэтином, либо любым другим доступным методом. Время без прогрессирования составило 66% в группе дарбэпоэтина и 58% в группе сравнения. Общая выживаемость HR 0.81; 95% ДИ: 0.60-1.09 [5].

Другим важным аспектом в системе поддерживающей терапии является реабилитация. Контроль массы тела у пациенток раком молочной железы - эффективный метод снижения смертности после проведенного противоопухолевого лечения. В исследовании Рап Н. et al., было показано, что при эстрогензависимом раке молочной железы смертность от этого заболевания на 34% выше у больных с ожирением по сравнению с пациентками без ожирения, рис.6

Одним из важных параметров в поддерживающей терапии является оценка качества жизни, котовозникшей токсичности. Поэтому проведение поддерживающей терапии с целью улучшения качества жизни может рассматриваться как критерий ее эффективности. В исследовании Clifford A.H. et al. (n=1792) у пациенток ранним раком молочной железы применение эритропоэтинов для коррекции анемии в период адьювантной химиотерапии ассоциировалось с улучшением качества жизни, рис.7 [7].

Необходимо отметить важную экономическую составляющую поддерживающей терапии. В исследовании М.Аарго et al. 2012 г., было показано, что приверженность к выполнению клинически одобренных рекомендаций по профилактике тошноты и рвоты



1—Survival of patients with metastatic colorectal cancer randomised to chemotherapy plus supportive care (●—●) and to supportive care alone (○—○)

Рис.3. Выживаемость пациентов мКРР на фоне химиотерапии ± поддерживающая терапия

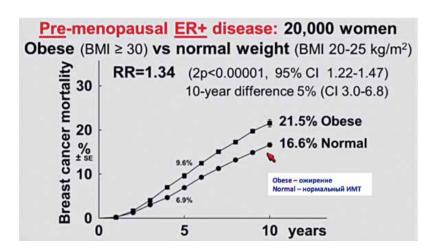


Рис. 6. Влияние ожирения на смертность от рака молочной железы

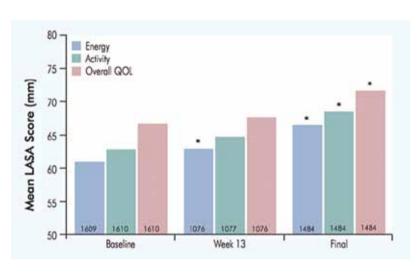


Рис. 7. Улучшение качества жизни на фоне терапии эритропоэтинами

на фоне химиотерапии, способствовало не только повышению эффективности антиэметической терапии, но и снижению стоимости лечения. Пациенты меньше обращались за дополнительной помощью, что уменьшило показатель частоты визитов к врачу и госпитализаций [8]. подробно обсуждали в процессе мероприятий. Результаты тестирования показали недостаточную

В настоящее время в России поддерживающая терапия - важное направление в онкологии, развивающееся активно. С этой целью проводятся обучающие и научные мероприятия, а также создаются практические рекомендации. Наиболее перспективным оказался межрегиональный проект RUSSCO «Школы по поддерживающей терапии» для российских врачей. В плане обучения экспертами были представлены основные принципы проведения осложнений и новые достижения в этой области. Также проводился тестовый контроль по практическим рекомендациям, которые подробно обсуждали в процессе мероприятий. Результаты тестирования показали недостаточную информированность практикующих онкологов в вопросах поддерживающей терапии, что еще раз определило значимость дальнейшего обучения. С этой целью Российским обществом клинической онкологии были созданы российские практические рекомендации по поддерживающей терапии в онкологии. В 2013 году было опубликовано 13 разделов рекомендаций, в 2015 году - 19 разделов.

Российская система поддерживающей терапии наряду с общими

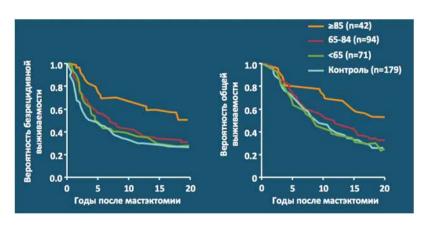


Рис. 4. Общая выживаемость пациентов в зависимости от запланированной дозы

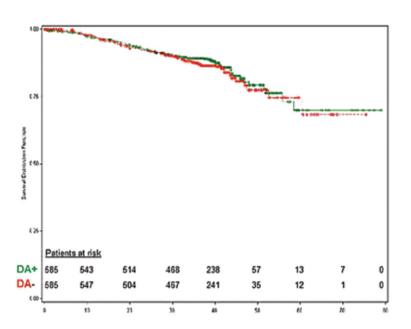


Рис. 5. 3-х летняя общая выживаемость

международными тенденциями имеет ряд уникальных проектов, не имеющих аналогов в мире. Экспертами группы был разработан проект по персонализации методов коррекции анемии, нейтропении и остеомодифицирующих агентов. Впервые в мире были созданы электронные калькуляторы, позволяющие онкологу быстро принять решение при выборе наиболее подходящей поддерживаю-

щей терапии у таких пациентов. Важным этапом в развитии поддерживающей терапии в России стало проведение ежегодных конференций по данной тематике. Первое такое научное мероприятие состоялось в мае 2015 года при поддержке международной ассоциации MASCC. В работе конференции приняло участие более 250 онкологов. Мультидисциплинарность конференции объединила не только онкологов, но и врачей смежных специальностей (терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов, гепатологов, анестезиологов и реаниматологов). На лись вопросы паллиативной помощи онкологическим больным. Результатом данного мероприятия стало принятие важного решения о необходимости развития этого направления в России и дальнейшего сотрудничества с международной ассоциацией MASCC. Большим событием 2015 года стало включение России в европейскую группу MASCC, а также в состав рабочей группы по поддерживающей терапии и паллиативной помощи общества химиотерапевтов (ESMO).

Литература

1. Herrstedt J. Supportive care and palliative care – cooperation or competition. Presentation at MASCC

conference 2011

2. Scheithauer W, Rosen, H Kornek G-V, Sebesta C, Depisch D. Randomized comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer, BMJ. 1993 Mar 20;306(6880):752-5.

3. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al: Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: The results of 20 years of follow-up. N Engl J Med 332:901-906, 1995

4. Nitz U., Gluz O., Oberhoff C., et al: PD07-06: Adjuvant Chemotherapy with or without Darbepoetin alpha in Node-Positive Breast Cancer: Survival and Quality of Life Analysis from the Prospective Randomized WSG ARA Plus Trial. doi: 10.1158/0008-5472. SABCS11-PD07-06

5. Delarue R., Survival impact of prophylactic administration of darbepoetin alfa in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy: the LNH03-6B study

6. Pan H, Gray RG, on behalf of the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effect of obesity in premenopausal ER+ early breast cancer: EBCTCG data on 80,000 patients in 70 trials. ASCO Annual Meeting. Abstract 503. Presented May 31, 2014

7. Clifford A. Hudis, Charles L. Vogel, Julie R. Gralow, Denise Williams Weekly Epoetin Alfa During Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Effect on Hemoglobin Levels and Quality of Life. Clinical Breast Cancer, Vol. 6, No. 2, 132-142, 2005

8. M. Aapro, A. Molassiotis, M. Dicato et al.: The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapyinduced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER). Annals of Oncology doi:10.1093/annonc/mds021

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ

(по материалам сессии Европейского онкологического конгресса 2015)

Метастатическое поражение головного мозга – частое проявление при опухолях различной локализации. В наибольшей степени это относится к раку легкого, раку молочной железы и меланоме. До недавнего времени системная терапия метастазов в головном мозге имела ограниченное применение, но появление таргетных препаратов позволило не только лучше понять специфические молекулярные мишени и биологические особенности метастазов, но и породило надежду на улучшение результатов их лечения.

Возможности современной терапии метастазов в головном мозге, также как и текущие клинические исследования, посвященные данной проблеме, широко обсуждались на одной из сессий прошедшего недавно в Вене Европейского онкологического конгресса (ЕСС 2015). Большинство лидеров выступило с ярой критикой недостатка проведения клинических исследований по данной теме и обращало внимание участников конгресса на то, что до недавнего времени пациенты, имеющие метастазы в головной мозг, исключались из любых исследований. Учитывая остроту данной проблемы в современной онкологии, назрела явная необходимость увеличения числа проведения подобных исследований.

В частности, у больных раком молочной железы метастазы в головной мозг развиваются в 10-30% случаев. Со слов Matthias Preusser, MD, профессора медицинского университета Вены, «системная терапия может быть терапевтической опцией для ряда больных раком молочной железы с метастазами в головной мозг». «Длительная блокада рецепторов эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2) рекомендована больным раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2, имеющим метастазы в головной мозг, и такие препараты как трастузумаб, лапатиниб, пертузумаб и адо-трастузумаб эмтанзин (TDM-1) могут быть эффективными» [1].

HER2- препараты. Учитывая то, что трастузумаб представляет собой довольно крупную молекулу, которая не может легко проникнуть через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), возможность пенетрации препарата значительно упрощается при метастатическом повреждении мозговых оболочек. Ряд исследований свидетельствуют, что именно в последнем случае трастузумаб может проникнуть через ГЭБ и воздействовать на метастазы в головном мозге, но, к сожалению, число проспективных клинических исследований, доказывающих это, еще крайне мало [2, 3]. В ряде исследований показана эффективность лапатиниба в отношении метастазов рака молочной железы в головной мозг, хотя данные о концентрации препарата, достигающей метастазов, крайне рознятся [4]. В проспективном клиническом исследовании LANDSCAPE частота ответа пациентов с предлеченными или нелеченными метастазами рака молочной железы в головной мозг составила 65,9% [5]. Тем не менее, на данный момент не существует исследования, которое позволило бы сравнить полученные результаты. «Таким образом, сейчас мы так до конца и не можем ответить на вопрос, должны ли мы использовать трастузумаб или лапатиниб у больных раком молочной железы, имеющих метастазы в головной мозг», - говорит профессор Preusser.

Есть данные, свидетельствующие об активности в отношении метастазов в головной мозг новых блокаторов HER2. Профессор Preusser со своими коллегами недавно доложили о результатах небольшого исследования с препаратом TDM-1 у больных раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2, имеющих метастазы в головной мозг [6]. Результаты исследования вновь оживили дискуссию о выборе препарата,

целенаправленно действующего на метастазы: у 30% больных достигнуто уменьшение объема метастазов, у 50% было значительное улучшение со стороны неврологической симптоматики; медиана времени без прогрессирования составила 5 месяцев; препарат удовлетворительно переносился. Тем не менее, он предостерег: «Несмотря на явный клинический интерес к препарату, применение его у пациентов данной группы должно сопровождаться повышенными мерами безопасности в связи с невозможностью предусмотреть развитие того или иного вида токсичности». Так, например, в одном из исследований с использованием TDM-1 и стереотаксической хирургии, у ряда пациентов развился клинически выраженный отек головного мозга [7]. Он также подчеркнул, что «в избранной когорте пациентов для уменьшения отека головного мозга эффективным препаратом может являться бевацизумаб», который продемонстрировал свою эффективность в одном из исследований [8].

Перспективные новые препараты. Среди препаратов, которые в настоящее время активно изучаются при метастазах рака молочной железы в головной мозг, выделяют ингибиторы циклин-зависимых киназ (CDK4/6), которые избирательно подавляют циклин-зависимые киназы CDK4 и CDK6 и клеточную прогрессию от фазы роста G1 до фаз, связанных с репликацией ДНК (S), что приводит к восстановлению контроля клеточного цикла и блокаде пролиферации опухолевых клеток. Проникновение в головной мозг с последующим воздействием на метастазы продемонстрировал у отдельных пациентов препарат абемациклиб. В настоящий момент проводится исследование 2 фазы по изучению эффективности данного препарата у больных раком молочной железы с метастазами

в головной мозг с положительным гормональным статусом [9]. Есть предварительные данные об эффективности ONT-380, низкомолекулярного селективного ингибитора HER2 с минимальными EGFR-подобными побочными эффектами. Пероральный прием этого препарата в дозе 300 мг 2 раза в день эффективен у предлеченных больных раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2, имеющих метастазы в головной мозг, и предварительно получивших трастузумаб, пертузумаб или TDM-1 [10]. Со слов профессора Preusser, мы не должны также забывать о химиоте-

должны также забывать о химиотерапевтических препаратах, которые могут проявлять эффективность в отдельных группах пациентов. В связи с этим, липосомальные цитотоксические препараты, которые обладают большей вероятностью проникновения в головной мозг, могут представлять определенный интерес. Так, например, препарат 2В3-101 (глутатион пегилированный липосомальный доксорубицин) активно изучается для лечения как больных раком молочной железы с множественным поражением головного мозга, так и больных глиомой [11].

Литература:

- 1. Materials from ECC 2015.
- 2. Stemmler HJ, Schmitt M, Willems A, et al. Ratio of trastuzumab levels in serum and cerebrospinal fluid is altered in HER2-positive breast cancer patients with brain metastases and impairment of blood-brain barrier. Anticancer drugs. 2007; 18:23-28. Abstract.
- 3. Tamura K, Kurihara H, Yonemori K, et al. 64Cu-DOTA-trastuzumab PET imaging in patients with HER2-positive breast cancer. J Nucl Med. 2013; 54:1869-1875. Abstract.
- 4. Morikawa A, Peereboom DM, Thorsheim HR, et al. Capecitabine and lapatinib uptake in surgically resected brain metastases from metastatic breast cancer patients: a prospective study. Neuro Oncol. 2015; 17:289-295.

Abstract

- 5. Bachelot T, Romieu G, Campone M, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. Lancet Oncol. 2013; 14:64-71. Abstract.
- 6. Bartsch R, Berghoff AS, Vogl U, et al. Activity of T-DM1 in Her2-positive breast cancer brain metastases. Clin Exp Metastasis. 2015; 32:729-737. Abstract.
- 7. Carlson JA, Nooruddin Z, Rusthoven C, et al. Trastuzumab emtansine and stereotactic radiosurgery: an unexpected increase in clinically significant brain edema. Neuro Oncol. 2014; 16:1006-1009. Abstract.
- 8. Berghoff AS, Sax C, Klein M, et al. Alleviation of brain edema and restoration of functional independence by bevacizumab in brain-metastatic breast cancer: a case report. Breast Care (Basel). 2014; 9:134-136.
- 9. ClinicalTrials.gov. A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants with Breast Cancer, Nonsmall Cell Lung Cancer, or Melanoma That Has Spread to the Brain. Updated October 6, 2015. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02308020. Accessed Ocober 22, 2015.
- 10. Hamilton EP, Yardley DA, Hortobagyi GN, et al. Phase 1b study of ONT-380, an oral HER2specific inhibitor, in combination with capecitabine (C) and trastuzumab (T) in third line + treatment of HER2+ metastatic breast cancer (MBC). Program and abstracts of the 2015 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; May 29 - June 2, 2015; Chicago, Illinois. Abstract 602. 11. ClinicalTrials.gov. An Open-label, Phase I/IIa, Dose Escalating Study of 2B3-101 in Patients With Solid Tumors and Brain Metastases or Recurrent Malignant Glioma. Updated January 21, 2015. https://clinicaltrials.gov/ct2/ show/NCT01386580. Accessed Ocober

ДОСТУПНОСТЬ ИННОВАЦИЙ— В ФОКУСЕ ОНКОЛОГОВ СТРАН БРИКС И ЕВРАЗИИ



20 октября завершил свою работу первый Онкологический Саммит стран БРИКС и Евразии. Основной темой мероприятия стал вопрос обеспечения доступности инновационных методов лечениядля пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями. Ведущие онкологи России, Бразилии, Казахстана и Украины сошлись во мнении, что финансирование здравоохранения - это не расходные обязательства государств, а инвестиции в будущее: каждый вложенный в лечение пациента доллар США может принести экономике дополнительно 3-4 доллара США. Саммит был организован Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO) при поддержке «АстраЗенека».

Онкологические заболевания сегодня являются ключевым вызовом глобальному здравоохранению. Ежегодно в мире выявляется порядка 14 млн новых случаев злокачественных новообразований, заболевания уносят жизни более 8,2

млн человек¹. По прогнозам специалистов, к 2030 году эта цифра может достичь 12 млн² жителей нашей планеты ввиду старения населения, роста негативного влияния экологического фактора, а также усилением поведенческих факторов риска.

В России же сегодня более 3 млн человек официально стоят на учете с диагнозом «рак», злокачественные новообразования занимают 2-е место в структуре смертности, ежегодно унося жизни порядка 300 тысяч человек³.

Сергей Алексевич Тюляндин, председатель Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), заместитель директора по научной работе НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина: «Несмотря на реализацию государственных программ, таких как ОНЛС и «7 нозологий», которые позволили пациентам получать современное лечение, есть барьеры, препятствующие повышению до-

ступности инноваций. В существующие стандарты не включено проведение молекулярно-генетических и иммуногистохимических тестов, результаты которых помогают подобрать наиболее эффективную терапию. Действующие тарифы ОМС различаются по своей стоимости в регионах и в большинстве случаев не позволяют проводить современное лекарственное лечение.

Скорость появления в России достижений мировой науки также не всегда велика. Уверен, что обсуждение этих проблемных моментов с нашими международными партнерами, поможет нам выработать наиболее верные решения, которые мы готовы будем обсуждать с государством».

Проблема распространенности

онкологических заболеваний и доступности лекарственной терапии для Бразилии не менее актуальна, чем для России, преимущественно для пациентов, получающих лечение в государственных учреждениях. Ежегодно в стране регистрируется более 500 тысяч новых случаев заболевания, преимущественно, это рак кожи.

Пауло Хофф (PauloM. Hoff), профессор медицинского факультета Университета Сан-Пауло, директор онкологического центра в госпитале Sírio Libanês (Бразилия):

«Мы вынуждены констатировать тот факт, что у нас также пока не выстроилась эффективная и доступная для всех система оказания медицинской помощи. Нам предстоит активный диалог с государством с цельюувеличения финансирования

диагностики и лечения онкологических заболеваний, содействия развитию локальных разработок и производств современных препаратов. Я также уверен, что совместно с коллегами из стран БРИКС мы сможем найти наиболее оптимальные путиповышения доступности инноваций для пациентов, которые могут быть применимы для каждого государства».

Сегодня до 40% научных разработок в области медицины связано с созданием принципиально новых терапевтических подходов, призванных изменить существующую парадигму лечения онкологических заболеваний. Специалисты уверены, что без обеспечения их доступности для пациентов, все усилия ученых будут напрасны. Вместе с тем, они сходятся во мнении, что финансирование здравоохранения – это инвестиции,

а не затраты.

Лариса Дмитриевна Попович, директор Института экономики здравоохранения НИУ «Высшая **Школа экономики»:** «Окупаемость инвестиций в лечение заболеваний настолько велика, что способна посоревноваться с любой производственной сферой. В различных западных странах показано, что, например, при раке молочной железы на доллар получается эффект не менее 3-4 долларов. Обеспечение доступности инноваций является крайне важным не только для конкретного пациента, врача, но и для экономики страны в целом. Нам нужно работать над упрощением процедуры регистрации инновационных молекул, менять принципы их включения в стандарты медицинской помощи, изыскивать возможности увеличения финансирования закупки таких препаратов». Участники мероприятия намерены продолжать диалог и обмен опытом с целью повышения эффективности онкологической помощи пациентам. Дата и место проведения следующего такого саммита онкологов стран БРИКС и Евразии будут объявлены дополнительно.

Литература

- 1 World Health Organization, http://who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/
- 2 International Agency for Research on Cancer (2008). World cancer report. International Agency for Research on Cancer (2008), Lyon
- 3 «Злокачественные новообразования в России в 2013», НИИ онкологии им. Герцена, подред. А. Карпина, В.Старинского и Г. Петровой

Европейский онкологический конгресс: Эффективность дабрафениба в комбинации с траметинибом в сравнении с вемурафенибом у больных диссеминированной меланомой. Результаты общей выживаемости в исследовании COMBI-v

В промежуточном анализе рандомизированного исследования 3 фазы СОМВІ-v комбинация дабрафениба и траметиниба продемонстрировала значимое снижение риска смерти на 31% по сравнению с монотерапией вемурафенибом (HR=0,69; p=0,005) у больных диссеминированной меланомой с мутацией BRAF V600E/K, не получавших ранее терапию (N Engl J Med 2015; 372: 30-9).

На конгрессе ECCO-ESMO были представлены обновленные результаты общей выживаемости

(OB), которая была главным критерием эффективности в этом исследовании.

Медиана ОВ составила 25,6 мес. в группе пациентов, получавших дабрафениб+траметиниб (N=352), и 18 мес. в группе пациентов, получавших вемурафениб (N=352). Различия были достоверными (HR=0,66 [95% ДИ 0,53-0,81; p<0,001]). Также исследователи отметили статистически значимое преимущество комбинации в выживаемости без прогрессирования (HR=0,61 [95% ДИ 0,51-0,73], p<0,001), ме-

диана которой была 12,6 мес. для дабрафениба+траметиниб и 7,3 мес. для вемурафениба. Более того, 2-летняя ОВ составила 51% в группе дабрафениба и траметиниба и 38% в группе вемурафениба. Авторы сделали вывод, что новый анализ подтвердил преимущества в ОВ комбинации дабрафениба и траметиниба в сравнении с монотерапией вемурафенибом у больных диссеминированной меланомой с мутацией ВRAF.

Источник: C. Robert et al. The European Cancer Congress, 2015

НОВЫЙ ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР AZD9291 ПОДТВЕРДИЛ СВОЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ИССЛЕДОВАНИИ 2 ФАЗЫ AURA2

AZD9291 - один из первых необратимых ингибиторов тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), обладающий селективным действием в отношении мутации Т790М в клетках рака легкого. Сегодня известно, что появление мутации Т790М приводит к развитию резистентности к ингибиторам тирозинкиназы EGFR первого поколения (гефитиниб, эрлотиниб) и ингибиторам второго поколения (афатиниб). Кроме того, появляются новые данные о лидирующей роли этой мутации вне зависимости от назначения препаратов первой линии и других мута-

В клиническом исследовании 1 фазы, результаты которого были представлены в виде устного доклада на конгрессе ASCO 2015 (Ramalingam et al. abstr 8000), 70% больных НМРЛ с различными му-

тациями, не получавших ранее лечение, ответили на терапию ингибитором AZD9291. При повышении дозы препарата с 80 мг до 160 мг частота объективных ответов возросла до 80%. Контроль над болезнью достигнут практически у всех пациентов (95%). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) не была достигнута на момент представления данных, при этом 6-месячная ВБП составила 87%.

Впечатляющие результаты, полученные в 1 фазе, были подтверждены в клиническом исследовании 2 фазы AURA2. В исследование включались пациенты (N=210) с положительным статусом мутации Т790М, которые ранее прогрессировали на стандартной терапии ингибиторами EGFR. Частота объективных ответов составила 71% (95% ДИ 64-77). Контроль над болезнью был достигнут у 91% больных. Ме-

диана продолжительности ответа составила 7,8 мес. (95% ДИ 7,1-NA) и медиана ВБП - 8,6 мес. (95% ДИ 8,3-9,7).

Авторы сделали вывод об эффективности нового ингибитора AZD9291. Рандомизированное исследование 3 фазы AURA3, в котором AZD9291 сравнивается с платиносодержащей химиотерапией у пациентов с мутацией Т790М, получавших ранее лечение, окончательно ответит на вопрос о преимуществах нового препарата. В исследование будет включено 410 больных.

Источники:

Ramalingam S, et al. World Conf on Lung Cancer 2015;

Yang J C-H, et al: World Conf on Lung Cancer 2015;

Mitsudomi T, et al: World Conf on Lung Cancer 2015.

НОВЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД КОМПАНИИ «АСТРАЗЕНЕКА» ОТКРЫЛСЯ В РОССИИ



Компания «АстраЗенека» объявила об открытии собственного локального производство в России на территории Калужской области. Общий объем инвестиций в создание предприятия составил более 224 млн. долларов США.

Коммерческий выпуск продукции начнется в 1-м квартале 2016 года, по полному циклу производство начнет работать в 2017 году. Его мощность составит порядка 40 млн. упаковок, или 850 млн. таблеток, в год. Завод будет выпускать около 30 инновационных препаратов «АстраЗенека». В их числе, препараты для лечения онкологических заболеваний, уже зарегистрированные в России, а также планируемые к регистрации в будущем.

Россия является одним из приоритетных рынков для деятельности «АстраЗенека». Компания стремится внести значительный вклад в формирование инновационной фармацевтической промышленности в стране, обеспечив таким образом доступность инновационных лекарственных препаратов для российских пациентов.

В церемонии открытия приняли участие Паскаль Сорио, главный исполнительный директор компании «АстраЗенека», Анатолий Артамонов, губернатор Калужской области, Сергей Цыб, заместитель Министра промышленности и торговли РФ, Игорь Каграманян, первый заместитель Министра здравоохранения РФ, а также Петер Эриксон, Чрезвычайный и Полно-

мочный Посол Швеции в РФ, и сэр Тим Барроу, Чрезвычайный и Полномочный Посол Великобритании в РФ.

Паскаль Сорио, главный исполнительный директор компании «АстраЗенека»: «Открытие нашего современного предприятия будет способствовать повышению доступности инновационных препаратов «АстраЗенека» для российских пациентов. Локализация производства подтверждает долгосрочную стратегию развития компании в России, наряду с ростом инвестиций в клинические исследования и научные проекты на этом важном для нас рынке».

Компания «АстраЗенека» приняла решение о реализации инвестиционного проекта по строительству производства в России одной из первых среди международных фармацевтических компаний. Проект строительства с нуля собственного фармацевтического производства «АстраЗенека» стартовал в 2011 году при поддержке администрации Калужской области и областного Агентства инновационного развития (АИРКО).

Российское предприятие «Астра-Зенека» отвечает всем международным стандартам, включая GMP, соответствует требованиям охраны труда, техники безопасности, охраны окружающей среды, а также правилам «бережливого производства» LEAN. Деятельность на производстве осуществляется с соблюдением этических норм и принципов.

АФАТИНИБ С СРАВНЕНИИ С ЭРЛОТИНИБОМ В КАЧЕСТВЕ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ ВТОРОЙ ЛИНИИ У БОЛЬНЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО



Тюляндин Сергей Алексеевич Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва В настоящее время для больных метастатическим плосколеточным раком легкого выбор лекарственной терапии очень ограничен. В качестве химиотерапии первой линии рекомендуется комбинация цисплатина и гемцитабина, а в случае прогрессии назначение доцетаксела или ингибиторов тирозинкиназы (TKI) первого поколения (гефитиниб или эрлотиниб). В этом случае эффективность доцетаксела и гефитинибабыла примерно одинакова (частота объективных эффектов 8% и 9% соответственно, медиана продолжительности жизни 8,0 мес и 7,6 мес.) при меньшей токсичности гефитиниба [1]. Эрлотиниб в сравнении с плацебо в качестве второй линии системной терапии индуцировал объективный противоопухолевый эффект у 9% больных при продолжительности медиане жизни 6,7 мес. [2].

Афатиниб –ТКІ второго поколения обладает необратимостью связывания с рецептором эпидермального фактора роста (EGFR), а также способностью связывания и с другими рецепторами этого семейства (HER2-4). Учитывая, что рецепторы семейства EGFR играют важную роль в патогенезе опухолевой прогрессии плоскоклеточного рака легкого представлялось целесообразным оценка эффективности и токсичности афатиниба в сравнении с ТКІ первого поколения эрлотинибом в качестве системной терапии второй линии у больных плоскоклеточным раком легкого при прогрессии после цисплатин-содержащей химиотерапии первой линии.

В исследование LUX-Lung 8 было включено 795 больных плоскоклеточным раком легкого IIIB-IV стадий с прогрессированием после цисплатин-содержащей химиотерапии первой линии [3]. Больные были рандомизированы в группу эрлотиниба в дозе 150 мг внутрь ежедневно или афатиниба 40 мг внутрь ежедневно, лечение продолжали до признаков прогрессирования или непереносимой токсичности. Основным критерием эффективности была медиана времени до прогрессирования, вторичными -медиана общей продолжительности жизни и токсичность.

При медиане наблюдения 18 мес. медиана времени до прогрессирования для афатиниба и эрлотиниба составила 2,4 мес. и 1,9 мес. соответственно (HR=0,82, р=0,04), а медиана общей продолжительности жизни 7,9 мес. и 6,8 мес. соответственно (HR=0,81, р=0,008). Показатель одногодичной выживаемости составил 36,4% для группы афатиниба и 28,2% для группы эрлотиниба. Объективные эффекты зарегистрированы у 6% больных в группе афатиниба у и 3 % в группе эрлотиниба, медиана их продолжительности была 7,3 мес. и 3,7 мес. соответственно.

Частота побочных эффектов 3-4 степени была одинаковой в двух группах и составила 44%. Частота развития диареи и стоматита 3 степени была выше в группе афатиниба, в то время как частота кожной токсичности 3 степени наблюдалась чаще в группе эрлотиниба. Анализ качества жизни продемонстрировал преимущество афатиниба в контроле кашля и увеличении продолжительности временного интервала до

момента ухудшения общего состояния.

Таким образом, афатиниб первый препарат, который в рандомизированного исследования продемонстрировал достоверное, хотя и умеренное, преимущество перед стандартной терапией второй линии плоскоклеточного рака легкого. Афатиниб увеличивает продолжительность времени до прогрессирование и общую продолжительность жизни при приемлемой токсичности в сравнении с эрлотинибом. Таким образом, при планировании у больного с метастатическим плоскоклеточным раком легкого системной терапии второй линии с использованием ТКІ следует отдавать предпочтение ТКІ второго поколения афатинибу.

Литература

1. Kim E.S., Hirsh V., Mok T. et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST):a randomised phase III trial. Lancet 2008; 372: 1809–18

2. Shepherd F.A., Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T. et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N. Engl. J. Med. 2005;353: 123-132

3. Soria J.-C., Felip E., Cobo M. et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial Lancet Oncol. 2015; 16: 897–907

РЕКОМЕНДАЦИИ ASTRO-ASCO ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У ОПЕРИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ

Американское общество радиологической онкологии (ASTRO) опубликовало рекомендации по проведению послеоперационной лучевой терапии у больных раком эндометрия. Учитывая необходимость мультидисциплинарного подхода при лечении данной категории больных, Американское общество клинической онкологии (ASCO) рецензировало данные рекомендации. В результате рецензии были сформулированы совместные положения по проведению послеоперационной лучевой терапии больных раком эндоме-

Рекомендации ASTRO ставили целью ответить на 5 вопросов:

- 1. Какие больные раком эндометрия не нуждаются в послеоперационной лучевой терапии после выполнения гистероэктомии?
- 2. Какие больные раком эндометрия должны получать послеоперационную брахитерапию?
- 3. Какие больные раком эндометрия должны получать послеоперационную дистанционную лучевую терапию?
- 4. Какие больные раком эндометрия должны получать адъювантную химиотерапию и как она должна сочетаться с лучевой терапией?

Рецензенты пришли к выводу, что рекомендации ASTRO демонстрируют высокое качество и основа-

ны на современной доказательной базе. ASCO согласилось с рекомендациями ASTRO, сделав ряд добавлений.

Какие больные раком эндометрия не нуждаются в послеоперационной лучевой терапии после выполнения гистероэктомии?

- Послеоперационная лучевая терапия не показана больным, если при выполнении гистерэктомии с или без лимфодиссекции в удаленном материале не обнаружена резидуальная опухоль, несмотря на позитивные результаты предоперационной биопсии независимо от степени злокачественности.
- Послеоперационная лучевая терапия после выполнения гистеэктомии с или без лимфодиссекции не показана больным с эндометриальным раком 1 и 2 степени злокачественности без инвазии или с инвазий менее 50% толщины миометрия.
- У больных раком эндометрия 3 степени злокачественности без признаков инвазии и метастазов в региональные лимфоузлы может быть рекомендована послеоперационная брахитерапия.
- Брахитерапия послеоперационно может быть рекомендована больным раком эндометрия 1-2 степени злокачественности с толщиной инвазии менее 50% миометрия при наличие других неблагоприятных факторов: возраст старше 60 лет и наличие лимфоваскулярной инва-

зии в опухоли.

Какие больные раком эндометрия должны получать послеоперационную брахитерапию?

- Брахитерапия эффективный метод профилактики влагалищных рецидивов показана больным после гистероэктомии с наличием опухоли 1-2 степени злокачественности и толщиной инвазии более 50% миометрия или опухолью 3 степени злокачественности с инвазией менее 50% толщины миометрия
- Брахитерапия имеет преимущества перед дистанционной лучевой терапией у больных с вышеуказанными факторами прогноза, особенно у больных с отсутствием метастатического поражения лимфоузлов при хирургическом стадировании.

Какие больные раком эндометрия должны получать послеоперационную дистанционную лучевую терапию?

- Послеопреционная дистанционная лучевая терапия показана больным раком эндометрия 3 степени злокачественности и толщиной инвазии более 50% толщины миометрия или вовлечением шейки матки при опухоли любой степени злокачественности.
- Послеоперационная лучевая терапия может быть рекомендова-

- на больным раком эндометрия 1-2 степени злокачественности с толщиной инвазии более 50% миометрия при наличие других неблагоприятных факторов: возраст старше 60 лет и наличие лимфоваскулярной инвазии в опухоли. Проведение брахитерапии у этой группы больных будет предпочтительнее при отсутствии метастазов в региональных лимфоузлах при хирургическом стадировании.
- Послеоперационная лучевая терапия может быть рекомендована отдельным больным раком эндометрия с наличием метастазов в региональных лимфоузлах или вовлечением опухолью серозы матки, яичников и овариальных труб, влагалища, мочевого пузыря или прямой кишки. Совместное проведение лучевой и лекарственной терапии приводит к улучшению отдаленных результатов по сравнению с лучевой терапией только.
- Нет никаких данных, что добавление брахитерапии после проведения дистанционной лучевой терапии улучшает результаты лечения.

Какие больные раком эндометрия должны получать адъювантную химиотерапию и как она должна сочетаться с лучевой терапией?

• Совместная лучевая терапия и химиотерапия показана больным с наличием метастазов в региональных лимфоузлах или вовлечением опухолью серозы матки, яичников

- и овариальных труб, влагалища, мочевого пузыря, или прямой кишки.
- Адъювантная химиотерапия может быть рекомендована только отдельным больным раком эндометрия с наличием метастазов в региональных лимфоузлах или вовлечением опухолью серозы матки, яичников и овариальных труб, влагалища, мочевого пузыря, или прямой кишки. Однако, совместное проведение лучевой и лекарственной терапии приводит к улучшению отдаленных результатов по сравнению с адъювантной химиотерапией только.
- В настоящее время отсутствуют убедительные свидетельства об оптимальном сочетании проведения химиотерапии и лучевой терапии после гистероэктомии. Возможно как проведение химиолучевой терапии с последующим продолжением химиотерапии, так и последовательное использование обеих методов лечения. Проводимые в настоящее время исследования должны определить оптимальное сочетание данных методов лечения.

Литература

Meyer L.A., Bohlke K., Powell M.A. et al. Postoperative radiation therapy for endometrial cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline. J Clin Oncol. 2015 Sep 10;33(26):2908-13.

ЗНАЧЕНИЕ УДАЛЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Сегодня мы представляем рак молочной железы как системное заболевания с момента его возникновения. Это означает, что при операбельном раке молочной железы у большинства больных имеются отдаленные микрометастазы и проведение локального лечения (операция, лучевая терапия) и системной адъювантной терапии приводит к излечению большинства из них. Предположение, что от применения комбинации оперативного удаления первичной опухоли и активной системной терапии могут выиграть и больные с впервые диагностируемым метастатическим раком молочной железы, становится актуальным. В литературе существуют на этот счет противоречивые сведения. В экспериментальных работах Фишер показал, что удаление первичной опухоли стимулирует рост отдаленных метастазов [1]. Вместе с тем, ретроспективно продемонстрировано улучшение отдаленных результатов у больных с метастатическим раком молочной железы, которым было выполнено удаление первичной опухоли [2]. Индийские врачи из Tata Memorial

Hospital опубликовали результаты рандомизированного исследования, в котором больные метастатическим раком молочной железы, достигшие полной или частичной регрессии на фоне первой линии химиотерапии, были рандомизированы в контрольную группу или группу, в которой производилось удаление первичной опухоли [3]. В качестве первой линии химиотерапии использовали комбинацию FAC или FEC (5-фторурацил 500 мг/ м2, циклофосфан 500 мг/м2, доксорубицин 50 мг/м2 или эпидоксорубицин 100 мг/м2 6 курсов каждые 3 недели), комбинацию ТАС (доцитаксел 75 мг/м2, доксорубицин 50 мг/м2 и циклофосфан 500 мг/м2 6 курсов каждые 3 недели) или комбинацию АСх4→паклитаксел 175 мг/м2х4 каждые 3 недели. Больным выполняли мастэктомию или радикальную резекцию с подмышечной лимфаденоэктомией. Лучевая терапия проводилась всем больным после выполнения органосохранной операции и после мастэктомии в случае Т3 или N+. Всем больным с наличием рецепторов стероидных гормонов в опухоли назначали гормонотерапию. Основным критерием эффективности была продолжительность жизни.

В исследование было включено 350 больных с медианой возраста 48 лет, наличием рецепторов стероидных гормонов у 60%, с позитивным HER2 у 30%. У 75% больных число метастазов превышало 3. Только метастатическое поражение скелета диагностировано у 29% больных, у 43% имелись только висцеральные метастазы и у 28% метастазы во внутренние органы и кости. Радикальная мастэктомия была выполнена у 125 (72%) больных, из них дополнительная лучевая терапия проведена 119 (69%). Всем больным после органосохранной операции проведено облучение молочной железы.

При медиане наблюдения 23 месяца не отмечено влияния хирургического удаления опухоли на общую выживаемость больных. Медиана продолжительности жизни в контрольной группе составила 20,5 мес. и 19,2 мес. в группе хирургического лечения. При подгрупповом анализе ни в одной группе не отмечено преимущество хирургического удаления первичной опухоли. Хирургическое удаление

первичной опухоли достоверно и значительно снизило риск локального прогрессирования: медиана времени до появления признаков локальной прогрессии в контроле составила 18,2 мес. и не достигнута в группе хирургии (HR=0,16, р<0,0001). Одновременно было отмечено увеличение прогрессирования за счет отдаленных метастазов: медиана времени до появления признаков прогрессии отдаленных метастазов в группе контроля составило 19,8 мес. и 11,3 мес. в группе хирургии (HR=1,42, p=0,012). Число больных, получавших химиотерапию или гормонотерапию после возникновения опухолевой прогрессии, было одинаковым в обеих группах, также как и среднее число линий проведенной системной терапии. По мнению авторов, лечение после прогрессии не могло оказать существенного влияния на результаты лечения.

Данное исследование показало, что удаление первичной опухоли при метастатическом поражении не приводит к улучшению отдаленных результатов. Более того, полученные данные свидетельствуют, что удаление первичной опухоли может стимулировать опухолевую прогрессию отдаленных метастазов, что подтверждает экспериментальные данные Фишера. Вместе с тем, невыразительные цифры общей продолжительности жизни оставляют вопросы по поводу адекватности системной терапии. Свидетельством этого является отсутствие назначения трастузумаба

30% с наличием экспрессии HER2. Можно ли экстраполировать полученные результаты на всех больных с наличием отдаленных метастазов? Например, нужно ли отказываться от выполнения удаления первичной опухоли у больных с наличием метастазов в костном мозге или субклинических метастазов, выявляемых с помощью современных диагностических методик (например ПЭТ-КТ). Или активная адекватная системная терапия способна элиминировать эти проявления метастатического процесса и совместно с хирургическим лечением обеспечить излечение больной. Нам еще предстоит определить тот объем метастатического поражения, при котором выполнение оперативного лечения теряет смысл и, более того, может способствовать опухолевой прогрессии. Заслуга индийских коллег состоит в том, что они достаточно убедительно показали, что следует отказаться от выполнения операции у больных раком молочной железы со значительным распространением метастатического процесса.

Литература

1. Fisher B., Gunduz N., Coyle J. et al. Presence of a growth stimulating factor in serum following primary tumor removal in mice. Cancer Res. 1989; 49: 1996–2001.

2. Ruiterkamp J., Voogd A.C., Bosscha K. et al. Impact of breast surgery on survival in patients with distant metastases at initial presentation: a systematic review of the literature. Breast Cancer Res. Treat. 2010; 120: 9–16.

3. Badwe R.A., Hawaldar R., Nair N. et al. Loco-regional treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer. Lancet Oncol. 2015; published online Sept 10

АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ СОРАФЕНИБОМ У БОЛЬНЫХ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ РАКОМ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ИЛИ АБЛЯЦИИ

Гепатоцеллюлярный рак печени характеризуется агрессивным течением. В случае ранней диагностики резекция опухоли или радиочастотная абляция является потенциально курабельным методом лечения с возможностью достижения 5-летней выживаемости 60-70% в случае резекции и 40-50% в случае абляции. Однако у большинства больных отмечается развитие рецидива в печени или отдаленных метастазов в ближайшие 5 лет после операции. Инвазия печеночной паренхимы с внутрипеченочными отсевами затрудняет выполнение радикальной резекции печени и ответственна за рецидив заболевания. Способность опухоли к раннему метастазированию предопределяет появление отдаленных метастазов после успешного хирургического лечения. Все это делает актуальным разработку эффективной адъювантной системной терапии операбельного гепатоцеллюлярного рака. Известно, что гепатоцеллюлярный рак обладает множественной лекарственной устойчивостью и современная химиотерапия обладает низкой эффективностью при данном заболевании. У больных с нерезектабельной опухолью или метастазами гепатоцеллюлярного рака мультикиназный ингибитор сорафениб продемонстрировал свое

преимущество передплацебо и был рекомендован к клиническому использованию. Представлялось актуальным оценить эффективность сорафениба в качестве адъювантной терапии операбельного гепатоцеллюлярного рака.

В рамках рандомизированного исследования III фазы больные гепатоцеллюлярным раком с полной радиологической ремиссией после хирургической резекции печени или радиочастотной абляции были рандомизированы в группу плацебо или сорафениба в дозе 400 мг внутрь 2 раза в день ежедневно до признаков непереносимой токсичности или прогрессирования, но не более 4 лет [1]. Основным критерием эффективности была безрецидивная выживаемость, вторичными - общая выживаемость и токсичность.

В исследование было включено 1114 больных гепатоцеллюлярным раком, из которых резекция печени была выполнена у 900 (81%) пациентов, а абляция у 214 (19%). Средний возраст больных составил 59 лет, мужчины составляли большинство (81%), по этническому составу европейцы составляли 33%, азиаты - 62%. Индекс Child-Pough 5 и 6-7 зафиксирован у 77% и 23% соответственно. Медиана продолжительности приема сорафениба и

ежедневная доза составили 12,5 мес. и 577 мг соответственно.

При заключительном анализе не отмечено влияния сорафениба на безрецидивную выживаемость: медиана времени до прогрессирования в группе плацебо составила 33,7 мес. и 33,3 мес. в группе сорафениба. На момент проведения анализа медиана общей продолжительности жизни не была достигнута ни в одной группе, показатель 5-летней выживаемости составляет 72% для плацебо и 70% для сорафениба. Подгрупповой анализ не выявил преимущество сорафениба ни в одной из изученных подгрупп. Основными проявлениями токсичности 3-4 степени в группе сорафениба были ладонно-подошвенный синдром (28%) и диарея (6%).

Таким образом, сорафениб в качестве адъювантной терапии у больных гепатоцеллюлярным раком после резекции или абляции опухоли не улучшает отдаленных результатов хирургического лечения.

Литература

1. Bruix J., Takayama T., Mazzaferro V. et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma afterresection or ablation (STORM): a phase 3, randomised,double-blind, placebocontrolled trial. Lancet Oncol. 2015 Published OnlineSeptember 9, 2015



БИОЛОГИЧЕСКОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ АБИРАТЕРОНА НА АНТИРЕЗОРБТИВНУЮ И АНАБОЛИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ МИКРООКРУЖЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ*

Мишель Иулиани¹, Франческо Пантано¹, Консуэло Буттиглиеро², Марко Фиорамонти¹, Валентина Бертаглиа², Бруно Винченци¹, Алиса Зокколи¹, Джулия Рибели¹, Марчелло Туччи², Франческа Виньяни², Альфредо Беррути³, Джорджио Витторио Скальотти², Джузеппе Тонини¹, Даниэле Сантини¹

- 1 Трансляционная онкологическая лаборатория, Департамент медицинской онкологии, Римский университет Био-Медико, Рим, Италия;
- 2 Кафедра онкологии, Туринский университет, Больница Сан-Луиджи, Орбассано (Турин), Италия;
- ³ Отделение оперативной онкологии, Гражданская больница Брешии, Брешиа, Италия

Введение

Существует несколько противоопухолевых лекарственных средств, которые непосредственно влияют на костное ремоделирование, воздействуя на специализированные клетки костной ткани, такие как остеокласты (ОКЛ), остеобласты (ОБЛ), остеоциты, что обуславливает анаболическое и антикатаболическое терапевтическое действие данных препаратов на костную ткань. В настоящее время лекарственные препараты, воздействующие на костную ткань, находятся на стадиях доклинических и клинических исследований, это, например ингибиторы cSrc, ингибиторы интегринов, ингибиторы катепсинаК, антагонисты рецепторов эндотелина и модуляторы сигнального пути Wnt [1].

Абиратерона ацетат (АА) является селективным ингибитором биосинтеза андрогенов, который активно и необратимо блокирует СҮР17. Он снижает продукцию андрогенов в надпочечниках, яичках и клетках предстательной железы, в результате чего уровень андрогенов в сыворотке и в опухоли снижается ниже границы выявления [2, 3]. В исследованиях III фазы у пациентов с метастатическим кастрационнорезистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) было показано, что лечение АА сопровождается не только значимой пользой для выживания [4–6], но также и лучшим контролем боли и отдалением времени до развития рентгенологического прогрессирования заболевания. Влияние АА на костные метастазы может быть следствием системного контроля заболевания в результате непосредственного противоопухолевого эффекта, который, в свою очередь, приводит к разрыву «порочного круга», включающего раковые клетки/ ОКЛ/ОБЛ, или, как вариант, специфического воздействия на костное микроокружение. Чтобы проверить эту гипотезу, было разработано трансляционное исследование, цель которого заключалась в изучении потенциального прямого воздействия АА на костную ткань в модели первичных ОКЛ/ОБЛ человека in vitro и в проспективной когорте пациентов с мКРРПЖ, у которых в ходе лечения АА определяли маркеры костного метаболизма.

Результаты

Экспрессия Сур17a1 и андрогенного рецептора в ходе дифференцировки ОКЛ и ОБЛ

Экспрессию Cyp17a1 оценивали на разных этапах дифференцировки ОКЛ/ОБЛ с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) в

реальном времени. Уровни мРНК ОКЛ оценивали в 3 различных временных точках в рамках протокола дифференцировки – в 0-й день (моноцит), 6-й день (преОКЛ), 12-й день (зрелый ОКЛ), по аналогичной схеме определяли экс прессию ОБЛ: в 0-й день (мезенхимальные клетки), 14-й день (преОБЛ) и 21-й день (зрелый ОБЛ). Сур17А1 экспрессировался на всех этапах дифференцировки ОКЛ/ ОБЛ со значимым увеличением уровня матричной РНК (мРНК) на ранней стадии дифференциации ОКЛ (моноциты в сравнении с преОКЛ: р < 0,001; моноциты в сравнении с ОКЛ: р < 0,0001) (рис. 1). В процессе дифференцировки остеобластов уровни мРНК Сур17а1, напротив, оставались неизменными (см. рис. 1). Оценивали также уровни экспрессии андрогенного рецептора в ходе дифференцировки ОКЛ/ОБЛ, поскольку другие авторы продемонстрировали непосредственное воздействие стероидов на костные клетки [7–12]. Андрогенный рецептор экспрессировался на различных этапах дифференцировки ОКЛ со значимым снижением уровней транскриптов в зрелых ОКЛ (моноциты в сравнении с ОКЛ: р < 0,001). Как и в случае с Сур17а1, уровни мРНК андрогенного рецептора оставались стабильными в ходе всех фаз дифференцировки ОБЛ (см. рис.

Влияние АА на дифференцировку и активность первичных ОКЛ при наличии или при отсутствии стероидов. Первичные клетки обрабатывали АА в 2 различных концентрациях – 5 и 10 мкмоль/л, как и в других доклинических исследованиях in vitro, в рамках которых концентрация величиной 10 мкмоль/л была максимальной [13-15]. Ни одна из доз не влияла на жизнеспособность ОКЛ. АА добавляли к клеточным культурам ОКЛ каждые 3 дня, дифференцировку ОКЛ оцени по окончании протокола дифференцировки (12й день) с использованием метода определения кислой фосфатазы (МКФ). Обработка АА оказывала статистически значимое ингибирующее действие на созревание ОКЛ, что приводило к уменьшению количества зрелых ОКЛ в сравнении с контрольной группой (диметилсульфоксид, ДМСО) (ДМСО в сравнении с АА в концентрации 5 мкмоль/л: р < 0,05; ДМСО в сравнении с АА в концентрации 10 мкмоль/л: р < 0,001; АА в концентрации 5 мкмоль/л в сравнении с АА в концентрации 10 мкмоль/л: p = 0.032) (см. рис. 1a). Влияние АА на ОКЛактивность изучали посредством посева моноцитов в лунки, покрытые неорганическим фосфатом кальция, чтобы имитировать костную матрицу, и оценки об-

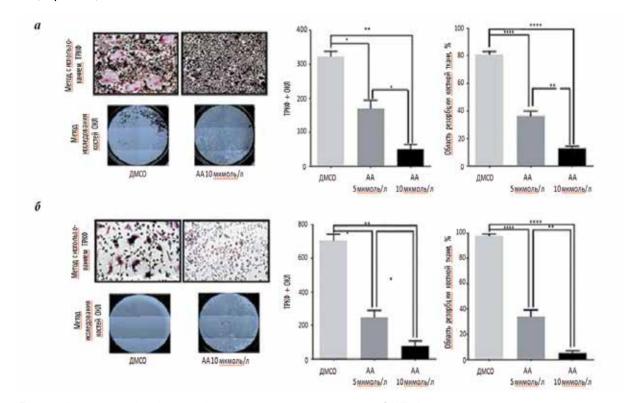


Рис. 1. Влияние обработки абиратероном на первичные ОКЛ. Результаты применения методов ТРКФ и Osteoassay с использованием обработанных и необработанных ОКЛ (ДМСО) при наличии (а) и при отсутствии (б) стероидов. * p < 0.05; ** p < 0.001; *** p < 0.0001; *

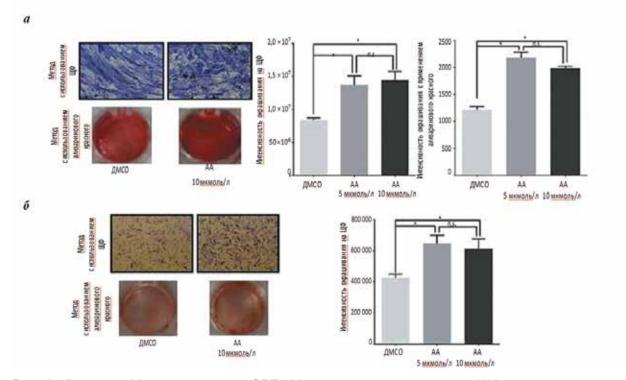


Рис. 2. Влияние АА на первичные ОБЛ. Методы с использованием ЩФ и ализаринового красного применительно к обработанным и необработанным ОБЛ (ДМСО) при наличии (а) и при отсутствии (б) стероидов. * p < 0.05

ластей реабсорбции (ямки), образуемой ОКЛ по окончании протокола дифференцировки. АА значимо ингибировал резорбцию костной ткани, нарушая функцию остеокластов (ДМСО в сравнении с АА в концентрации 5 мкмоль/л: p < 0,0001; ДМСО в сравнении с АА в концентрации 10 мкмоль/л: p < 0,0001; АА в концентрации 5 мкмоль/л в сравнении с АА в концентрации 10 мкмоль/л: p = 0,020) (см. рис. 1а). Кроме того, влияние АА на дифференцировку ОКЛ и активность также оценивали

с использованием сыворотки, которую с применением угля очищали от содержания стероидов в культуральной среде. В этой модели частота встречаемости зрелых ОКЛ значимо повышалась, как и способность этих клеток реабсорбировать костную матрицу (р < 0,001) (рис. 2). В данной модели (с использованием МКФ и анализа резорбции) результаты также подтвердили значимое антирезорбтивное действие АА, что позволяет предполагать независимый от андрогенов ингибирующий меха-

низм (см. рис. 1б).

Влияние АА на дифференцировку и активность первичных ОБЛ при наличии или при отсутствии стероидов. Влияние АА на дифференцировку ОБЛ оценивали как при наличии, так и при отсутствии стероидов посредством метода определения щелочной фосфа тазы (МЩФ), который позволяет выявить экспрессию щелочной фосфатазы (ЩФ), основного маркера ОБЛ. После обработки АА

^{*} Iuliani M., Pantano F., Buttigliero C. et al. Biological and clinical effects of abiraterone on antiresorptive and anabolic activity in bone microenvironment. Oncotarget 2015;6 (14):12 520-8. Настоящая статья находится в открытом доступе и распространяется в соответствии с лицензией Creative Commons «С указанием авторства», которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроиз ведение в любой среде при условии упоминания авторов и источника.

в ОБЛ, культивированных в среде, содержащей стероиды, отмечалось значимое увеличение экспрессии ЩФ (ДМСО в сравнении с АА в концентрации 5 мкмоль/л: р = 0,035; ДМСО в сравнении с АА в концентрации 10 мкмоль/ л: p = 0.30) (см. рис. 2a). Способность ОБЛ продуцировать костную матрицу анализировали только в присутствии андрогенов, так как депривация стероидов делала клетки неспособными индуцировать отложение фосфата кальция. АА значимо усиливал отложение костной матрицы, окрашиваемой ализариновым красным (ДМСО в сравнении с АА в концентрации 5 мкмоль/ л: р = 0,026; ДМСО в сравнении с АА в концентрации 10 мкмоль/л: p = 0.014) (см. рис. 2а).

Это доказывает, что ОБЛ в отличие от ОКЛ требуют источника стероидов для достижения полной дифференцировки, хотя обработка АА приводит к значительному усилению дифференцировки в условиях недостатка стероидов, что позволяет предполагать наличие независимого от стероидов анаболического эффекта АА. Действительно, после применения АА процент ЩФ+ОБЛ значимо увеличивался по сравнению с контролем (ДМСО в сравнении с АА в концентрации 5 мкмоль/л: p = 0.018; ДМСО в сравнении с АА в концентрации 10 мкмоль/ л: p = 0.020) (см. рис. 2б).

Влияние АА на маркеры ОБЛ/ОКЛ По сравнению с исходными значениями АА вызвал значимую отрицательную модуляцию таких маркеров ОКЛ, как кислая фосфатаза (p < 0,001), катепсинК (p < 0,001), мМПП9 (p = 0,015), и положительную модуляцию экспрессии в ОБЛ генов: ЩФ (p = 0,015) и остеокальцина (p = 0,034) как при наличии, так и при отсутствии стероидов (рис. 3). Снижение уровня катепсинаК и усиление экспрессии остеокальцина были подтверждены с помощью вестернблота (см. рис. 3).

Влияние AA на маркеры костного метаболизма у пациентов с РПЖ

В исследование были включены 49 пациентов, 18 из них наблюдались в течение 10 мес после окончания лечения. Характеристики пациентов представлены в табл. 1. Средний возраст составил 67 лет. У 16 из них сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) составила 7, у 6 < 7, у 23 > 7. У 16 пациентов имели место метастазы в кости, у 18 - в кости и лимфатические узлы, у 9 пациентов - в лимфатические узлы, у 3 - в кости и внутренние органы, у 1 – во внутренние органы, у 1 – в кости, лимфатические узлы и внутренние органы, у 1 - метастазы в кости и местный рецидив. Двадцать пациентов начали прием золедроновой кислоты по меньшей мере за 3 мес до начала лечения АА. Медиана полученных доз золедроновой кислоты до начала терапии АА составила 12.

Наблюдалось значимое снижение уровней Сконцевых телопептидов коллагена 1го типа (СТХ): исходно медиана составляла 0,86 нг/мл (95% доверительный интервал (ДИ) 0,84–1,25), а через 3, 6 и 9 мес – 0,78 нг/мл (95% ДИ 0,67–1,01; р = 0,077), 0,61 нг/мл (95% ДИ 0,73–1,19; р = 0,027) и 0,66 нг/мл (95% ДИ 0,38–0,71; р = 0,006) соответ ственно (табл. 2, рис. 4). По сравнению с исходной медианой по прошествии 3, 6 и 9 мес отме-

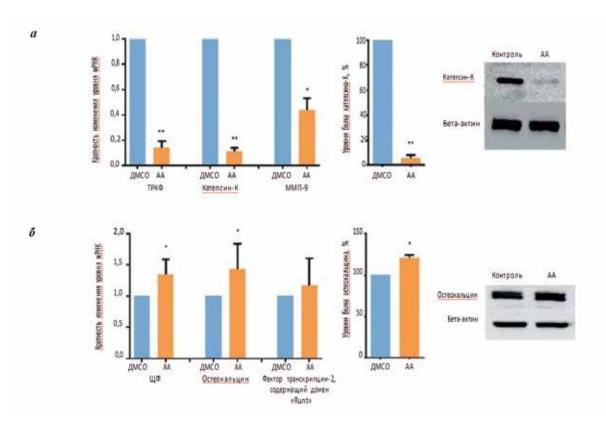


Рис. 3. Анализ экспрессии генов и белков: a — уровни мРНК ТРКФ, катепсина-К и ММР-9 (ПЦР в режиме реального времени) и уровни белка катепсина-К (вестернблот) в обработанных и необработанных остеокластах (ДМСО), культивированных со стероидами; b — уровни ЩФ, остеокальцина и фактора транскрипции-2 (ПЦР в режиме реального времени) и уровни белка остеокальцина (вестерн-блот) в обработанных и необработанных остеокластах (ДМСО), культивированных со стероидами. b > 0,001. ММР-9 — матриксная металлопротеиназа-9

Таблица 1 Характеристики пациентов (средний возраст 67 лет)

Показатель	Число пациентов, п
Индекс Глисона	
7_	16
< 7	6
> 7 неизвестен	23 4
Метастазы	
кости	16
кости и лимфатические узлы	18
лимфатические узлы	9
кости и внутренние органы	3
внутренние органы	1
кости, внутренние органы	
и лимфатические узлы	1
кости и местный рецидив	1
Применение золедроновой кислоты	
в ходе лечения АА	20
Функциональный статус по шкале ECOG	
0	31
1	15
2	3

чалось снижение уровня СТХ на 9,3; 29 и 23 % соответственно.

Уровень ЩФ составил 123 Ед/л (95 % ДИ 126–261) и 190 Ед/л (95% ДИ 172–344) исходно и по прошествии 9 мес (p=0,28) соответственно. Сравнение уровней ЩФ исходно и по прошествии 3 мес показало значимое повышение (p=0,010) (табл. 2, рис. 5). По сравнению с исходной медианой по прошествии 3, 6 и 9 мес отмечалось повышение уровня ЩФ на 16,3; 2,4 и 54,5 % соответственно.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования впервые продемонстрировали непосредственное анаболическое и антирезорбтивное воздействие АА на костную кань in vitro и у пациентов с мКРРПЖ in vivo. Действительно, АА способен специфически модулировать дифференцировку ОКЛ/ ОБЛ без какого-либо цитотоксического и/или пролиферативного эффекта в применяемых дозах. Кроме того, по нашим данным, АА регулирует экспрессию генов в клетках костной ткани, модулируя уровни мРНК ключевых генов ОКЛ/ОБЛ. Интересно отметить, что анаболические и антирезорбтивные эффекты

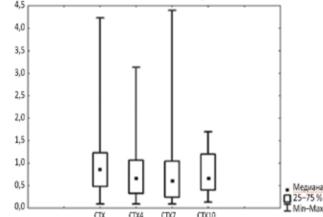


Рис. 4. Сравнение уровней СТХ исходно, через 3, 6 и 9 мес с использованием графика «ящик с усами»

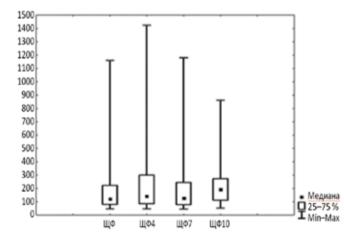


Рис. 5.Сравнение уровней ЩФ исходно, через 3, 6 и 9 мес с использованием графика «ящик с усами»

Таблица 2Разница медианного уровня маркеров резорбции и образования костной ткани

Показатель	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 9 мес
	СТХ			
Медиана, 95 % ДИ, нг/мл	0,86 (0,84–1,25)	0,78 (0,67–1,01)	0,61 (0,73–1,19)	0,66 (0,38–0,71)
р (при сравнении с исходным уровнем)		0,077	0,027	0,006
	ЩФ			
Медиана, 95 % ДИ, Ед/л	123 (126–261)	143 (255–382)	126 (200–327)	190 (172–344)
р (при сравнении с исходным уровнем)		0,01	0,62	0,28

отмечаются как при наличии, так и при отсутствии стероидов, что позволяет предполагать неканонический механизм действия, который представляется по меньшей мере как частично независимый от андрогенов. Недавно R.D. Bruno и соавт. сообщили об альтернативном механизме действия после анализа влияния АА и других специфических ингибиторов СҮР17 на линию андрогеннезависимых клеток рака предстательной железы (РПЖ) (РС3) [16]. Применение лекарственного средства индуцировало быстрое высвобождение кальция из эндоплазматического ретикулума (ЭР), что приводило к нарушению каль циевого гомеостаза. Это,

в свою очередь, обусловли вало стрессовый ответ ЭР, также известный как «реакция неструктурированных белков», который осуществлялся посредством фосфорилирования фактора элонгации трансляции eIF2α и положительной модуляции генов реакции на стресс с итоговой остановкой клеточного цикла. Кроме того, недавние данные свидетельствуют, что фосфорилирование eIF2α способствует активации ATF4, ключевого транскрипционного фактора ОБЛ, что приводит к положительной модуляции остеокальцина и отрицательной модуляции ключевого проостеокластного фактора NFATc1, в результате чего происходит продукция костной матрицы [17]. При совокупном анализе эти данные позволяют предположить новый потенциальный молекулярный механизм, действуя посредством которого, АА, фосфорилируя eIF2a, может способствовать обстеобластогенезу и ингибировать зависимую от ОКЛ резорбцию кости. Эти обнадеживающие результаты, полученные in vitro, позволили дать убедительное обоснование целесообразности разработки трансляционного исследования для изучения потенциальной модуляции сывороточных маркеров костного метаболизма при лечении с применением АА когорты из 49 пациентов с мКРРПЖ. Наши результаты показали, что у этих пациентов абиратерон значимо ингибировал костную резорбцию, о чем свидетельствовало снижение уровня СТХ в сыворотке, и усиливал неоостеогенез, что подтверждалось повышением уровня ЩФ, и это согласуется с данными, полученными in vitro.

В целом наши доклинические и клинические данные дают биологическое обоснование высокой эффективности лечения с применением АА, выражаемой в улучшении нескольких специфических клинических конечных точек со стороны скелета, что было недавно установлено в клинических исследованиях III фазы.

Молекулы, которые одновременно воздействуют на клетки РПЖ и костную микросреду, могут значимо повлиять на будущие подходы к терапии, что обеспечит лучший контроль в лечении заболевания при РПЖ с метастазами в кости. Если в дальнейшем будет получено перспективное подтверждение, то данные значимые результаты будут свидетельствовать в пользу синергетического эффекта АА и лекарственных средств, специфически воздействующих на костную ткань (бисфосфонатов и деносу-

В заключение хотелось бы сказать, что эти результаты представляют собой первые свидетельства нового механизма действия АА, направленного на костное микроокружение (вместе с известным противоопухолевым действием на клетки мКРРПЖ), и прокладывают путь к новым сценариям лечения метастазов РПЖ в ко-

Материалы и методы

Первичная культура клеток

Мононуклеарные клетки периферической крови получали из лейкоцитарной массы 10 здоровых доноров мужского пола по градиенту плотности Lympholyte®H (Cedarlane Laborotories), а моноциты отсортировывали с помощью гранул, конъюгированных с антителами к CD14 человека (Miltenyi Biotech), а

затем культивировали в течение 12 дней в культуральной среде RPMI (Euroclone) с добавлением 10 % фетальной бычьей сыворотки (Hyclone, Thermo Scientific), 10 % очищенной на угле сывороткой (SigmaAldrich) со 100 Ед/мл пенициллина, 100 мг/ мл стрептомицина (Euroclone), 2 ммоль/л L-глутамина (Euroclone), 25 нг/мл макрофагального колониестимулирующего фактора и 50 нг/мл лиганда рецептораактиватора ядерного фактора каппаВ (RANKL) (R&D Systems), чтобы дифференцировать их от ОКЛ. В ходе осуществления протокола дифференцировки (в 1–12-й дни) клетки обрабатывали АА в концентрации 5-10 мкмоль/л (Selleckem) или балластным веществом в качестве контроля.

Первичные ОБЛ человека дифференцировали от мезенхимальных стволовых клеток человека (МСКЧ), предоставленных лабораторией клеточных культур кафедры биомедицины и профилактики Университета Тор Вергата (Рим). МСКЧ культивировали в течение 21 дня в среде альфаМЕМ (Euroclone), обо гащенной 15 % фетальной бычьей сывороткой или 15 % очищенной на угле сывороткой, 100 Ед/мл пенициллина, 100 мг/мл стрептомицина, 2 ммоль/л L-глутамина, 10 ммоль/л бетаглицеролфосфата (SigmaAldrich), 50 мкмоль/л аскорбиновой кислоты (SigmaAldrich) и 100 нмоль/л дексаметазона (Sigma Aldrich). В ходе осуществления протокола дифференцировки (в 1–21-й дни) клетки обрабатывали АА в концентрации 5-10 мкмоль/л (Selleckem) или балластным веществом в качестве кон-

Все культуральные среды, факторы роста, цитокины и АА меняли каж-

дые 3-4 дня [18, 19].

Функциональный анализ ОКЛ По окончании осуществления протокола дифференцировки (12-й день) культуральную среду удаляли и клетки фиксировали в 4 % формальдегиде в течение 5 мин, а также окрашивали с использованием набора ТРКФ (SigmaAldrich) в соответствии с инструкциями производителя. После этого подсчитывали окрашенные клетки (> 3 ядер) [20].

Активность ОКЛ оценивали посредством культивирования клеток на планшетах, покрытых синтетической неорганической матрицей, имитирующей костную (Osteoassay, Corning). На 12-й день культивирования среду удаляли, а планшеты заполняли раствором натрия гипохлорида, чтобы оценить способность зрелых ОКЛ реабсорбировать этот субстрат; ямки, образованные в результате реабсорбционной активности ОКЛ, подсчитывали с использованием программного обеспечения ImageJ.

Функциональные анализы ОБЛ

На 21-й день клетки фиксировали в 4 % формальдегиде в течение 5 мин и окрашивали с использованием набора ЩФ (SigmaAldrich) в соответствии с инструкциями производителя. Окрашивание ЩФ количественно оценивали с использованием про граммного обеспечения ImageJ.

Чтобы обнаружить отложение костной матрицы как маркера активности ОБЛ, клетки фиксировали в 4 % формальдегиде в течение 20 мин и окрашивали ализариновым красным в течение 1 ч при комнатной температуре. Флуоресценцию ализаринового красного регистрировали при длине волны 470 нм и количественно определяли с помощью спектрофлуориметра (Tecan Infinite M200Pro) [19]. Анализ МТТ

Жизнеспособность клеток оценивали с использованием набора определения роста клеток, анализа на основе MTT (SigmaAldrich) в соответствии с инструкциями производителя; оптическую плотность образовавшегося цветного комплекса определяли с использованием спектрофотометра при длине волны 570 нм с вычитанием фонового поглощения при длине волны 690 нм.

Экстракция РНК и анализ экспрессии генов

РНК экстрагировали из ОКЛ и ОБЛ по окончании протокола дифференцировки с использованием реагента Тризола (Invitrogen) в соответствии с инструкциями производителя. РНК обрабатывали буфером ДНКазы и ДНКазой (DNAse Turbo, Эпплайд Байо системз), чтобы избежать контаминации геномной ДНК. Комплементарную ДНК получали с использова нием набора обратной транскрипции (Applied Biosystems) в соответствии с инструкциями производителя. Уровни мРНК измеряли при помощи количественной ПЦР в реальном времени с использованием тестов экспрессии генов ТадМап в рамках системы «7900НТ» ПЦР в реальном времени (Applied Biosystems). Уровни экспрессии TRAP (Hs00356261_ m1), катепсинаК (Hs00166156 m1), ММП9 (Hs00234579_m1), ЩФ (Hs01029144_ m1), остеокальцина (Hs00234160_m1) и фактора транскрипции2, содержащего домен Runt (RUNX2) (Hs00 231 692 m1), были нормализованы по эндогенному конститутивному гену глюкуронидазыбета (GUSb) (Hs99 999 908_m1) в образцах, подвергавшихся и не подвергавшихся обработке, с расчетом Δ СТ. Затем относительные уровни экспрессии в обработанных образцах были нормализованы по уровням мРНК, обнаруженным в контрольных образцах, с расчетом Δ Δ CT [21].

Экстракция белка и анализ вестерн-

Клеточные лизаты получали с использованием анализа буферадиоиммунопреципитации (анализа RIPA) (SigmaAldrich) и количественно оценивали с использованием набора для анализа белков DC (совместимость с детергентом) (BioRad). Из каждого образца 20 мг общего белкового экстракта загружали в 8 % / 15 % полиакриламидный гель с додецилсульфатом натрия и переносили на нитроцеллюлозные мембраны с использованием системы передачи TransBlot Turbo Transfer (BioRad) и инкубировали в блокирующий буфер (TBST 1X c 5 % обезжиренным сухим молоком) в течение 1 ч. Мышиные моноклональные антитела к катепсину К (Santa Cruz Biotechnologies), кроличьи поликлональные антитела к остеокальцину человека (Santa Cruz Biotechnologies) и мышиные антитела к актинубета человека (SigmaAldrich) инкубировали в течение 2 ч при комнатной температуре. Применяли антикроличьи/ антимышиные антитела, конъюгированные с пероксидазой хрена (Abcam), а хемилюминесцентный сигнал обнаруживали с использованием программного обеспечения ChemiDoc (BioRad) и Quantity One (Bio Rad) для подсчета интенсивности сигнала зон.

Пациенты

Проводили проспективное обследование пациентов с мКРРПЖ с метастазами в кости в состоянии клинического прогрессирования после лечения с применением доцетаксела, включенных в расширенную программу получения АА в отделении медицинской онкологии Больницы СанЛуиджи (Орбассано). АА применяли в дозе 1000 мг в день в комбинации с преднизолоном в дозе 5 мг 2 раза в день и аналогами лютеинизирующего гормона рилизинггормона до рентгенологического прогрессирования. Подгруппа пациентов получала так же лечение золедроновой кислотой в стандартных не изменных дозах в последние 3 мес до начала применения АА. Всех пациентов обследовали на предмет образования и резорбции костной ткани.

Уровни ЩФ в сыворотке в качестве маркера активности ОБЛ и СТХ в сыворотке в качестве маркера резорбции костей оценивали каждые 3 мес в центральной лаборатории Больницы СанЛуиджи Орбассано. Общий уровень ШФ определяли с помощью стандартных автоматизированных аналитических процедур (Architect, Abbott), нормальный диапазон составлял от 30 до 120 Ед/л. Уровни CTX в сыворотке измеряли с помощью коммерческого набора для иммуноферментного анализа (IDSISYS CTX-I, Immunodiagnostic Systems Ltd.). Нормальные значения, минимальные определяемые концентрации, внутри и межтестовые коэффициенты вариации СТХ были следующими: 0,12-0,75; 0,023 нг/мл; 3,2 и 6,3 % соответственно.

Статистический анализ

Данные, полученные in vitro, анализировали с использованием t-критерия Стьюдента и однофакторного вариационного анализа ANOVA с последу ющими многократными сравнительными тестами Тьюки. Обработка графиков и статистические тесты проводили с использованием программы GraphPad Prism.

При анализе маркеров использовали парный знаковый ранговый критерий Вилкоксона для сравнения парных данных исходно, а также по прошествии 3, 6 и 9 мес лечения. Все сообщаемые величины р были двусторонними; величины р < 0,05 были выбраны при определении статистической значимости. Статистический расчет проводили с использованием пакета программ SPSS для операционной системы Windows.

Литература

1. Santini D., Galluzzo S., Zoccoli A. et al. New molecular targets in bone metastases. Cancer Treat Rev 2010; 36(Suppl 3): 6–10. 2. O'Donnell A., Judson I., Dowsett M. et al. Hormonal impact of the 17alpha hydroxylase/C(17,20)lyase Abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer. Br J Cancer 2004; 90:

3. Barrie S.E., Potter G.A., Goddard P.M. et al. Pharmacology of novel steroidal inhibitors of cytochrome P450(17) alpha (17 alphahydroxylase/C1720 lyase). J Steroid Biochem Mol Biol 1994; 50: 267-

4. De Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. et al. AA and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011; 364:

5. Fizazi K., Scher H.I., Molina A. et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castrationresistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COUAA301 randomised, doubleblind, placebocontrolled phase III study. Lancet Oncol 2012; 13: 983-92.

6. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S. et al. AAraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med 2013; 10; 368: 138-48.

7. Kawano H., Sato T., Yamada T. et al. Suppressive function of androgen receptor in bone resorption. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 9416-21.

8. Wiren K.M., Semirale A.A., Zhang X.W. et al. Targeting of androgen receptor in bone reveals a lack of androgen anabolic action and inhibition of osteogenesis: a model for compartmentspecific androgen action in the skeleton. Bone 2008; 43: 440-51.

9. Chiang C., Chiu M., Moore A.J. et al. Mineralization and bone resorption are regulated by the androgen receptor in male mice. J Bone Miner Res 2009; 24: 621–31.

10. FalahatiNini A., Riggs B.L., Atkinson E.J. et al. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. J Clin Invest 2000; 106: 1553-60.

11. Kousteni S., Chen J.R., Bellido T. et al. Reversal of bone loss in mice by nongenotropic signaling of sex steroids. Science 2002; 298: 843-6.

12. Kousteni S., Bellido T., Plotkin L.I. et al. Nongenotropic, sexnonspecific signaling through the estrogen or androgen receptors: dissociation from transcriptional activity. Cell 2001; 104: 719-30.

13. Duc I., Bonnet P., Duranti V. et al. In vitro and in vivo models for the evaluation of potent inhibitors of male rat 17alpha hydroxylase/C17,20lyase. J Steroid BiochemMol Biol 2003; 84: 537-42.

14. Richards J., Lim A.C., Hay C.W. et al. Interactions of AAraterone, eplerenone, and prednisolone with wildtype and mutant androgen receptor: a rationale for increasing AAraterone exposure or combining with MDV3100. Cancer Res 2012; 72: 2176-82.

15. van Soest R.J., van Royen M.E., de Morrée E.S. et al. Crossresistance between taxanes and new hormonal agents AAraterone and enzalutamide may affect drug sequence choices in metastatic castrationresistant prostate cancer. Eur J Cancer 2013; 49: 3821-30.

16. Bruno R.D., Gover T.D., Burger A.M. et al. 17alphahydroxylase/17, 20 lyase inhibitor VN/1241 inhibits growth of androgenindependent prostate cancer cells via induction of the endoplasmic reticulum stress response. Mol Cancer Ther 2008; 7: *2828–36*.

17. Hamamura K., Tanjung N., Yokota H. Suppression of osteoclastogenesis through phosphorylation of eukaryotic translation initiation factor 2 alpha. J Bone Miner Metab 2013; 31: 618-28.

18. Susa M., LuongNguyen N.H., Cappellen D. et al. Human primary osteoclasts: in vitro generation and applications as pharmacological and clinical assay. J Transl Med 2004; 2:6.

19. He W., Mazumder A., Wilder T., Cronstein B.N. Adenosine regulates bone metabolism via A1, A2A, and A2B receptors in bone marrow cells from normal humans and patients with multiple myeloma. FASEB J 2013; 27: 3446-54.

20. Yen M.L., Hsu P.N., Liao H.J. et al. TRAF6 dependent signaling pathway is essential for TNFrelated apoptosis inducing ligand (TRAIL) induces osteoclast differentiation. PLoS One 2012; 7: e38048. 21. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real time quantitative PCR and the 2 (Delta Delta C(T)) Method. Methods 2001; 25: 402-8.

Информационная поддержка компании Янссен

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ УРОТЕЛИАЛЬНЫМ ПЕРЕХОДНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ, РЕЗИСТЕНТНЫХ К РЕЖИМАМ НА ОСНОВЕ ПЛАТИНЫ, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ВИНФЛУНИН

Таблица 1. Результаты информационного поиска.

Куликов Андрей Юрьевич, Рыбченко Юлия Витальевна Кафедра организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономикиПервого МГМУ им. И.М.Сеченова, г. Москва

Винфлунин на сегодняшний день является единственным препаратом, который продемонстрировал наибольшую эффективность по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией по результатам рандомизированного исследования (III фаза) при лечении больных с уротелиальным переходно-клеточным раком, резистентных к режимам на основе платины. В ходе данного исследования проведен анализ «затраты-эффективность», по итогам которого получен инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность» (ICER), составляющий порядка 1 114 504 руб. Сравнение данного показателя с «порогом готовности платить» (1 629 765 руб., 2015 г.) позволяет сделать вывод, что терапия с использованием винфлунина в комбинации с наилучшей поддерживающей терапией является «затратноэффективной». Результат анализа «влияния на бюджет» показал, что переход пациентов с лечения только наилучшей поддерживающей терапией на схему винфлунин + наилучшая поддерживающая терапия требует дополнительных затрат в размере 332 944 руб. на одного пациента за весь курс лечения.

Введение

С 2004 по 2014 гг. по всей России наблюдается неуклонный рост распространенности рака мочевого пузыря, на долю которого приходится 4,5% случаев в структуре онкологической заболеваемости (рисунок 1) [8]. Из них у 20,8-32,6% пациентов возникают отдаленные метастазы. Таким больным показано назначение препаратов платины в качестве первой линии химиотерапии, эффективность которой в ряде случаев отсутствует в связи с возникновением резистентности. Винфлунин (Жавлор) на сегодняшний день является единственным препаратом второй линии химиотерапии, который продемонстрировал наибольшую эффективность (увеличение общей выживаемости) по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией (НПТ) по результатам рандомизированного исследования (III фаза) при лечении больных с уротелиальным переходно-клеточным раком (УПКР) [2,27]. Винфлунин обладает цитостатическим действием, которое происходит посредством ингибирования полимеризации тубулина в процессе клеточного митоза. Применение винфлунина в качестве препарата второй линии химиотерапии при лечении УПКР включено в рекомендации ESMO, EAU, RUSSCO, AOP. Ввиду появления наиболее эффективного метода лечения с использованием винфлунина в комбинации с НПТ актуально проведение фармакоэкономической оценки сравнения данной терапии с применением только НПТ [1,2,4,5,23,28].

В ходе исследования была поставлена цель - определить преимущественную терапию при сравнении лечения УПКР схемой винфлунин + НПТ и только НПТ с точки зрения фармакоэкономики путем проведения анализа «затраты-эффектив-

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

- 1. Осуществление информационного поиска и анализ полученных клинических данных для сравниваемых схем лечения;
- 2. Поиск и выбор критериев эффективности сравниваемых схем лечения, наиболее удовлетворяющих цели исследования;
- 3. Определение структуры затрат, их расчет для сравниваемых терапий;
- 4. Установление преимущественной терапии среди сравниваемых посредством проведения анализа «затраты-эффективность»;
- 5. Выявление экономических последствий перевода больных УПКР с лечения НПТ на схему винфлунин + НПТ в результате анализа «влияния на бюджет».

Анализ эффективности

Сбор клинических данных осуществлялся в ходе информационного поиска, который проводился по российским и зарубежным базам данных (БД): ЦНМБ, Medline, Pubmed, ClinicalTrials и в сети Интернет. Поиск был сфокусирован на обнаружении наиболее убедительного критерия эффективности, который отражает конечную точку, такую как сохраненные годы жизни (LYG - life years gained). При анализе 68 исследований, направленных на изучение эффективности и безопасности винфлунина, было отобрано всего два, в которых определялась общая выживаемость пациентов при сравнении терапии винфлунин + НПТ и только НПТ (таблица 1)

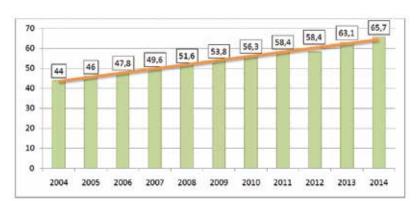


Рис. 1. Распространенность злокачественных новообразований мочевого пузыря в России на 100 тыс. населения



Год

«Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract»

«Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy»

Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, Caty A, Carles J, Jagiello-Gruszfeld A, Karyakin O, Delgado FM, Hurteloup P, Winquist E, Morsli N, Salhi Y, Culine S, von der Maase H

2009

Bellmunt J, Fougeray R, Rosenberg JE, von der Maase H, Schutz FA, Salhi Y, Culine S, Choueiri TK

2013

Эбъекты исследования	Винфлунин + НПТ / только НПТ	Винфлунин + НПТ / только НПТ
Дизайн исследования	международное проспективное рандомизированное открытое исследование III фазы	международное проспективное рандомизированное открытое исследование III фазы

ждународное оспективное ндомизированное открытое следование III фазы

Количество пациентов 370 370 21,2 45,4 Временной горизонт, мес.

Проанализировав полученные данные, было выбрано клиническое исследование Bellmunt J (2013 г.) III фазы, в котором осуществлялся мониторинг выживаемости 370 пациентов в течение 45,4 месяцев [24].

На основании результатов исследования Bellmunt J (2013 г.) установлен критерий эффективности наиболее удовлетворяющий цели настоящей работы, который выражается значением сохраненных лет жизни и составляет 0,54 LYG для терапии схемой винфлунин + НПТ и 0,24 LYG для терапии с применением только НПТ.

Таким образом, разница между сравниваемыми терапиями достигает 0,3 LYG в пользу лечения с использованием винфлунина в комбинации с поддерживающей терапией.

Анализ затрат

На первом этапе анализа затрат была определена структура расходов и представляла собой следующую:

- химиотерапия (XT);
- НПТ, включающая купирование побочных эффектов для обеих сравниваемых групп, а также поддерживающую радиотерапию и химиотерапию для группы получавшей только НПТ;
- медицинские услуги (МУ) и сопутствующие лекарственные препараты (ЛП), которые назначаются каждому больному УПКР согласно стандарту оказания медицинской помощи больным со злокачественными новообразованиями мочево-

го пузыря III-IV стадии [7].

Для расчета затрат на XT винфлунином установлено, что на территории Российской Федерации (РФ) зарегистрировано две формы выпуска указанного препарата для внутривенного введения с дозировкой 250 мг/10 мл стоимостью 59 390 руб. и 50 мг/2 мл – 11 878 руб. В среднем проводится три введения препарата за курс лечения, доза которого зависит от площади поверхности тела (ППТ) пациента, состояния его здоровья и возраста. Разовая доза препарата может составлять 320 мг/м2, 280 мг/м2 и 250 мг/м2, что соответствует 582,4 мг, 509,6 мг и 455 мг. При расчете стоимости курса терапии учитывалось распределение доз согласно данным реальной клинической практики (таблица 2) [1,25].

Исходя из данных, приведенных в таблице, расчет средней стоимости цикла винфлунина производился по следующей формуле (1):

 $Cost(B) = C320 \times N320 + C280$ × N280+C250 × N250, где Cost(B) - средняя стоимость цикла винфлунина, руб.

С320 – стоимость разовой дозы 320 мг/м2, руб.

N320 – частота назначения разовой дозы 320 мг/м2

С280 - стоимость разовой дозы 280 мг/м2, руб.

N280 – частота назначения разовой дозы 280 мг/м2

С250 – стоимость разовой дозы 250 мг/м2, руб.

N250 – частота назначения разовой дозы 250 мг/м2 По результатам расчета установле-

но, что стоимость одного введения винфлунина с учетом распределения доз составляет порядка 132 988 руб. и 398 963 руб. за курс лечения одного пациента при проведении трех циклов [24].

На этапе расчета затрат на НПТ проанализированы данные клинического исследования, которые отражали частоту возникновения побочных эффектов в группе винфлунин + НПТ и только НПТ (таблица 3). Была определена стоимость купирования каждого побочного эффекта, и с учетом частоты установлены затраты для обеих сравниваемых групп.

В группе лечения винфлунином в комбинации с НПТ затраты на НПТ включали только расходы на купирование ПЭ, которые составили порядка 73 038 руб., в сравниваемой группе данные затраты были равны 12 528 руб.

У пациентов, которые получали только НПТ, также проводили радиотерапию и в некоторых случаях химиотерапию. Затраты на радиотерапию складывались из затрат на лучевую терапию, госпитализацию, МУ и ЛП, которые составили 21 508 руб. [6,24,26].

Установлено, что в группе пациентов, получавших только НПТ, в некоторых случаях применялась химиотерапия [10]. Согласно клиническим рекомендациям при резистентности к препаратам платины в качестве второй линии химиотерапии больным УПКР показаны винфлунин, паклитаксел,

доцетаксел, оксалиплатин, ифосфамид и гемцитабин [2]. Соответствующее показание в инструкции по медицинскому применению из ранее перечисленных имеется, помимо винфлунина, только у гемцитабина. Отсюда, было принято считать, что у пациентов, получавших только НПТ в 50% случаев применялся гемцитабин.

Курс лечения рассчитывался на 21 день с применением суточной дозы (СД) равной 1200 мг/м2 в соответствии с рекомендациями. С учетом ППТ средняя СД составила 2 184 мг, и её стоимость была рассчитана по формуле [2,15]:

 $Cost(CД) = CД \times C(1мг)$, где Cost(CД) - стоимость суточной дозы, руб.

СД – суточная доза, мг

C(1мг) – стоимость одного мг гемцитабина, руб.

Расчет стоимости 1 мг гемцитабина производился в соответствии с формулой N93.

 $Price(P) = C/(Q \times N)$, где

Price(P) – стоимость единицы действия лекарственного препарата, pyб.;

С – стоимость упаковки лекарственного препарата, руб.;

Q – количество действующего вещества в $\Pi\Phi$ $\Pi\Pi$, мг

N – количество ЛФ в упаковке ЛП,

На российском рынке гемцитабин представлен двумя формами выпуска: по 200 мг и по 1000 мг. Соответственно, для СД (2 148 мг) используется комбинация одного флакона по 200 мг и двух – по 1000 мг. Цена гемцитабина была взята из государственного реестра предельных отпускных цен на ЛП, включенных в перечень ЖНВЛП и составляла в среднем 901 руб. за один флакон по 200 мг и 4 550 руб. по 1000 мг. Отсюда, получена стоимость СД гемцитабина, составляющей порядка 10 002 руб. и рассчитана стоимость курсовой терапии гемцитабином, которая учитывала частоту его назначения, равную 50%, и составила порядка 105 021 руб. [2,5,15].

Таким образом, затраты на НПТ в группе пациентов, получавших винфлунин + НПТ, были равны порядка 73 038 руб., а в группе пациентов, применявших только НПТ – порядка 139 056 руб.

Следующим этапом анализа затрат являлся расчет расходов на МУ и сопутствующие ЛП, назначающиеся каждому больному УПКР согласно стандарту оказания медицинской помощи больным со злокачественными новообразованиями мочевого пузыря III-IV стадии, который включает перечень МУ, их частоту и кратность назначения [7]. Информация о стоимости МУ была взята из тарифов Федерального фонда обязательного медицинского страхования (ФФОМС) г. Москвы (2015 г.) [9]. Расчет затрат производился по следующей формуле (4):

 $Cost(S) = Price(S) \times Q(S) \times F(S)$, где Cost(S) - затраты на медицинскую услугу, руб.;

Price(S) – стоимость медицинской услуги, руб.;

Q(S) - среднее количество предо-

ставляемой медицинской услуги; F(S) – частота предоставления медицинской услуги.

Средние затраты на МУ для одного случая УПКР составили порядка 5 402 руб. и для пациентов применявших схемы винфлунин + НПТ, и для пациентов, использовавших только НПТ.

Затраты на сопутствующую лекарственную терапию рассчитывались, исходя из цен, взятых из государственного реестра предельных отпускных цен на ЖНВЛП по состоянию на 1 марта 2015 года [15]. Для лекарственных препаратов, не включенных в список ЖНВЛП, использовались средневзвешенные розничные отпускные цены для г. Москвы в рублях (с НДС), по состоянию на 1 марта 2015 года [12]. Информация о частоте назначения и курсовой дозе ЛП была взята из стандарта оказания медицинской помощи. Расчет затрат на сопутствующую лекарственную терапию проводился поэтапно с использованием формулы № 3 для расчета стоимости единицы действия ЛП где перечислены медицинские услуги и лекарственные препараты, которые получает каждый больной при данном диагнозе [20].

Общие затраты на сравниваемые схемы лечения представляют совокупность затрат на ХТ, НПТ, МУ и сопутствующую лекарственную терапию и составляют порядка 488 192 руб. для группы пациентов, получавших винфлунин + НПТ, и 155 248 руб. – для группы пациентов, использовавших только НПТ на курс лечения одного пациента (таблица 6).

На рисунке 1 графически отражены результаты анализа затрат, которые включают в себя расходы на ЛП, МУ, НПТ, ХТ у группы пациентов, получавших винфлунин + НПТ и у группы, использовавших только НПТ.

Анализ «затраты-эффективность»

Проведение анализа «затраты-эффективность» позволяет сравнить исследуемые терапии с точки зрения фармакоэкономики и выявить

Таблица 2.

Возраст, лет	до 75	75-80	От 80
Состояние здоровья	норма	почечная недостаточность	печеночная недостаточность (класс A)
Разовая доза, мг/м2	320	280	250
Разовая доза, мг	582,4	509,6	455
Комбинация флаконов	2 фл 250мг + 2 фл. 50мг (600мг)	2 фл 250мг + 1 фл. 50мг (550мг)	2 фл 250мг/10мл (500мг)
Стоимость, руб.	142 536	130 658	118 780
Доля пациентов	31%	57%	12%

Таблица 3. Стоимость купирования побочных эффектов, возникающих при терапии УПКР.

	Винфлун	унин + НПТ НПТ		Т
Побочный эффект (ПЭ)	Частота возникновения ПЭ, %	Затраты на купирование ПЭ, руб.	Частота возникновения ПЭ, %	Затраты на купирование ПЭ, руб.
Боль в животе	15,7	111	17,9	126
Астения/ усталость	50	160	60,7	194
Запор	47,6	20	24,8	10
Местные реакции при инъекциях	27,4	41	0	0
Боль в мышцах	16,1	63	6,8	26
Тошнота	39,1	46	21,4	25
Рвота	29	34	14,5	17
Сенсорная нейропатия	12,1	753	11,1	691
Стоматит	28,6	60	1,7	4
Анемия	93,1	2 399	61,3	1 580
Нейтропения (III –IV стадия)	12,8	9 088	0,9	639
Нейтропения	48,1	30 391	2,7	1 706
Фебрильная нейтропения	6	6 138	0	0
Тромбоцитопения	51,2	23 734	16,2	7 510

Таблица 6. Общие затраты на курс лечения одного пациента с УПКР.

Затраты	ХТ, руб.	НПТ, руб.	Сопутствующие ЛП, руб.	МУ, руб.	Общие затраты, руб.
Винфлунин + НПТ	398 963	73 038	10 790	5 402	488 192
нпт	-	139 056	10 790	5 402	155 248

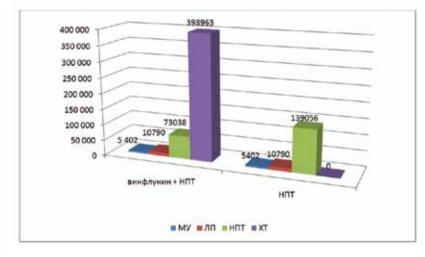


Рис. 2. Общие затраты на курс лечения УПКР одного пациента.

и формулы № 5 для определения стоимости курсовой дозы каждого ЛП, включенного в перечень препаратов, указанных в стандарте оказания медицинской помощи [3,7].

 $Cost(P) = Price(P) \times Q(P) \times F(P)$, где Cost(P) – затраты лекарственный препарат, руб.;

Price(P) – стоимость единицы действия лекарственного препарата, py6.;

Q(P) – курсовая доза лекарственного препарата;

F(P) – частота назначения лекарственного препарата.

Средние затраты на сопутствую-

преимущественную терапию по соотношению затрат к эффективности [17,22]. Для этого рассчитывается показатель «затраты-эффективность» (CER) по формуле № 6: CER = Cost / Ef, где

СЕК – соэффициент «затраты-эффективность»;

Cost – прямые затраты, сопряженные с использованием схемы лечения:

Еf – эффективность анализируемой схемы лечения.

Коэффициент «затраты-эффективность» (CER – cost effectiveness ratio) отражает стоимость одной единицы эффективности, в данном

Таблица 7. Результаты анализа «затраты-эффективность».

Затраты	Затраты, руб.	LYG	CER
Винфлунин + НПТ	488 192	0,54	910 793
НПТ	155 248	0,24	654 309

щие ЛП на один случай УПКР составили 10 790 руб. для каждой из обеих сравниваемых групп.

Результат данного расчета затрат на МУ и сопутствующие ЛП имеет одинаковое денежное значение как для пациентов, применявших винфлунин в комплексе с НПТ, так и для пациентов использовавших только НПТ. Равное значение данных затрат для обеих сравниваемых терапий объясняется применением стандарта оказания медицинской помощи больных УПКР,

исследовании стоимость одного сохраненного года жизни. По наименьшему значению коэффициента «затраты-эффективность» определяется доминантная терапия среди альтернатив [21].

Основываясь на данных, полученных в ходе исследования, по формуле №6 был рассчитан коэффициент «затраты-эффективность». Результаты представлены в таблице 7.

Как видно из представленных в таблице результатов, стоимость одного сохраненного года жизни, составляет порядка 910 793 руб. при использовании терапии винфлунин + НПТ и порядка 654 309 руб. при НПТ. Следовательно, наименьших затрат за достижение сохраненного года жизни требует лечение с применением только НПТ, а терапия схемой винфлунин + НПТ наряду с наиболее высокими затратами, характеризуется наибольшей эффективностью, выраженной в продлении жизни. Ввиду этого следующим этапом анализа «затраты-эффективность» был расчет инкрементального коэффициента «затраты-эффективность» (ICER) с использованием формулы №7 [15,18]:

ICER = (Cost 1 - Cost 2)/(Ef1 - Ef2), где (7)

ICER – инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность»

Ef1 – эффективность лечения при использовании 1-го метода;

Ef2 – эффективность лечения при использовании 2-го метода;

Cost 1, Cost 2 – затраты на использование 1 и 2 методов, соответственно

В данном исследовании ICER отражает стоимость дополнительного сохраненного года жизни при использовании комбинации винфлунин +НПТ, вместо режима только НПТ [11,19].

В результате расчетов было установлено, что стоимость дополнительного сохраненного года жизни для пациентов, принимавших винфлунин + НПТ, составляет 1 114 504 руб.

Для интерпретации полученных результатов, инкрементальный коэффициент «затраты-эффектив-

ность» следует сравнить с «порогом готовности платить» (ПГП) для РФ. Уровень ПГП соответствует трем ВВП (валовый внутренний продукт) на душу населения за год. Таким образом, был произведен расчет ПГП на 2015 г. в соответствии с прогнозируемыми данными значения ВВП и численности населения на 2015 г., полученные данные представлены в таблице 8 [13,14].

При сравнении инкрементального показателя «затраты-эффективность» с ПГП на 2015г. установлено, что ICER ниже уровня ПГП для РФ. Таким образом, лечение больных УПКР, резистентных к режимам на основе платины, схемой винфлунин + НПТ является «затратно-эффективным» (рисунок 3).

Анализ «влияния на бюджет»

Анализ «влияния на бюджет» позволяет определить и характеризовать воздействие перехода со стандартной терапии на инновационную на бюджет здравоохранения. Расчет проводится по следующей формуле [11,20].

BIA = Cost1 - Cost2 , где
BIA (Budget Impact Analysis) результат анализа «влияния на
бюджет», руб.;

Cost1 - суммарный экономический эффект первого метода лечения, руб.:

Cost2 - суммарный экономический эффект второго метода лечения, руб.

Анализ «влияния на бюджет» учитывал число больных УПКР, резистентных к режимам на основе платины, на территории РФ согласно анализу заболеваемости, по мнению эксперта, составляющее 725 человек.

По итогам анализа «влияния на бюджет» установлено, что пере-

ход больных УПКР, резистентных к лечению на основе платины, получавших только НПТ на лечение винфлунином в комбинации с НПТ требует дополнительных затрат порядка 332 944 руб. для одного пациента или 241 384 391 руб. для курса лечения всех больных данным диагнозом в РФ.

Результаты

- 1. Анализ эффективности показал, что при сравнении терапии УПКР больных, резистентных к препаратам платины, схемой винфлунин + НПТ с только НПТ разница в эффективности составляет 0,3 LYG в пользу исследуемого препарата.
- 2. В ходе анализа затрат, установлена стоимость курсовой терапии одного больного УПКР, резистентного к препаратам платины, которая составила порядка 448 192 руб. для терапии винфлунин + НПТ и порядка 155 248 руб. для НПТ.
- 3. Итог анализа «затраты-эффективность» выражался определением инкрементального показателя «затраты-эффективность», который показывает стоимость одного дополнительного сохраненного года жизни и составляет порядка 1 114 504 руб. для лечения винфлунином в комплексе с НПТ.
- 4. При расчете результата анализа «влияния на бюджет» получено значение дополнительных затрат при переходе с НПТ на терапию винфлунин + НПТ на курс лечения всей популяции больных по РФ, размер которого составил порядка 241 384 391 руб.

Выводы

1. Применение винфлунина в комбинации с НПТ во второй линии химиотерапии, в сравнении с НПТ у больных с УПКР, резистентных к режимам на основе платины, уве-

- личивает продолжительность жизни пациентов на 0,3 LYG.
- 2. По результатам анализа «затраты-эффективность» установлено, что ICER равен 1 114 504 руб. за один добавленный сохраненный год жизни, что не превышает ПГП (1 629 765руб., 2015г.) для РФ и позволяет сделать вывод, что терапия с использованием винфлунина в комбинации с НПТ является «затратно-эффективной» и составляет сумму меньшую по стоимости за один LYG, чем другие современные ЛП используемые в химиотерапии онкологических заболеваний.
- 3. В результате анализа «влияния на бюджет» показано, что использование терапии винфлунин в комплексе с НПТ требует дополнительных финансовых затраты в размере 332 944 руб. на одного пациента или 241 384 391 руб. для всех пациентов в РФ за полный курс лечения, которым показана данная терапия, исходя из расчета потребности в 725 пациентов в год.

Литература

- 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Жавлор от 02.07.2012 г.
- 2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком мочевого пузыря/ Волкова М. И. [и др.]// Общероссийский Союз Общественных Объединений Ассоциации Онкологов России 2014
- 3. Куликов А. Ю., Литвиненко М. М. Методологические основы моделирования при проведении фармакоэкономических исследований: разные уровни сложности и разная ценность полученных результатов// Фармакоэкономика: теория и практика. - 2014. - Т.2.№2. - С. 9-15. 4. Минимальные клинические рекомендации европейского общества медицинской онкологии (ESMO), М.: 2010. – С.196-200.
- 5. Практические рекомендации RUSSCO, 2014. С. 278-281.
- 6. Приказ Минздрава России от 07.11.2012 N 660н
- "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях мочевого пузыря II-III стадии (лучевая терапия)" (Зарегистрировано в Минюсте России 23.01.2013 N 26677).
- 7. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1092н
- "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях мочевого пузыря III-IV стадии (инвазивный и метастатический уротелиальный рак, химиотерапевтическое лечение)"
- (Зарегистрировано в Минюсте России 20.03.2013 N 27793).
- 8. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015. - 236 с.
- 9. Тарифы Федерального фонда обязательного медицинского страхования г. Москвы 2015 г.
- 10. Уэд Надин. Платинорезистентный уротелиальный рак: опыт экспертов// Онкоурология сегодня. 2014. №6. C. 2-3.
- 11. Хабриев Р. У., Куликов А. Ю., Аринина Е. Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа. М.: Медицина. 2011. 128 с.

- 12. Электронный ресурс: aptechka.
- 13. Электронный ресурс: http://www.gks.ru.
- 14. Электронный ресурс: http://info.
- minfin.ru. 15. Электронный ресурс: www.grls.
- rosminzdrav.ru.
 16. Ягудина Р.И., Бабий В.В. Методологические основы анализа эффективности медицинских технологий при проведении фармакоэкономических исследований//

Фармакоэкономика: теория и прак-

17. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Фармакоэкономика в онкологии. М.: ЗАО «Шико». - 2011. - 568 с.

тика. – 2015. – Т.3, №1. – С. 7-11.

- 18. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Фармакоэкономика сахарного диабета второго типа. М.: МИА, 2011. -352 с.
- 19. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Фармакоэкономика в офтальмологии. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. – 304 с.
- 20. Ягудина Р. И., Серпик В. Г. О возможностях совмещения анализа "влияния на бюджет" и анализа "затраты-эффективность" создание "ЗD" фармакоэкономической модели// Фармакоэкономика: теория практика. 2014. Т.2.№3. С. 4-8.
- 21. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Сороковиков И.В. Методологические основы анализа «затраты-эффективность»// Фармакоэкономика: теория и практика. 2014. —T.2,N $^{\circ}2$. —C.23-26.
- 22. Ягудина, Р.И., Хабриев Р.У., Правдок Н.Г. Оценка технологий здравоохранения. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. 416 с.
- 23. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up/ Bellmunt J.[et.al.]// Annals of Oncology: 1–9, 2014.
- 24. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy/ Bellmunt J [et al.]// Ann Oncol. 2013 Jun;24(6):1466-72. doi: 10.1093/annonc/mdt007. Epub 2013 Feb 17.
- 25. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinumcontaining regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract/Bellmunt J [et al.]// Clin Oncol 2009; 27: 4454–4461.
- 26. Safety and effectiveness of vinflunine in patients with metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract after failure of one platinum-based systemic therapy in clinical practice/Daniel Castellano [et all.]// Castellano et al. BMC Cancer 2014, 14:779 http://www.biomedcentral.com/1471-2407/14/779.
- 27. Siegel R, Naishadham D, Jemal A: Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013, 63(1):11 -30.
- 28. Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines/ Stenzl A.[et al.]// European Association of Urology 2011.

Таблица 8. Результаты расчетов ПГП 2015 г. для РФ

	511d 1511115	7.575
ВВП 2015 г., руб.	79 725 000 000 000	Министерство финансов РФ
Численность населения 2015 г., чел.	146 754 300	Федеральная служба государственной статистики
ВВП на душу населения в год, руб.	543 255	
ПГП 2015 г., руб.	1 629 765	

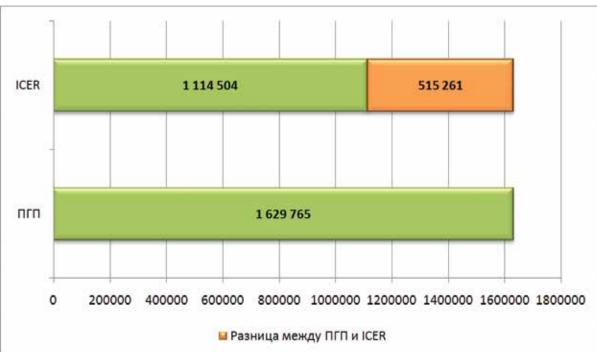


Рис. 3. Результат инкрементального анализа «затраты-эффективность».

Информационная поддержка компании Пьер Фабр

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Демина Елена Андреевна, Тумян Гаяне Сергеевна, Кичигина Мария Юрьевна, Османов Евгений Александрович Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва

Современное лечение лимфомы Ходжкина позволяет излечить порядка 80% больных независимо от стадии заболевания. Однако, использование полихимиотерапии и лучевой терапии приводит к увеличению частоты возникновения отсроченных патологических состояний, индуцированных лечением, таких как сердечно-сосудистые, пульмональные заболевания, вторичные опухоли, бесплодие. Все это, безусловно, снижает качество жизни излеченных больных и у части больных сокращает её продолжительность. Появление новых препаратов таргетного действия на опухолевые клетки Березовского-Рид-Штернберга открывает новые перспективы в лечении лимфомы Ходжкина. В статье приводится обзор исследований по применению нового препарата брентуксимаба ведотина на различных этапах лечения лимфомы Ходжки-

Создание и введение в практику в середине 60-х годов прошлого века схемы полихимиотерапии МОРР для лечения лимфомы Ходжкина (ЛХ) стало одним из наиболее значимых достижений в клинической онкологии: немногим более, чем за полвека ЛХ превратилась из смертельного заболевания в высококурабельное [1]. Однако, использование полихимиотерапии и лучевой терапии привело к увеличению частоты возникновения отсроченных патологических состояний, индуцированных лечением, таких как сердечно-сосудистые, пульмональные заболевания, вторичные опухоли, бесплодие. Это, безусловно, оказывает влияние как на качество жизни излеченных больных, так и на её продолжительность [2]. В настоящее время одной из основных задач, стоящих перед профессиональным сообществом, является поиск баланса между оптимальной эффективностью и минимальным риском развития ранней и поздней токсичности, разработка и применение малотоксичных схем терапии для пациентов с лимфомой Ходжкина. Также нерешенной остается проблема терапии больных, резистентных к стандартной химиотерапии, для лечения которых также необходимы новые опции лечения.

При классической ЛХ опухолевые клетки Березовского-Рид-Штернберга характеризуются наличием на поверхности рецепторов CD30. Так как в нормальной клеточной популяции экспрессия CD30 ограничивается относительно небольшой частью активированных В-клеток, Т-клеток, эозинофилов, клетки Березовского-Рид-Штернберга представляют собой идеальную мишень для терапии моноклональными антителами [3,4].

С этой целью был создан новый препарат брентуксимаб ведотин — конъюгат, состоящий из анти-СD30-антитела, к которому через линкер присоединен химический агент-монометил ауристатин Е (ММАЕ). Коньюгат брентуксимаб ведотин доставляет цитотокси-

ческий агент к клеткам-мишеням и антитело, связываясь с CD30-рецептором, расположенным на поверхности клеток Березовского-Рид-Штернберга, поступают в клетку, где конъюгат перемещается к лизосомам, и ММАЕ высвобождается при разрушении линкера. В клетке ММАЕ ингибирует полимеризацию тубулина, блокирует G2/М-переход в клеточном цикле, что вызывает апоптоз опухолевой клетки [5].

Крупное международное многоцентровое исследование II фазы, проведенное Younes A. с соавторами в большой группе больных (102 больных) с рефрактерным и рецидивирующим течением ЛХ показало высокую эффективность брентуксимаба ведотина в монорежиме даже у больных с таким неблагоприятным течением заболевания [6]. Общий ответ констатирован у 75% больных, у 35% была достигнута полная ремиссия. Большинство нежелательных эффектов при лечении брентуксимабом ведотином купировалось стандартной сопроводительной терапией, и их выраженность не превышала I-II степени. Выраженная токсичность (III-IV степени) проявилась только в виде периферической нейропатии у 8% больных, но следует отметить, что у 23% больных и до начала лечения брентуксимабом отмечалась периферическая нейропатия, связанная с большим объемом предшествующего лечения. У 19% больных развилась нейтропения III-IV степени, но необходимо подчеркнуть значительную предлеченность всех больных - медиана химиотерапевтических режимов составила 3,5 (от 1 до 13). 89% больных получили высокодозную химиотерапию с последующей аутоТГСК, 11% пациентам было проведено 2 аутоТГСК [6]. Однако, длительность ремиссий была короткой, медиана составила 6 месяцев и только в группе больных с полной ремиссией достигла 22 месяцев [6].

Брентуксимаб ведотин был зарегистрирован в США (2011г.) и Европе (2012г.) для лечения больных ЛХ с рецидивом после проведенной аутологичной трансплантации стволовых клеток, а также для пациентов с резистентностью к проводимой терапии или с рецидивом, получивших более 2-х линий химиотерапии, которым аутологичная трансплантация стволовых клеток не может быть выполнена.

Исследование, проведенное во Франции и включившее 241 больного ЛХ с множественными рецидивами или резистентным течением, полностью подтвердило эти результаты. Французские исследователи обратили внимание на то, что значительное улучшение ответа наблюдается уже после четвертого введения брентуксимаба: на этом этапе общий ответ составил 58%, полные ремиссии 26%. После окончания всей программы лечения полных ремиссий было 23%, частичных - 9%. После лечения брентуксимабом консолидация

полученного ответа проведена у 70 из 241 больных. Возможность проведения трансплантации была реализована у 25% больных: аутологичная трансплантация проведена 29 пациентам, аллогенная – 27; 11 больным была проведена консолидирующая лучевая терапия [7].

Полученные результаты инициировали около 60 новых исследований, которые призваны определить место брентуксимаба ведотина в современном лечении ЛХ.

В 2013 году начато многоцентровое исследование, в котором брентуксимаб ведотин добавляется к стандартной программе ABVD (ABVD+A) или заменяет блеомицин (AVD+A) у больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. Предварительная оценка результатов лечения 51 пациента показала высокую эффективность и меньшую токсичность программы AVD+A по сравнению с ABVD+A: частота пульмонитов 0 против 36%, соответственно [8,9]. Важно отметить, что постоянно изучается возможность снижения токсичности применяемых схем химиотерапии при сохранении их эффективности.

В связи с высокой токсичностью схемы BEACOPP-escalated GHSG (немецкая группа по изучению лимфомы Ходжкина) в течение последнего десятилетия неоднократно предпринимались попытки деэскалации схемы в рамках различных рандомизированных протоколов: программы BEACOPP-14, «4+4» (4 цикла BEACOPP-escaletad + 4 цикла BEACOPP-based), 6 циклов BEACOPP-escalated.

Немецкая группа предприняла попытку введения брентуксимаба ведотина в первую линию терапии с целью снижения токсичности схемы BEACOPP-escalated. В октябре 2012 года начато включение больных в исследование по сравнению BEACOPP-escalated и новой схемы, получившей название BrECADD. За основу взята схема ВЕАСОРР-14, в которой блеомицин был заменен на брентуксимаб ведотин, преднизолон на дексаметазон, прокарбазин на дакарбазин, а доза доксорубицина увеличена до 40 мг/м2, число циклов при этом сокращено до 6. При оценке предварительных результатов в группе из 48 больных, получивших лечение по схеме BrECADD, полные ремиссии достигнуты у 91%. По мнению авторов, лечение хорошо переносится, а по эффективности не уступает программе ВЕАСОРРэскалированный - 91,7% в исследовании HD15, проведенном ранее GHSG [10].

В 2015 году представлены первые результаты исследования II фазы с включением брентуксимаба ведотина в программу лечения больных с впервые выявленной ЛХ.

J. S. Abramson с соавторами из Massachusetts General Hospital Cancer Center сообщили о первых результатах лечения 36 больных с ранними (IA-IIB без массивного поражения лимфатических узлов) стадиями классической ЛХ с весь-

ма интересным дизайном, предполагающим отказ от лучевой терапии у этой группы больных [11]. Схема терапии включала в себя 2 введения брентуксимаба ведотина в дозе 1,2 мг/м2 в 1 и 15 дни цикла, после чего проводилась оценка эффекта по данным ПЭТ. В дальнейшем больные, у которых было подтверждено отсутствие прогрессирования, получили 2 цикла по схеме брентуксимаб ведотин+AVD, после чего проводилось повторное ПЭТ-исследование и при подтверждении достижения полной ремиссии пациенты получали еще 2 консолидирующих цикла брентуксимаба ведотина+AVD, а при достижении частичной ремиссии или стабилизации - 4 цикла. При оценке результатов после 2 введений брентуксимаба ведотина в режиме монотерапии у 53% больных достигнута полная ремиссия. После выполнения всей программы терапии число полных ремиссий возросло до 91%, у 1 больного констатировано прогрессирование. 2 больных, достигших полной ремиссии, не вошли в оценку в связи с развитием у них токсических осложнений. Наиболее частыми осложнениями были нейтропеническая лихорадка и периферическая нейропатия. Последнюю авторы объясняют сочетанием брентуксимаба ведотина с винбластином и планируют в дальнейшем исследовании исключить винбластин и оценить эффективность сочетания брентуксимаб ведотин+AD [11].

A. Kumar с соавторами из Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York представили результаты терапии группы из 24 больных со II стадией ЛX и неблагоприятным прогнозом, в которой половину составили больные с IIBX (ширина тени средостения 10-16,9см) и IIBE стадиями [12]. Программа лечения состояла из 4 циклов, включающих брентуксимаб ведотин+AVD с последующей ЛТ на зоны исходного поражения в дозе 30Гр и ПЭТконтроль после 2 и 4 циклов. После 2 циклов полная ПЭТ-негативная ремиссия была достигнута у 88% больных в группе в целом, а в группе с массивным поражением средостения и стадией Е полная ПЭТнегативная ремиссия достигнута у 82% больных после 4-го цикла. Авторы отмечают отсутствие развития клинически значимой пульмональной токсичности у пациентов. Возникновение периферической нейропатии III степени, потребовавшей прекращения лечения, наблюдалось у 3 больных. В заключении авторы делают вывод о высокой эффективности сочетания брентуксимаб ведотин+AVD даже у больных с массивным поражением средостения [12].

До настоящего времени не разработаны стандарты терапии для больных лимфомой Ходжкина старше 60 лет, что связано с высоким уровнем коморбидности у большинства пациентов. При лечении больных ЛХ старшей возрастной группы наиболее частым и грозным осложнением является

блеомициновый пульмонит. Весьма актуальна возможность замены блеомицина на менее пульмонотоксичный препарат.

A. M. Evens с соавторами из Tufts Medical Center, Boston сообщили о своем опыте лечения больных ЛХ старшей возрастной группы по программе, сочетающей монотерапию брентуксимабом ведотином и циклы полихимиотерапии AVD [13]. Всего лечение получили 26 больных, медиана возраста которых составила 69 лет - от 60 до 88. У 92% больных диагностированы III-IV стадии заболевания, IPS 3-7 у 54% пациентов, медиана индекса коморбидности CIRS 5 - от 0 до 19. Лечение включало 2 введения брентуксимаба ведотина в дозе 1,8 мг/м2 с интервалом 3 недели с последующим проведением 6 циклов полихимиотерапии по схеме AVD. Больным, достигшим полной или частичной ремиссии проводились 4 консолидирующих введения брентуксимаба ведотина. Полные ремиссии были диагностированы у 30% больных уже после первых двух введений брентуксимаба ведотина (общий ответ на этом этапе составил 85%), а после окончания химиотерапии AVD - у 94% больных. Авторы акцентируют внимание на высокой эффективности и удовлетворительной переносимости лечения, однако, выводы об отдаленных результатах делать еще рано [13]. В настоящее время можно уверенно говорить, что брентуксимаб ведотин также займет значительное место в лечении пожилых больных.

Продолжается активный поиск места брентуксимаба ведотина в лечении рецидивов и резистентных форм ЛХ. Результаты крупного рандомизированного исследования AETHERA были представлены в этом году [14]. В данном слепом, плацебо-контролируемом исследовании изучалось воздействие брентуксимаба ведотина на остаточную минимальную болезнь у больных с высоким риском рецидива после проведения высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток крови. Результаты исследования достоверно показали не только преимущество в уровне выживаемости без прогрессирования у больных, получавших брентуксимаб ведотин, но также вычисленные в мультивариантной модели отношения рисков иллюстрирующие, что консолидация с применением брентуксимаба даже более важна, чем все другие оцененные клинические факторы, в том числе достижение полной ремиссии при терапии рецидива – рис. 1. Интересное дополнение, сделанное

по результатам анализа исследования AETHERA, было представлено в постерном сообщении V. Вопthapally с соавторами на 13-й Международной конференции по злокачественным лимфомам (13th ICML) в Лугано [15]. Авторы сравнили качество жизни больных, по-

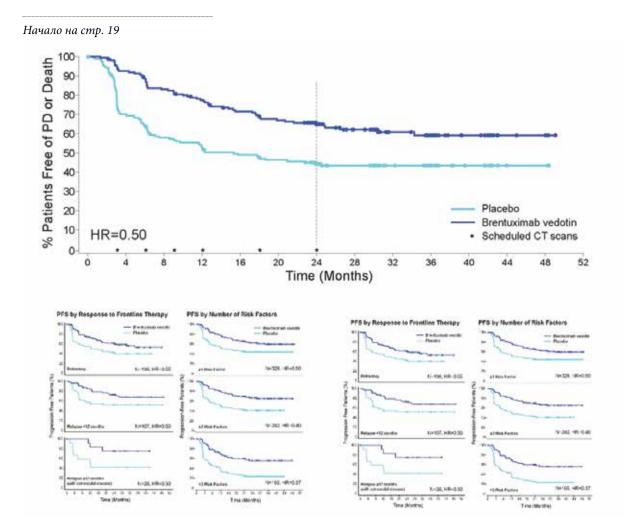


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования у больных ЛХ с высоким риском рецидива после проведения высокодозной химиотерапии с последующей аутотрансплантацией стволовых клеток крови, получавших БВ в сравнении с плацебо и мультивариантный анализ в зависимости от факторов риска. Цитируется по Walewski J., et al. ASCO 2015, Abs. 8519.

лучавших брентуксимаб ведотин и плацебо, и выявили дополнительное преимущество применения брентуксимаба: в группе, получавшей брентуксимаб: больным реже требовалась госпитализация и они реже пропускали рабочие дни – медиана составила 15 дней и 26 дней, соответственно. Авторы делают вывод, что необходимо дальнейшее изучение экономического аспекта применения ранней консолидации брентуксимабом ведотином после аутоТГСК при ЛХ.

Продолжается поиск возможных комбинаций брентуксимаба ведотина с различными препаратами второй линии для лечения рецидивов ЛХ после высокодозной химио-

терапии и больных с резистентным течением заболевания, которым невозможно проведение высокодозной химиотерапии. Результаты оценки клинических данных при применении схемы, включающей брентуксимаб ведотин и бендамустин, у этой группы больных представили J. Kuruvilla с соавторами [16]. Лечение проведено 27 больным ЛХ и 1 больному анапластической крупноклеточной лимфомой. В этой крайне неблагоприятной группе больных (медиана линий системной терапии 5 - от 1 до 19) общий ответ составил 63%: ПР -15% и ЧР - 48%.

Появились первые сообщения об эффективном сочетании брентук-

симаба ведотина с инфузией донорских лимфоцитов у больных с ранним рецидивом после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, позволившее индуцировать опухолеспецифический иммунитет и устойчивую ремиссию [17].

Таким образом, введение в клиническую практику брентуксимаба ведотина открывает двери в новую эру в лечении ЛХ. Основанные на брентуксимабе комбинации преображают все этапы терапии ЛХ: лечение впервые выявленного заболевания, предтрансплантационную и посттрансплантационную терапию. Уже в ближайшее время результаты проводимых исследо-

ваний могут изменить стандарты ведения этих больных.

Литература

1. De Vita VT. The consequences of the chemotherapy of Hodgkin's disease: the 10th David A. Karnofsky memorial lecture. Cancer 1081, 47:1-13.

2. Engert A., Horning S. J., editors. Hematologic malignancies: Hodgkin lymphoma. A Comprehensive Update on Diagnostics and Clinics. Berlin Heidelberg. Springer, 2011.

3. Falini B, Pileri S, Pizzolo G, et al: CD30 (Ki-1) molecule: A new cytokine receptor of the tumor necrosis factor receptor superfamily as a tool for diagnosis and immunotherapy. Blood 85:1-14, 1995.

4. Matsumoto K, Terakawa M, Miura K, et al: Extremely rapid and intense induction of apoptosis in human eosinophils by anti-CD30 antibody treatment in vitro. J Immunol 172:2186-2193, 2004.

5. Katz J, Janik JA, Yones A. Brentuximab vedotin (SGN-35). 2011 Clin Cancer Res 17:6428-6436.

6. Younes A, Gopal AK, Smith SE et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol 2012, 30:2183-2189.

7. Perrot A, Monjanel H, Bouabdallah R, et al. Brentuximab vedotin as single agent in refractory or relapsed CD30-positive Hodgkin lymphoma: the French name patient program experience in 241 patients. Haematologica 2014; 99(s1), 498, abstr S1293

8. Connors J., Ansell S., Park S.I. et al. Brentuximab Vedotin Combined with ABVD or AVD for Patients with Newly Diagnosed Advanced Stage Hodgkin Lymphoma: Long Term Outcomes. Blood. 2014; 124(21): Abstract 292.

9. Younes A, Connors JM, Park SI, et al. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study. Lancet Oncol 2013; 14: 1348–56 10. Borchmann P, Eichenauer D, Plütschow A, et al. Targeted Beacopp Variants In Patients With Newly

Diagnosed Advanced Stage Classical Hodgkin Lymphoma: Interim Results Of a Randomized Phase II Study. Blood 2013, 122:4344.

11. Abramson JS, Arnason JE, LaCasce AS, et al. Brentuximab vedotin plus AVD for non-bulky limited stages classical Hodgkin lymphoma: a phase 2 trail. Hematol Oncol 2015; 33:146, abstr 087

12. Kumar A, Yahalom J, Schoder H, et al. Preliminary efficacy and safety of brentuximab vedotin and AVD chemotherapy followed by involved-site radiotherapy in early stage, unfavorable risk Hodgkin lymphoma. Hematol Oncol 2015; 33:147, abstr 088 13. Evens AM, Hamlin P, Nabhan C, et al. Sequential brentuximab vedotin and AVD for older Hodgkin lymphoma patients: initial results from a phase 2 multicentre study. Hematol Oncol 2015; 33:147, abstr 089

14. Moskowitz CH, Paszkiewicz-Kozik E, Nadamanee A, et al. Analisis primary-refractory Hodgkin lymphoma pts in a randomized, placebo-controlled sdudy brentuximab vedotin consolidation after autologous stem cell transplant. Hematol Oncol 2015; 33:165, abstr 120 15. Bonthapally V, Ma E, Viviani S, et al. Healthcare utilization in the AETHERA trail: phase 3 study of brentuximab vedotin in patients at increased risk of residual Hodgkin lymphoma post ASCT. Hematol Oncol 2015; 33:193, abstr 177

16. Kuruvilla J, Connors JM, Sawas A, et al. A phase 1 study of brentuximab vedotin (BV) and bendamustine (B) in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (HL) and anaplastic large T-cell lymphoma (ALCL). Hematol Oncol 2015; 33:148, abstr 090

17. Theurich S, Malcher J, Wennhold K, et al. Brentuximab Vedotin Combined With Donor Lymphocyte Infusions for Early Relapse of Hodgkin Lymphoma After Allogeneic Stem-Cell Transplantation Induces Tumor-Specific Immunity and Sustained Clinical Remission. JCO Feb 10, 2013:e59-e63; published online on December 26, 2012; 10.1200/JCO.2012.43.6832.

RosOncoWeb

Старейший сайт. Новейшая информация.

Мы публикуем последние новости онкологии.

НОВОЕ В ОНКОЛОГИИ ПЕМБРОЛИЗУМАБ-ИНГИБИТОР PD-1 В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Петенко Наталия Николаевна,

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

Введение

За последние 5 лет противоопухолевая иммунотерапия совершила гигантский скачек, из дополнительной лечебной опциииммунотерапия стала перспективнымметодом лечения распространенных злокачественных опухолей, среди которых наиболее изучены меланома и немелкоклеточный рак легких (НМРЛ). Успех обеспечил новый лечебный подход, который заключается вустранении негативной регуляции Т-лимфоцита, вместо попытки активации иммунной системы. Сегодня иммуноонкологическое направление противоопухолевой терапии активно исследуется присамых разных злокачественных опухолях.

Многочисленные мутации в опухолевых клетках являются источником большого разнообразия опухолеассоциированных антигенов, которые могут стать хорошей мишенью для распознавания цитотоксическими Т-лимфоцитами. Однако естественные механизмы иммунной регуляции предотвращают активацию и эффективную реализацию противоопухолевого иммунного ответа. Кроме того локальная иммуносупрессия, опосредованная опухолью, позволяет ей успешно избегать противоопухолевого иммунологического надзора, а также является одной из главных причин неэффективности иммунотерапевтических лечебных подходов.

Понимание иммуномодуляторных механизмов, принимающих участие в контроле противоопухолевого иммунного ответа, привело к открытию большого количества регуляторных молекул - точек иммунного контроля,самыми изученными из которых на сегодняшний день являются CTLA-4 (цитотоксический лимфоцитарный антиген 4) иPD-1 (рецептор программированной гибели 1), а такжеего лиганды PD-L1 и PD-L2 (лиганды программированной гибели 1 и 2), которые экспрессируются на поверхности иммунных и опухолевых клеток.

Для эффективной реализации

противоопухолевого иммунного ответа активированный зрелый противоопухолевый Т-лимфоцит должен покинуть л/у, найти опухоль и уничтожить ее, однако зачастую опухолевые клеткина своей поверхности экспрессируют PD-L1 и PD-L2, которые взаимодействуют с PD-1 активированного Т-лимфоцита и индуцируют его гибель посредством апоптоза, таким образом опухоли удается избегать противоопухолевого иммунного ответа [1]. См рис 1 и 2.

Первым зарегистрированным в своем классе препаратом, который блокирует связывание PD-1 рецепторов Т-лимфоцитов с их лигандами на клетках опухоли и устраняет естественную защиту опухоли от иммунной системы, стал пембролизумаб (производитель – компания MSD).

ПЕМБРОЛИЗУМАБ

Это высокоселективное гуманизированное моноклональное антитело изотипа IgG4-карра, которое блокирует взаимодействие между рецептором PD-1 на поверхности Т-клеток и PD-L1 и PD-L2 лигандами на клетках опухоли и ее микроокружения.

4 сентября 2014 пембролизумаб (Keytruda, MSD) был одобрен FDA для лечения больных нерезектабельной или метастатической меланомой III и IVстадий при неэффективности терапиии пилимумабом или ингибиторами BRAF. На сегодняшний день пембролизумаб уже зарегистрирована в более чем 39 странах мира. В частности, в странах Европейского Сообщества препарат зарегистрирован с июля 2015 года с показанием 1 и 2 линии терапии диссеминированной меланомы. Препарат назначается вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1 на клетках опухоли [3]. Пембролизумаб первый в своей группе иммуно-онкологических препаратов получил положительные рекомендации Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE) для лечения распространенной меланомы

Пембролизумаб прошел процедуру ускоренной регистрации FDA и применяется в США для лечения метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с октября 2015. FDA одобрило пембролизумаб для лечения пациентов с НМРЛ и экспрессией PD-L1 (биомаркера, являющегося предиктором эффективности терапии).

Меланома кожи

Лечение больных, у которых отмечено прогрессирование заболевания после терапии анти-CTLA4 антителами, ингибиторами MEK/ BRAF или химиотерапии, попрежнему остается серьезной проблемой.

В 2011 году было начато проведение большого клинического исследования I фазы КЕҮNOTE-001, n=655 по оценке безопасности и эффективности пембролизумаба (Pembro), который исследовался в разныхдозах (2 мг/кг или 10 мг/кг) и разных режимах (каждые 2 или 3 недели) для лечения больных диссеминированной меланомой кожипосле разных видов предшествующей терапии:

(1) В первой нерандомизированной когортебольных (n=135), которые ранее получали ипилимумаб (IPI-T) или не получали (IPI-N), терапию пембролизумабом проводили в дозах 2 мг/кг каждые 3 недели, 10 мг/кг каждые 3 недели или 10 мг/кг каждые 2 недели [4].

После получения первых убедительных данных по эффективности и безопасности пембролизумаба (Pembro) в 2012 году в протокол клинического исследования были внесены поправки для наборатрехдополнительных расширенных когорт больных меланомой для определения эффективной дозы и режима введения Pembro[5].

Дополнительные расширенные когорты больных КЕҮNOTE-001 включали:

(2) Рандомизированное исследование с участием больных (IPI-T, n=173), которые получали Pembro

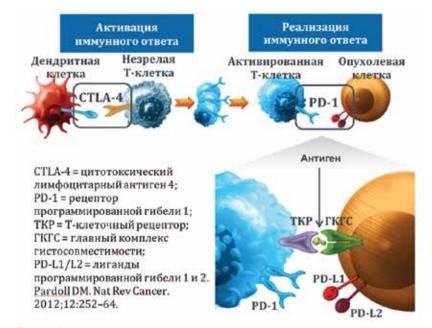


Рис. 2. Регуляция противоопухолевого иммунного ответа

в дозах 2 мг/кг каждые 3 неделипо сравнению с 10 мг/кг каждые 3 нелели:

(3) Рандомизированное исследование с участием больных (IPI-N, n=103), которым вводилиРетво в дозах 2 мг/кг по сравнению с 10 мг/кг каждые 3 недели;

(4) Рандомизированное исследование с участием больных (IPI-NuIPI-T, n=244), которые получали Ретво в дозах 10 мг/кг каждые 3 неделипо сравнению с 10 мг/кг каждые 2 недели. Обобщенный анализ включает данные по 655 пациентам (IPI-NuIPI-T)[4].

Характеристика пациентов

Большинство пациентов принимавших участие в исследовании были мужчинами, медиана возраста составила 61 год. У 25% больных в опухоли выявлена мутация BRAFV600, у 78% –М1с стадия заболевания, а у 38% уровень ЛДГ>ВГН.75% больных ранее получали другие виды терапии. Более подробно характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Безопасность пембролизумаба

Средняя продолжительность терапии пембролизумабомсоставила 15 месяцев. Частота всех нежелательных явлений (НЯ) - 82% в группе IPI-Т и 85% в группе IPI-N. Частота НЯ 3-4 степени – 14%. Летальных исходов, обусловленных осложнением терапии, не отмечено. Отмена терапии из-за НЯ – 4%. Самые частые иммунно-опосредованные НЯ включали: гипотиреоз, гипертиреоз и пульмонит, реже - колит, гепатит, нефрит и увеит. Другие НЯ отмеченные более чем у 2-х больных, включают: тиреоидит, слабость, гипофизит, гипофункцию гипофиза, сыпь, миозит, генерализованную сыпь.

Эффективность пембролизумаба

У большинства пациентов (71%) после терапии Pembro отмечено уменьшение очагов на 36% (медиана). Обобщенная частота объективных ответов у всей популяции больных составила 33%, полные ответы зарегистрированы у 8%.

Наиболее высокая частота объективных ответов отмечена в группе больных M1b стадии (метастазы в легкие). Факторами, которые неблагоприятно сказывались на эффективности лечения, оказались повышенный уровень ЛДГ и большой объем опухоли. Доза Pembro (2 или 10 мг/кг) или режим его применения(каждые 2 неделиили каждые 3 недели) не оказывалисущественного влияния на эффективность терапии. Медиана общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в общей популяции пациентов составили 22,8 месяца и 4,4 месяцев, соответственно. 1- и 2-х летняя общая выживаемость - 66% и 49%, соответственно. Продолжительность объективных ответов в общей популяции пациентов достигла 28,2 месяцев. При этом в первой линии терапии Pembro продемонстрировал более высокие показатели эффективности. См таблицу 2.

Выводы

В исследовании КЕҮNOTE-001 установлена высокая эффективностьпембролизумабав лечении больных диссеминированной меланомы вне зависимости от предшествующей терапии, при этом медиана продолжительности объективных ответов превысила 2 года. Препарат продемонстрировал удовлетворительный профиль токсичности и низкую частоту НЯ 3-4 степени в отсутствии смертельных исходов, обусловленных терапией. Эффективность Рет может достигать 70% при высоком уровне экспрессии PD-L1 на клетках опухоли и ее микроокружения, однако у некоторых больных препарат может быть эффективным и при низком уровне экспрессии PD-L1 или ее отсутствии [4].

КЕҮNOTE 002 – это рандомизированное контролируемое исследование II фазы,целью которого явилась оценка эффективности и безопасностипембролизумаба, а также его влияния на качество жизни в группе больных метастатической меланомой резистентной к терапии ипилимумабом и ингибиторами BRAF/



Рис. 1. Противоопухолевый иммунный ответ

May KF Jr et al. In: Prendergast GC et al. Cancer Immunotherapy. 2nd ed. Elsevier; 2013:101–113.

МЕК. В исследовании приняли участие 540 пациентов.

Основной целью оценки эффективности была выбрана выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ), дополнительные цели включали частоту ответов и их продолжительность, а также безопасность. Пациенты были рандомизированы в отношении 1:1:1 для терапии Pembro в дозе 2 мг/кг (n=180) или 10 мг/кг (n=181) каждые 3 недели, или проведения химиотерапии по выбору исследователя (n=179).Впоследствии, 86 из 179 больных из группы химиотерапии были переведены на лечение Pembro (46 больных на 2 мг/кг и 40 больных на 10 мг/кг Pembro). Исследование было открытым по типу лечения. Стратификация проводилась по статусу ECOG, уровню ЛДГ и наличию мутации BRAF V600. Группы пациентов были хорошо сбалансированы по основным характеристикам.

Характеристика пациентов

Висцеральные метастазы (стадия M1c) и повышенный уровень ЛДГ были зарегистрированы у 446 (83%) и 218 (40%) больных, соответственно. Всем пациентам ранее проводилась терапия ипилимумабом, большинствобольных получили 2 и более линий терапии, включая химиотерапию. 25% больным ранее проводилась терапия ингибиторами BRAF/MEK[6].

Эффективность

Пембролизумаб продемонстрировал достоверное улучшение выживаемости без прогрессированияпо сравнению с химиотерапией, HR=0,57 (95%ДИ, 0,45-0,73;p<0,0001) для Pembro 2 мг/кг иHR=0,50 (95%ДИ, 0,39-0,64; p<0,0001) для Pembro 10 мг/кг. См рис 3. Данные по общей выживаемости пока не недоступны.

Частота ответов на Pembro 2 мг/кг, Pembro 10 мг/кг и химиотерапию составили 21%, 26% и 4%, соответственно. Разные дозы Pembro не оказывали достоверного влияния на эффективность и токсичность терапии, в связи с чем к дальнейшему применению Pembro рекомендован в дозе 2 мг/кг. Медиана продолжительности ответа на терапию Pembro не достигнута,в то время как в группе химиотерапии она составила 37 нетель

Безопасность

Нежелательные явления (НЯ) 3-4 степени отмечены у 11%, 14% и 26% больных в группах Pembro 2 мг/кг, Pembro10 мг/кг и химиотерапии, соответственно. Качество жизни больных в процессе терапии Pembro было достоверно лучше, чем в группе химиотерапии.

Выводы

По сравнению с химиотерапией пембролизумаб достоверно снижает риск прогрессирования и смерти больных диссеминированной меланомой кожи, у которых после терапии ипилимумабом и/или ингибиторами BRAF/MEK отмечено прогрессирование заболевания. Частота ответов на пембролизумаб у резистентных к предшествующему лечению пациентов составила 21-26% при большой продолжительности ответов (медиана не достигнута).

Таблица 1. Характеристика пациентов. KEYNOTE-001, n=655

Возраст, медиана (диапазон)	61 (18-94)
Мужчины	62%
Статус ECOG:	
0	68%
1	32%
Статус мутации BRAFV600:	
Есть мутацияBRAF	24%
Дикий тип BRAF	75%
Статус неизвестен	1%
Мтс поражение головного мозга в анамнезе	8%
Уровень ЛДГ>ВГН	38%
Стадия заболевания:	
M0	1%
M1a	8%
M1b	14%
M1c	78%
Предшествующая терапия:	
0 линий	25%
1 линия	31%
2 линии	27%
≥ 3 линий	17%
Тип предшествующего лечени	1Я:
Ипилимумаб	52%
Химиотерапия	33%
BRAF ингибиторы	17%
Другая иммунотерапия	26%
Другая терапия	14%
Другая терапия	14%

ЛДГ – лактатдегидрогеназа;

ВГН – верхняя граница нормы.

Удовлетворительный профиль токсичности пембролизумаба позволяет сохранить качество жизни больных во время лечения[6].

Еще одно крупное рандомизированное клиническое исследование III фазы - КЕҮNОТЕ-006, где проводилось сравнение эффективности, ипилимумаба и пембролизумаба у больных метастатической меланомой кожи. В исследовании приняли участие 834 больных, которые были рандомизированы в группы терапии Pembro в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели(n=279) или каждые 3 недели (n=277), или для 4-х введений ипилимумаюа в стандартной дозе 3 мг/ кг (n=278). Стратификация производилась по статусу ECOG (0 или 1), линии терапии (1 или 2), экспрессии PD-L1 (позитивный статус экспрессии против негативного).

Характеристика пациентов

Группы пациентов были сбалансированы по основным характеристикам. 65,8% больных не получали ранее никакого системного лечения, у 68,7% – статус ЕСОО 0, у 65,3% –М1с стадия заболевания, у 32,4% – уровень ЛДГ выше нормы, Мутация BRAFV600 – у 36,2%, экспрессия PD-L1 в опухоли – у 80,5% больных.Главными целями для оценки эффективности были выбраны выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ), дополнительные

цели – частота ответов, их продолжительность, а также безопасность [7].

Эффективность

Первый промежуточный анализ показал достоверное улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с Ірі, HR=0,58 (95%ДИ, 0,46-0,72; р<0,001) для режима введения каждые 2 неделии НR=0,58 (95%ДИ, 0,47-0,72; p<0,001) для режима введения каждые 3 недели.См рис 4. Показатели 6-месячной выживаемости без прогрессирования для групп пеморолизумаба, а также Ірі составили 47,3%, 46,4% и 26,5%, соответственно; а медиана выживаемости без прогрессирования - 5,5 месяца, 4,1 месяца и 2,8 месяцев, соответственно. Достоверное преимущество ВБП после терапии пембролизумабом по сравнению сІрі было отмечено во всех подгруппах пациентов (исходя из статуса ECOG, линии терапии, статуса мутации BRAF). Пембролизумаб был эффективнее Ірі вне зависимости от статуса экспрессии PD-L1[7].

1-летняя общая выживаемость(ОВ) в группах терапии пембролизумабом каждые 2 или 3 недели, а также Ірі составила 74,1% [HR=0,63 (95%ДИ, 0,47-0,83; p<0,0005)], 68,4% [HR=0,69 (95%ДИ, 0,52-0,90; p<0,0036] и 58,2%, соответственно. См рис 5. В связи с полученными данными по эффективности Ретвого, пациентам, у которых отмечено прогрессирование после Ірі, было разрешено проведение терапии Ретвого. Медиана ОВ не была достигнута ни в одной из групп. Частота ответов составила 33,7%, 32,9% и 11,9% для групп Ретвого при введении каждые 2 или 3 неделии Ірі, соответственно. Ответы на лечение во всех группах были длительными.

Безопасность

Нежелательные явления 3-5 степени, обусловленные терапией, в группах пембролизумаба при введении каждые 2 или 3 недели и Ірі составили 13,3%, 10,1% и 19,9%, соответственно. Самые частые НЯ для Pembro: слабость, диарея, сыпь, зуд; а для Ірі: зуд, диарея, слабость, сыпь. Иммунно-опосредованные НЯ: для Pembro чаще отмечен гипотиреоз и гипертиреоз, а для Ірі-колит и гипофизит [7].

Выводы

Пембролизумаб достоверно улучшает общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных диссеминированной меланомой кожи по сравнению сипилимумабом,а также обладает менее выраженной токсичностью[7].

НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ

сти от режима введения препарата). Частота ответов во всей популяции больных составила 19,4%, а медиана продолжительности ответа - 12,5 месяцев. Медиана выживаемости без прогрессирования достигла 3,7 месяцев, а медиана общей выживаемости - 12 месяцев. Пороговое значение экспрессии PD-L1, которое ассоциировалосьс более высокой эффективностью, было выбрано на уровне 50% клеток. См рис 6 и 7. В группе больных с уровнем экспрессии PD-L1 не менее 50% частота ответов на лечение составила 45,2%, а медиана выживаемости без прогрессирования - 6,3 месяца. Медиана общей выживаемости не достигну-

Выводы

та[8].

У больных НМРЛ с уровнем экспрессии PD-L1 не менее 50% пембролизумаб достоверно эффективнее.

KEYNOTE-010

По данным пресс релиза компании Merck от 26 октября 2015в рандомизированном клиническом исследовании II/III фазы КЕҮNОТЕ-010 по сравнениюэффективности двух дозовых режимов пембролизумаба (2 мг/кг и 10 мг/кг каждые 3 недели) с доцетакселом в лечении больных НМРЛ достигнута основная цель. В исследовании принимали участие пациенты, у которых предшествующая системная терапия оказалась неэффективной, а в опухоли была

Таблица 2. Эффективность пембролизумаба в первой линии (n=133), KEYNOTE-001

Эффективность*	Все пациенты, n=133	Дикий тип	61 (18-94)
BRAF V600, n=109	Мутация	Мужчины	62%
BRAF V600, n=22			
Частота полных ответов, %	13,5%	12,8%	18,2%
Частота объективных ответов, %	45,1%	45,0%	50,0%
Контроль заболевания, %	60,9%	60,3%	63,6%

*RECIST1.1

РАК ЛЕГКОГО

В клиническом исследовании I фазы **КЕҮNOTE-001** принимали участие пациенты НМРЛ (n=495). Помимо безопасности и эффективности также производилась оценка экспрессии PD-L1в опухоли для выявления порогового уровня экспрессии, который будет прогностически значим в отношении эффективности лечения.

Пациенты получали Pembro в дозах 2 или 10 мг/кг каждые 3 неделиили 10 мг/кг каждые 2 недели. В первой группе 182 больных проводили общую оценку уровня экспрессии PD-L1 в опухоли, во вторую группу уже включали больных с экспрессией PD-L1 не менее, чем на 50% клеток опухоли,для валидизации этих данных,n=313.

Экспрессия PD-L1 оценивалась при помощи ИХГ анализа, определялипроцент опухолевых клеток, мембрана которых окрашена анти-PD-L1 антителами. Нежелательные явления включали: слабость, зуд, снижение аппетита (вне зависимо-

выявлена экспрессия PD-L1 хотя бы на уровне 1%. Оценивалась общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования пациентов, частота ответов и их продолжительность, безопасность. Пембролизумаб достоверно увеличивает общую выживаемостьпо сравнению с доцетакселом вне зависимости от дозы препарата и при любом уровне экспрессии PD-L1 выше 1%.

ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ГОЛОВЫ И ШЕИ

Плоскоклеточный рак головы и шеи является потенциально курабельным у многих пациентов, однако терапия местных рецидивов и метастатической болезни представляет существенные сложности. В настоящее время терапевтические подходы к лечению таких пациентов огранительно

При этом пембролизумаб продемонстрировал многообещающую клиническую эффективность в лече-

нии больных рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи.

В клиническом исследовании Ib фазы 60 пациентов, у которых была выявлена экспрессия PD-L1 в опухоли (>1% позитивных клеток в опухоли или строме по данным ИГХ), получали терапию пембролизумабом в дозе 10мг/кг каждые 2 недели. Пембролизумаб продемонстрировал удовлетворительную переносимость, наиболее частыми нежелательными явлениями были утомляемость и кожный зуд. Примерно у половины пациентов наблюдалось уменьшение очагов, а у 20% больных зарегистрированы объективные ответы. Степень ответа опухоли в значительной степени коррелировала со степенью экспрессии PD-L1, при этом в группах с ВПЧпозитивными и ВПЧ-негативными опухолями частота ответов существенно не отличалась [9]. В настоящее время исследования в этой области продолжены, планируется клиническое исследования III фазы.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Было установлено, что PD-L1 может экспрессироваться при целом ряде опухолей, что позволило предположить успех применения ингибиторов PD-1 при разных элокачественных новообразованиях. В настоящее время проводится несколько клинических исследований по оценке эффективности пембролизумаба у пациентов с рефрактерной множественной ми-

Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования KEYNOTE-002, n=540

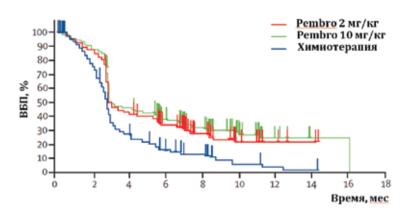
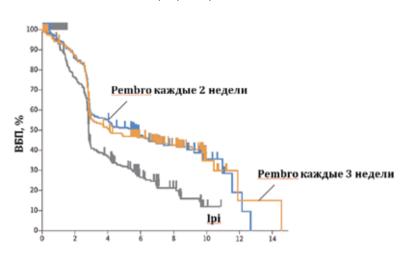


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования. KEYNOTE-006, n=834



еломой как в монотерапии, так и в комбинациях с леналидомидом и низкими дозами дексаметазона [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пембролиумаб эффективен в лечении диссеминированной меланомы кожи и НМРЛ, резистентных к другим видам лечения, включа-

ющих химиотерапию и таргетную терапию, а также обладает клинической активностью в отношении других опухолей.

Препарат продолжает активно исследоваться при опухолях головы и шеи [9], колоректальном раке и других опухолях желудочно-кишечного тракта [11]. В настоящее время проводятся клинические ис-



Рис. 5. Общая выживаемость KEYNOTE-006, n=834

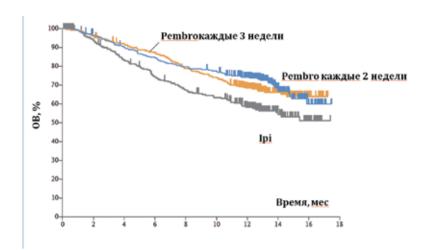
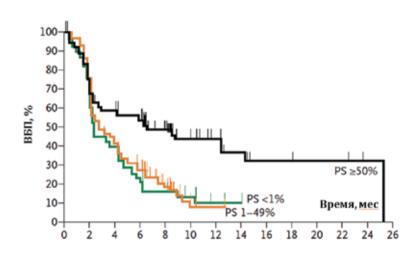
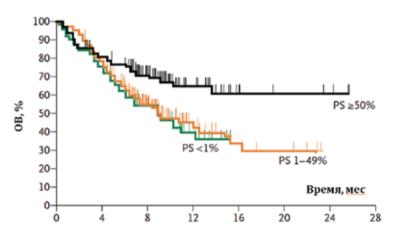


Рис. 6. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от уровня экспрессии PD-L1





следования пембролизумаба при раке яичников, фолликулярной лимфоме, рефрактерной множественной миеломе, В-клеточной лимфоме, лимфоме Ходжкина, уротелиальном раке, раке мочевого пузыря, раке поджелудочной железы, глиобластоме, раке предстательной железы, раке молочной железы, мезотелиоме, карциноме Меркеля и других опухолях (всего при 30 различных видах опухолей)[10]. В скором времени можно ожидать расширение показаний применения пембролизумаба.

Литература

- 1. Ribas, A., Releasing the Brakes on Cancer Immunotherapy. N Engl J Med, 2015. 373(16): p. 1490-2.
- 2. Yana G. Najjar, John M. Kirkwood, Pembrolizumab: Pharmacology and Therapeutics Review. The American Journal of Hematology/Oncology, 2014. 10(5): p. 17-19.
- 3. KEYTRUDA* (pembrolizumab) prescribing information. Whitehouse station, NJ 08889, USA: Merck, 2014. License No. 0002.
- 4. Adil Daud, Antoni Ribas, et al., Long-term efficacy of pembrolizumab (pembro; MK-3475) in a pooled analysis of 655 patients (pts) with advanced melanoma (MEL) enrolled in KEYNOTE-001., in J Clin Oncol.

- 5. O., Hamid. Efficacy and safety of MK-3475 in patients with advanced melanoma. in Presented at: The Society for Melanoma Research 2012 Congress. 2012. Hollywood, CA.
- 6. Ribas, A., Puzanov, I., et al., Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2015. 16(8): p. 908-18.
- 7. Robert, C., Schachter, J., et al., Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med, 2015. 372(26): p. 2521-32.
- 8. Garon, E. B., Rizvi, N. A., et al., Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. N Engl J Med, 2015. 372(21): p. 2018-28.
- 9. Tanguy Y. Seiwert, Barbara Burtness, et al., A phase Ib study of MK-3475 in patients with human papillomavirus (HPV)-associated and non-HPV-associated head and neck (H/N) cancer. J Clin Oncol 32:5s, abstr 6011, 2014.

10. https://clinicaltrials.gov/.

11. Le, D. T., Uram, J. N., et al., PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med, 2015. 372(26): p. 2509-20.

Информационная поддержка компании MSD

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО РМЖ - НЕОБХОДИМЫЙ ЭТАП НА ПУТИ К ИЗЛЕЧЕНИЮ

Цыбульская М.В.¹, Фионина Н.В.²

- ¹ Журналист, главный редактор газеты «Равное право на жизнь»
- ² ЗАО «Рош-Москва»



Сергей Михайлович Портной, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва

появлением современных таргетных препаратов меняется представление о тактике лечения многих онкологических заболеваний. Там, где раньше врачи ожидали увеличения продолжительности жизни, сейчас можно надеяться на излечение пациента. Так, исследования показывают, что назначение предоперационной (неоадъювантной) терапии новыми препаратами при первично-операбельном и местно-распространённом HER2положительном раке молочной железы позволяет достичь полного патоморфологического ответа у большинства пациенток. Такой подход к лечению требует тесного сотрудничества хирурга и химиотерапевта.

Рак молочной железы является самым распространенным опухолевым заболеванием среди женщин во всем мире – на него приходится 16% всех случаев. По оценкам ВОЗ, в 2012 году от рака молочной железы умерло 521 812 женщин. При этом в развивающихся странах у женщин с этим диагнозом шансов на выздоровление меньше, потому что диагностика происходит позже, а современные методы лечения зачастую недоступны.

В России ситуация с ранней диагностикой рака молочной железы улучшается год от года. Примерно 69% диагнозов приходится на II и III стадии рака молочной железы. Около 20% пациенток страдают агрессивными формами РМЖ (в том числе, HER2-положительным). И если еще несколько лет назад их прогноз был печальным, то с появлением препаратов нового поколения у женщин с этой формой рака прогноз более благоприятный. О возможностях новой терапии и важности тесного сотрудничества между хирургом и химиотерапевтом на первых этапах лечения рассказывают Вера Андреевна Горбунова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением химиотерапии ФГБУ «РОНЦ



Вера Андреевна Горбунова, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва

им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ и Сергей Михайлович Портной, доктор медицинских наук, онколог-маммолог, ведущий научный сотрудник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» мз рф

Схема лечения

Сегодня онкологи говорят об изменении тактики лечения пациенток с II и III стадией HER2-положительного РМЖ. Современные таргетные препараты позволяют достичь гораздо лучших результатов с применением неоадъювантной терапии не только при местно-распространённых, в том числе, отёчно-инфильтративных, но и при первично-операбельных опухолях. Достижение полного патоморфологического ответа становится целью такой терапии, так как свидетельствует о радикальности проведённого лечения.

В.А. Горбунова: «Последние поколения лекарственных препаратов значительно улучшили эффективность лечения. Таргетное направление начало развиваться в 2000-х годах, когда к применению в практической медицине был одобрен первый таргетный препарат, изменивший прогноз для пациенток с одной из агрессивных форм РМЖ - Герцептин. В последние годы у нас появилось несколько новых лекарств. В частности, комбинация двух таргетных анти-HER2 препаратов – пертузумаба и трастузумаба, которая в нашей стране выпускается уже в виде одного препарата, называемого «Бейодайм», содержащего в себе сразу два флакона».

По словам Веры Андреевны, применение этого препарата в неоадъювантном режиме с различными схемами химиотерапии – доцетакселом, антрациклин-содержащими схемами (FEC), карбоплатином является наиболее эффективной схемой лечения таких пациенток. В международных многоцентровых рандомизированных исследованиях NeoSphere

и TRYPHAENA была доказана эффективность и безопасность данной комбинации.

В.А. Горбунова: «Я - химиотерапевт, поэтому большинство моих пациенток попадают ко мне с распространенным процессом в III-IV стадии заболевания. Должна сказать, что результаты последних исследований впечатляющие: неоадъювантная терапия с применением, при HER2-положительном РМЖ перспективно и при выборе тактики лечения операбельного РМЖ. При лечении III стадии РМЖ можно ожидать значительного сокращения опухоли перед операцией и более продолжительного безрецидивного периода. При назначении такой терапии удается достичь полной патоморфологической ремиссии, то есть после операции морфологическое исследование показывает, что раковых клеток в опухоли не осталось. Что интересно, эта терапия даже более эффективна при гормон-отрицательном раке - эти показатели достигают 83%».

С.М. Портной: «Для лечения НЕR2-положительного РМЖ особенно важна роль применения таргетных препаратов в предоперационном периоде. Такая схема лечения позволяет получить выраженные преимущества в отношении отдалённых результатов».

Операция

Неоадъювантная терапия традиционно назначается перед операцией при местно-распространенном раке, если необходимо уменьшение объемов опухоли. Однако, и при первично-операбельных опухолях предоперационная терапия может изменить тактику операции. Например, может быть уменьшен объем хирургического вмешательства в пользу органосохранной операции.

В.А. Горбунова: «Неоадъювантная терапия при III стадии РМЖ, может не привести к такой частоте полного патоморфологического ответа, как в случае II стадии заболевания, но эта терапия позволяет сделать местно-распространённые стадии процесса операбельными.

С.М. Портной: «К сожалению, бывает нередко, что врачи пропускают местно-распространенный процесс, принимая его за первично-операбельный. Например, такой очень важный клинический симптом распространённого рака молочной железы, как отек кожи, не замечают или не придают ему значения. Посмотрели на маммограммы, на УЗИ. Размер опухоли, например, 2,5 сантиметра. Значит, это Т2, и отправляют сразу оперировать. А потом оказывается, что есть отек кожи, и прогноз гораздо хуже, и тактика операции, тактика лечения должна быть другая».

Прогноз

Исследования показывают, что назначение таргетной неоадъювант-

ной терапии позволяют добиться долгосрочного эффекта и более благоприятного прогноза выживаемости пациенток, говорят эксперты.

С.М. Портной: «Есть французское ретроспективное исследование анализ эффективности лечения пациенток РМЖ, которые преимущественно имели II-III стадию, и, в том числе, у пациенток с HER2-позитивным раком. Эти исследования показали выраженные преимущества в отношении отдалённых результатов - безрецидивной и общей выживаемости в том случае, если пациентки получали неоадъювантную терапию, по сравнению с больными, которым химиотерапия назначалась только после операции. По итогам исследований удалось увеличить безрецидивный период более чем в два раза - с 3,2 лет до 8,6 лет (Guitu S., et al. 2010). Я думаю, что применение неоадъювантной терапии могло бы дать хорошие результаты даже при лечении пациенток с I стадией

В послеоперационном периоде пациентка должна продолжать лечение у химиотерапевта даже после достижения полного патоморфологического ответа на неоадъювантном (предоперационном) этапе.

В.А. Горбунова: «Сначала мы достигаем полной клинической ремиссии, потом она, после операции, подтверждается как полная патоморфологическая ремиссия. И хотя пациентка уже считается выздоровевшей, после операции, даже при достижении полного патоморфологического ответа, необходимо проведение адъювантной терапии Например, гормонотерапии - в случае гормонозависимой опухоли в течение по крайней мере 5 лет или анти-HER2 терапии (Герцептин до 1 года) – в случае HER2положительного заболевания».

Мультидисциплинарный подход

Важность предоперационной терапии подтверждает необходимость совместного обсуждения хирургом и химиотерапевтом выбора тактики лечения больных НЕR2-положительным РМЖ. Только такой мультидисциплинарный подход поможет определить наиболее эффективное лечение для каждой отдельной пациентки, уверены Вера Андреевна Горбунова и Сергей Михайлович Портной.

С.М. Портной: «Не все хирурги понимают значимость предоперационной терапии. Обязательно нужно говорить о том, насколько это эффективно и насколько это влияет на отдаленные результаты на общую выживаемость и на безрецидивную выживаемость».

Именно поэтому, сплочённый тандем хирург-химиотерапевт приобретает столь высокую значимость для пациентов.

В.А. Горбунова: «Выбирать тактику лечения, должен не только оперирующий врач, а консилиум с участием химиотерапевтов и радиологов. Поскольку в настоящий

момент мировая тенденция - стремиться проводить органосохраняющие операции при раке молочной железы, то неоадъювантная химиотерапия приобретает дополнительное значение. Именно такая тактика позволяет увеличить процент больных, которым возможно проведение операций с сохранением молочной железы».

Помочь пациенткам сделать правильный выбор

Иногда врачи сталкиваются с тем, что сами пациентки отказываются от назначения предоперационной терапии и настаивают на скорейшей, максимально радикальной операции.

С.М. Портной: «Для некоторых пациенток операция – это символ выздоровления. А что проводится лечение до этого – это такая достаточно ненужная, досадная затяжка времени. Поэтому очень важно объяснять, что операция - это только один из этапов сложного лечения. Более того, еще не известно, что важнее, что дает больший запас прочности. И самим врачам тоже это нужно понимать».

Вера Андреевна считает, что, если врач уверен в необходимости предоперационной терапии и может объяснить пациентке значимость такого лечения, скорее всего, убедить ее будет довольно просто.

В.А. Горбунова: «В моей клинической практике, у меня было только две женщины, которых никак не удавалось убедить. У них обеих была операбельная опухоль, но они не хотели даже оперироваться. Они ничего не сделали и вернулись, когда стадия была уже поздней. Что, на самом деле, чрезвычайно обидно».

Новая терапия для российских пациенток

Комбинация таргетных препаратов пертузумаба (Перьета™) и трастузумаба (Герцептин[®]) неоадъювантной терапии вично-операбельного и но-распространённого HER2положительного РМЖ доступна в России. Для удобства применения комбинация препаратов выпускается в одной упаковке и зарегистрирована под названием Бейодайм[®]. Российская Федерация зарегистрировала новое показание менее чем через месяц после регистрации в Европе. И это очень хороший знак - самые эффективные схемы лечения своевременно становятся доступными для российских пациенток.

Эффективная схема терапии, совместное определение тактики лечения хирургом и химиотерапевтом, полное доверие пациентки своим лечащим врачам – необходимые слагаемые для благоприятного прогноза и, даже, излечения HER2 – положительного рака молочной железы.

Информационная поддержка компании РОШ

ID 2015-1184, ноябрь 2015

НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА БЕВАЦИЗУМАБ У ПЦИЕНТОВ С НЕПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ НЕМЕЛКОЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЁГКОГО

Орлов Сергей Владимирович ¹, Фогт Сергей Николаевич ², Шустова Мария Станиславовна ²

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ,

Рак лёгкого является одной из наиболее острых проблем в современной онкологии. Несмотря на то, что в последние годы заболеваемость раком лёгкого в ряде стран несколько снизилась в связи с организованной борьбой против курения, на сегодняшний день эта опухоль остаётся одним из наиболее распространённых онкологических заболеваний и характеризуется неблагоприятным исходом для пациента [3, 4]. Около 80-85% всех форм рака лёгкого составляет немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ).

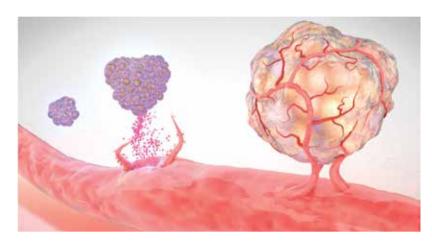
Одной из ключевых проблем, ассоциированных со значительным ухудшением прогноза для пациента, является поздняя диагностика заболевания. Это связано с неспецифичностью симптомов опухоли на ранних стадиях и низкой обращаемостью по поводу их развития к врачам. К моменту установления диагноза 30,5% всех больных раком легкого, взятых на учёт в 2014 году, имели III стадию заболевания, ещё 39,8% случаев заболевания выявлено на IV стадии [7].

С увеличением степени распространённости рака лёгкого на момент постановки диагноза пятилетняя выживаемость прогрессивно уменьшается. Так, при обнаружении заболеванияна стадии IA данный показатель составляет 63–81%, на стадии IB — 44–60%, на стадии II — 46%, настадии III — 13%, а при IV стадии более 5 лет живут не более 2–4% больных [2, 4]. Среднее значение пятилетней выживаемости у больных раком лёгкого в большинстве стран мира не превышает 15% [1].

На продвинутых стадиях заболевания особую роль играет лекарственная терапия, позволяющая увеличить общую и безпрогрессивную выживаемость, а также улучшить качество жизни больных.

Важную роль в патогенезе злокачественных новообразований, в частности НМРЛ, играет образование новых кровеносных сосудов в опухоли. Самым активным фактором, стимулирующим неоангиогенез, является эндотелиальный фактор роста ([англ.] vascular endothelial cell growth factor —VEGF). Известно, что этот сигнальный протеин способствует росту опухоли и её метастазированию, при этом неблагоприятный прогноз для пациента коррелирует с концентрацией VEGF в крови [8].

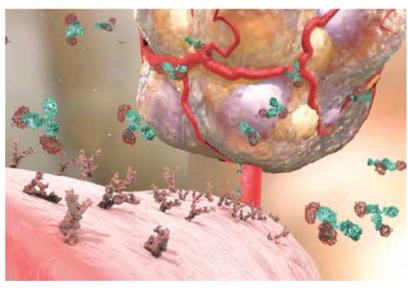
Одним из новых, хорошо себя зарекомендовавших препаратов в лекарственной терапии НМРЛ, направленной на блокирование патологического неоангиогенеза, является бевацизумаб. Он представляет собой антитело против VEGF, содержащее полностью человеческие каркасные фрагменты



и участки гиперхимерного антитела мыши. Блокада VEGF обеспечивает нарушение кровоснабжения опухолевых клеток и, как следствие, приводит к замедлению или прекращению роста новообразования, уменьшению риска метастазирования.

Бевацизумаб был зарегистрирован для медицинского применения в 2004 году. Основанием для его одобрения FDA и EMA послужили

платином и паклитакселом, стала работа Sandler A. и соавт., 2006 [5]. В данном исследовании 878 больных рецидивирующим или распространенным НМРЛ (стадия IIIВ или IV) получали или только химиотерапию по схеме паклитаксел + карбоплатин (n=444), или эту же схему в сочетании с бевацизумабом (n=434). Медиана общей выживаемости среди обследованных пациентов составила 12,3 мес. в

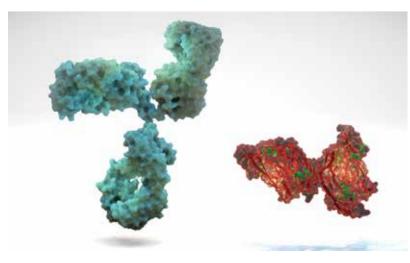


успехи применения препарата при почечно-клеточном раке в исследовании II фазы, при метастатическом раке толстой кишки в исследовании III фазы. После оценки эффективности препарата у пациентов с другими злокачественными новообразованиями стали регистрироваться все новые показания для применения бевацизумаба.

Исследованием, на основании которого бевацизумаб был одобрен в качестве терапии первой линии при НМРЛ в сочетании с карбо-

группе, получавшей химиотерапию сбевацизумабом, и 10,3 мес. в группе, получавшей только химиотерапию. Медиана времени до прогрессирования составила 6,2 и 4,5 мес., соответственно (р<0,001). Общая частота ответов составила 15% (59 из 392) в группе химиотерапии и 35% (133 из 381) в группе химиотерапии с бевацизумабом.

В 2009–2010 гг. опубликованы результаты другого масштабного исследования AVAiL [6], в рамках которого больные НМРЛ получа-



ли бевацизума 67,5 мг/кг (n = 345), бевацизумаб 15 мг/кг (n = 351) или плацебо (п = 347) каждые 3 недели вплоть до прогрессирования в сочетании с химиотерапией (до 6 циклов). Результаты исследования продемонстрировали увеличение времени до прогрессирования при использовании бевацизумаба. Медиана показателя составила 6,7 мес. в группе, получавшей препарат в дозе 7,5 мг/кг, 6,5 мес. в группе, получавшей 15 мг/кг, и 6,1 мес. в группе плацебо (различия статистически значимы при сравнении бевацизумаба с плацебо). Общая частота ответов составила 34,1, 30,4 и 20,1% в трёх группах, соответственно.

Учитывая успешность применения оригинального препарата бевацизумаба (Авастин[®] [Ф. Хоффманн-Ля Рош, Лтд., Швейцария]) у онкологических больных, российской биофармацевтической компанией BIOCAD было принято решение разработать его биоаналог. К концу 2011 года был завершен полный цикл сравнительных доклинических испытаний. В проведенных исследованиях были охарактеризованы физико-химические свойства разрабатываемого биоаналога, а также функциональная активность молекулы в сравнении с оригинальным препаратом Авастин[®]. Получены данные, что бевацизумаб производства компании BIOCAD идентичен препарату Авастин[®] по первичной, вторичной и третичной структуре, чистоте, гомогенности и сродству к VEGF. Аналогичные результаты получены при сравнении фармакокинетики и токсичности препаратов на лабораторных животных (яванских макаках). Биоаналог не имел отличий от оригинального препарата по фармакокинетическим параметрам, характеризовался хорошей переносимостью и низкой токсичностью.

Новый препарат был назван Авегра*. Такое название (A — VEG — R — A) происходит от нескольких слов: A — Attero ([лат.] уничтожать, ослаблять, уменьшать); VEG — Vascular Endothelial Growth ([англ.] рост эндотелия сосудов); R — recombinant ([англ.] рекомбинантное); A — antibody ([англ.] антитело).

Доказанная в доклинических исследованиях биоаналогичность стала основанием для проведения клинического исследования с целью оценки фармакокинетики, эффективности и безопасности препаратов Авегра® и Авастин® в сочетании с химиотерапией (паклитаксел и карбоплатин) у пациентов с распространённым неоперабельным или метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ. По своему дизайну исследование было

многоцентровым двойным слепым рандомизированным. В нем приняли участие 138 пациентов из 19 центров в России, шести — в Украине, одного — в Беларуси.

Популяция пациентов с неоперабельным или метастатическим НМРЛ была выбрана для исследования в связи с тем, что эта категория больных характеризуется высокой чувствительностью к терапии бевацизумабом. В рамках регистрационных исследований оригинального препарата показано, что размер эффекта (превосходство над плацебо) в отношении выбранной первичной конечной точки (общая частота ответов [ОЧО]) был самым высоким при применении бевацизумаба для лечения НМРЛ при сравнении с другими нозологиями [5].

Исследование проводилось в два этапа. Целью первого из них было сравнение фармакокинетических показателей препаратов Авегра® и Авастин[®] после однократного применения. Эта часть исследования включала 28 человек. По завершении набора пациентов в первый этап исследования оно было приостановлено для первичного анализа фармакокинетики и безопасности препарата у больных НМРЛ. После установления эквивалентности фармакокинетических показателей был начат второй этап исследования, целью которого было сравнение эффективности и безопасности препаратов Авегра® и Авастин[®] в более многочисленной популяции пациентов (110 человек). По окончании второго этапа исследования больные с полным или частичным ответом или стабилизацией заболевания, по решению врача-исследователя, переводились в период поддерживающего лечения и наблюдения, в рамках которого им проводилась открытая терапия бевацизумабом.

После скринингового обследования все пациенты были рандомизированы в одну из двух групп в соотношении 1:1. Стратификация проводилась в зависимости от общего физического состояния больного (оценка по шкале ECOG 0-1 или 2), наличия метастазов НМРЛ в ЦНС и стадии заболевания (IIIb/ IV). Включенным в исследование пациентам лечение проводилось по следующей схеме: Авегра[®] или Авастин[®], 15 мг/кг, внутривенно в течение 90 минут, сразу после карбоплатина в день 1 каждого 3-недельного цикла + паклитаксел 175 мг/м² внутривенно в течение 3 часов в день 1 каждого 3-недельного цикла + карбоплатин в дозе, необходимой для достижения AUC 6 мг/мл×мин, внутривенно в течение 15-30 минут, сразу после паклитаксела, в первый день каждого трёхнедельного цикла. Лечение продолжалось в течение шести циклов по три недели или до прогрессирования, или до развития непереносимых токсических явлений.

² ЗАО «Биокад», Санкт-Петербург

Эффективность терапии оценивалась путем определения ОЧО (частичный ответ + полный ответ) на терапию по данным компьютерной томографии (КТ) с использованием критериев RECIST 1.1. Оценка безопасности производилась на основании данных о регистрации нежелательных явлений (НЯ) и серьёзных нежелательных явлений (СНЯ).Для анализа фармакокинетики препаратов на втором этапе у всех больных, включенных в исследование, проводилась оценка концентраций препарата в определённые временные точки на первом и шестом циклах химиотерапии. Дополнительно исследовалась иммуногенность лекарственных средств.

Обе исследуемые группы, включенные в анализ эффективности, были уравновешены по исходным демографическим характеристикам пациентов. Так, медианы возрас-

та больных, включенных в группу препарата Авегра $^{\circ}$, составили 60,5 [54,0; 64,8] года, в группу сравнения — 60,0 [54,9; 63,0] года. Группы были сопоставимы по весу и росту, половому составу (р > 0,05).

Результаты оценки общего состояния по шкале ECOG также были сопоставимы: в группах препаратов Авегра $^{\circ}$ и Авастин $^{\circ}$ оценка по ECOG составила 0 баллов у 15 (27,78%) и 8 (13,64%) пациентов (р > 0,05), 1 балл — у 39 (72,22%) и 45 (80,36%) (р > 0,05), соответственно. Только у 3 (5,36%) пациентов из группы препарата Авастин $^{\circ}$ балл по ECOG составил 2 (р > 0,05).

У большинства пациентов на момент включения была диагностирована IV стадия НМРЛ: 49 (90,74%) и 46 (82,14%) больных в группах препаратов Авегра® и Авастин®, соответственно (р > 0,05). У остальных обследованных была диагностирована стадия IIIb.Обе группы также были уравновешены по другим изученным характеристикам основного заболевания

(продолжительность времени с момента постановки диагноза, предшествующая терапия, морфологическая характеристика опухоли, число и локализация отдалённых метастазов).

В анализ эффективности были включены все больные, получившие хотя бы одно введение препаратабевацизумаб, у которых представлялось возможным оценить достигнутый ответ: 54 пациента (78,26%) в группе препарата Авегра* и 56 (81,20%) пациентов в группе препарата Авастин*.

На основании данных КТОЧО, которая являлась первичной конечной точкой, в группе препарата Авегра* составила 42,59% (95% ДИ 30,33-55,83%), а в группе препарата Авастин*— 39,29% (95% ДИ 27,58-52,27%), соответственно. Разница показателя в группе исследуемой терапии и в группе препарата сравнения составила 3,30% с 95% ДИ -14,96-21,40% (р = 0,874, критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса). Нижняя граница рассчитанно-

го 95% ДИ (-14,96%) превышает установленную границу не меньшей эффективности ($\delta = -20\%$), а, следовательно, принимается гипотеза о не меньшей эффективности препарата Авегра® по сравнению с препаратом Авастин®. Отношение шансов (OR) для ОЧО составило 1,145 (95% ДИ 0,500–2,629), что также указывает на отсутствие статистически значимых различий в эффективности между группами терапии.

Статистически значимых различий не было выявлено и при сравнении прочих параметров оценки эффективности.

В анализ безопасности были включены все больные, получившие хотя бы одно введение препаратов Авегра $^{\circ}$ или Авастин $^{\circ}$ (n = 134). Оба препарата продемонстрировали благоприятные профили безопасности и переносимости. Среди НЯ, наиболее часто встречались явления гематологической токсичности, включавшие нейтропению, лейкопению, лимфопению, анемию и тромбоцитопению. Несколько реже регистрировались отклонения ряда биохимических показателей в крови: гипергликемия, гиперурикемия, повышение уровней лактатдегидрогеназы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрасферазы, щелочной фосфатазы, мочевины. Среди прочих НЯ наиболее распространены были алопеция, нарушения со стороны скелетно-мышечной системы (артралгии, миалгии, оссалгии, боль в спине), со стороны пищеварительной системы (тошнота, рвота, диарея, стоматит), нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия), слабость, головная боль, а также нарушения со стороны органов дыхания (легочное кровотечение, кровохарканье, одышка, кашель). Статистически значимых различий между группами не было выявлено ни по одному из зарегистрированных НЯ.

СНЯ были выявлены в общей сложности у 22 пациентов: у 14 (20,59%) в группе препарата Авегра[®] (у 2-х из них было зарегистрировано по 2 СНЯ) и у 8 (12,12%) пациентов в группе сравнения. В большинстве случаев СНЯ были обусловлены наличием сопутствующей патологии, воздействием химиопрепаратов, применяемых в рамках комбинированной химиотерапии, либо другими не связанными с исследуемой терапией причинами. Группы не имели статистически значимую разницу по частоте встречаемости любых СНЯ (р> 0,05).

Проведенный анализ фармакокинетических параметров показал, что как после однократного, так и после многократного введения препаратов Авегра® и Авастин® концентрации бевацизумаба в крови пациентов изменяются аналогичным образом.

Исследование иммуногенности выявило по одному случаю появления связывающих антител к бевацизумабу в каждой группе, их нейтрализующая активность не была подтверждена ни у одного пациента. Таким образом, оба препарата характеризовались низкой иммуногенностью.

Таким образом, препараты Авегра® и Авастин® продемонстрировали аналогичные характеристики фар-

макокинетики, эффективности и безопасности, что подтверждает их эквивалентность. На основании результатов проведённого клинического исследования первый биоаналог бевацизумаба — препарат Авегра* — был успешно зарегистрирован в октябре 2015 года. Данные, полученные в ходе проведённых испытаний, позволяют рекомендовать применение препаратаАвегра* в широкой клинической практике.

Появление препарата Авегра® существенно повысит доступность терапии, направленной на блокирование патологического неоангиогенеза в злокачественных опухолях, так какего цена будет значительно ниже зарубежного аналога. Это преимущество позволит обеспечить большее количество онкологических больных современными схемами терапии, включающими бевацизумаб, что приведёт к улучшению клинического течения заболеваний и качества жизни пациентов.

Литература

- 1. Мерабишвили В.М., Дятченко О.Т. Статистика рака легкого (заболеваемость, смертность, выживаемость). // Практич. онкол., 2000. \mathbb{N} 3. C. 3–7.
- 2. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 800 с.
- 3. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2013. 230 с.
- 4. American Cancer Society. SEER CDC Cancer facts and figures 2015. URL: http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-044552.pdf (дата обращения: 02.07.2015).
- 5. Sandler A., Gray R., Perry M.C., Brahmer J., Schiller J.H., Dowlati A., Lilenbaum R., Johnson D.H.Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 355. №24. C. 2542–2550.
- 6. Reck M., von Pawel J., Zatloukal P., Ramlau R., Gorbounova V., Hirsh V., Leighl N., Mezger J., Archer V., Moore N., Manegold C.; BO17704 Study Group. Overall survival with cisplatingemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). // Ann.Oncol. 2010. Vol. 21. №9. P. 1804–1809.
- 7. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М., 2013. —
- 8. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. 4-е изд., расширенное и дополненное. М., Практическая медицина, 2015. С. 173

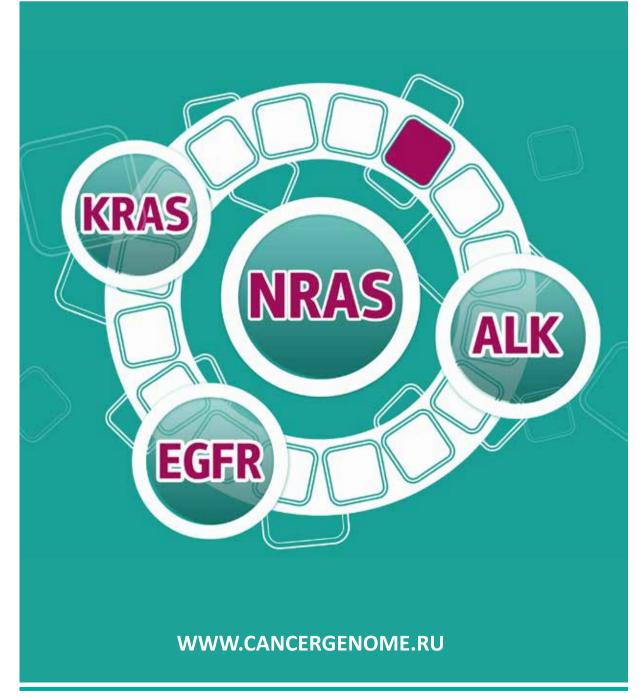
Информационная поддержка компании Биокад





Национальная программа Российского общества клинической онкологии

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ РЕЖИМ ПРИМЕНЕНИЯ СУНИТИНИБА ПРИ РАКЕ ПОЧКИ

Мещеряков Андрей Альбертович. Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва

Сунитиниб – мультитаргетный тирозинкиназный ингибитор разрешен для лечения метастатического почечно-клеточного рака (мПКР), гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО) высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы (НЭО). Препарат преимущественно ингибирует тирозинкиназы рецепторов, вовлеченных в ангиогенез, в частности VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR и занял место интерферона альфа, эффективность которого связывалась с антиангиогенным эффектом.

Рекомендуемый режим лечения сунитинибом при мПКР и ГИСО – 50 мг в сутки внутрь в течение 4 недель с последующим 2-х недельным перерывом (режим 4/2). Полный цикл терапии составляет 6 недель. В зависимости от индивидуальной переносимости суточная доза сунитиниба может быть уменьшена на 12,5 мг дважды, но должна составлять не менее 25 мг в сутки для лечениям ПКР и ГИСО. Рекомендуемая доза препарата при НЭО составляет 37,5 мг ежедневно без перерыва.

Режимы применения сунитиниба основаны на особенностях его фармакокинетики. После однократного приема препарата максимальная концентрация в плазме достигается через 6-12 часов. Конечное время полувыведения сунитиниба составляет 40-60 часов и 80-110 часов для активного метаболита SU-12662. При ежедневном приеме препарата наблюдается кумулятивный эффект с повышением концентрации в 3-4 раза для сунитиниба и в 7-10 раз для SU-12662 (по сравнению с первым днем цикла). Постоянная концентрация сунитиниба и SU-12662 достигается в течение 10-14 дней от начала приема и составляет от 62 до 101 нг/ мл при целевой концентрации 50 нг/мл, существенно не изменяясь в последующих циклах лечения.

Особенности развития эффекта сунитиниба были также изучены клинически, подтвердив экспериментальные данные. Например, повторное измерение объема крови в опухоли (измерение проводилось с помощью специальной методики ультразвукового исследования) в течение цикла лечения в режиме 4/2, показало минимальные объемы через 1 и 2 недели после начала приема, что соответствовало максимальному эффекту лечения (Bjarnason, 2014). С другой стороны, даже кратковременное прекращение лечения сунитинибом приводит к восстановлению роста опухоли, проявляющемуся увеличением метаболической активности опухоли при ПЭТ и усилением экспрессии морфологических маркеров пролиферации эндотелиальных клеток пропорционально длительности перерыва (Griffioen,

2012).

С самого начала минимизация токсичности лечения и поддержание интенсивности режима лечения были основными задачами клинического применения сунитиниба. Регистрационные исследования сунитиниба показали, что существенная доля больных, получавших препарат в режиме 4/2, нуждалась в редукции доз или прекращении лечения в связи с побочными эффектами: временное прерывание лечения — 38%, снижение дозы — 32%, прекращение лечения — 8% (Motzer, 2007).

В то же время, сравнение зависимости экспозиции сунитиниба и его клинической эффективности показало, что поддержание адекватной дозы и продолжительности терапии, и, как следствие, интенсивности лечения (AUC) транслировалось в увеличение общей выживаемости и времени до прогрессирования, а также в повышение частоты объективных регрессий (Houk, 2010).

Для улучшения переносимости и повышения интенсивности лечения при мПКР были изучены два альтернативных режима применения сунитиниба: непрерывный режим лечения и укороченные циклы лечения (режим 2/1).

Непрерывному применению сунитиниба в ежедневной дозе 37,5 мг было посвящено рандомизированное исследование EFFECT. Сравнение альтернативного режима со стандартным (режим 4/2), включившем 292 больных, не показало разницы в переносимости терапии, но время до прогрессирования было лучше при стандартном режиме (данные статистически не достоверны). Общая выживаемость не отличалась (Motzer, 2012). Укороченному режиму лечения сунитинибом посвящена серия ретроспективных и одно проспективное рандомизированное исследование. Сунитиниб применялся в дозе 50 мг в сутки в течение 2 недель с последующим недельным перерывом (режим 2/1).

Известно, что побочные эффекты сунитиниба при стандартном режиме 4/2 часто усиливаются на 3 и 4 неделях цикла и регрессируют во время двухнедельного перерыва. Практическим решением уменьшения цикловой кумулятивной токсичности стало раннее прерывание цикла с более короткими интервалами между ними. (Atkinson, 2014; Najjar, 2014; Bracarda, 2015). Режим 2/1 позволял уменьшать токсичность и поддерживать интенсивность лечения: в обоих режимах за 6 недель проводилось 4 недели лечения.

Все проведенные исследования подтвердили индивидуальную клиническую практику: применение режима 2/1 сопровождалось уменьшением частоты и степени выраженности побочных эффек-

тов, в том числе тяжелой токсичности (3 и 4 степени). Кроме того, в наиболее крупных из них, кроме лучшей переносимости режима 2/1, показана его равнозначная эффективность.

Результаты исследований режима 2/1 представлены в таблице 1.

сунитиниба 50 мг в сутки.

На момент окончания исследования исходную дозу сунитиниба получали 67% больных на стандартном режиме и 54% - на альтернативном. Полное сравнение групп больных с исходно стандартным и альтернативными (2/1) режимами

ставила 11,6 месяцев.

Медиана общей выживаемости составила 17,7 месяцев для стандартного режима и 33,0 месяца для альтернативных режимов (p<0,0001). Ретроспективный характер исследования позволил авторам лишь рекомендовать динамичный под-

Таблица 1. Исследования, посвященные альтернативному режиму применения сунитиниба – режиму 2/1

Автор/ Исследование	Дизайн (Р – ретро- спективное, П – проспектив- ное)	Количество Больных	Результат
Atkinson et al.	P	185	Сравнение режимов 4/2 и 2/1 показало снижение токсичности, улучшение общей выживаемости и времени без прогрессирования в режиме 2/1
Bjarnasonetal.	P	172	Переход с режима 4/2 на альтернативные режимы, в том числе режим 2/1, приводил к уменьшению токсичности, улучшению общей выживаемости и времени без прогрессирования для режима 2/1
Najjaretal.	Р	30	Переносимость лечения при переходе с режима 4/2 на 2/1 существенно улучшалась (особенно у пациентов с тяжелой токсичностью)
Kondo et al.	Р	48	Сравнение режимов 4/2 и 2/1 показало лучшую переносимость режима 2/1 при одинаковой интенсивности лечения
RAINBOW	P	249	Сравнение трех лечебных групп (режим 4/2 с переходом на 2/1, режим 2/1 исходно и стандартный режим 4/2) показало лучшую переносимость режима 2/1 с увеличением суммарной продолжительности лечения, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в группе с переходом с режима 4/2 на режим 2/1
RESTORE	П	76	Сравнение режимов 4/2 и 2/1 показало снижение токсичности и увеличение шестимесячной выживаемости без прогрессирования для режима 2/1.

В исследовании Atkinson et al. проведен ретроспективный анализ первой линии терапии сунитинибом в M.D. Anderson Cancer Center. В исследование включено 185 больных. 161 (87%) больной начал лечение в стандартном режиме (4/2), 24 (13%) больных - начали альтернативный режим. 98 (53%) больных из 161 получали стандартный режим в течение всего лечения. При медиане времени лечения в 5,6 месяцев оставшаяся часть (63 больных) перешла со стандартного на альтернативные режимы лечения (общее количество на альтернативных режимах составило 87 больных). Наиболее частым альтернативным режимом лечения был режим 2/1, который применялся у 82% больных, перешедших с режи-

Переход к альтернативному режиму у большинства больных осуществлен при стандартной дозе

показало, что корректировка дозы потребовалась 33% больных обеих групп.

Основными видами токсичности были утомляемость, ладонно-подошвенный синдром и диарея. При переходе на альтернативный режим лечения токсичность существенно уменьшалась: утомляемость с 64% до 29%, ладонно-по-дошвенный синдром с 38% до 10%, диарея с 32% до 6%.

Медиана длительности лечения составила 4,1 месяца для режима 4/2 и 13,6 месяцев для альтернативного режима лечения (p<0,0001).

Медиана времени до прогрессирования составила 4,3 месяца при лечении только в стандартном режиме и 14,5 месяцев для больных, получавших альтернативные режимы лечения (р<0,0001). Для пациентов сразу начавших лечение в альтернативном режиме, медиана времени до прогрессирования со-

ход в разрешении токсичности, реализованного на практике в данном исследовании.

Самое крупное ретроспективное исследование режима 2/1 проведено в Италии и включило 249 больных генерализованным раком почки (исследование RAINBOW). 208 из них начали лечение в стандартном режиме, 41 – сразу в режиме 2/1. В качестве контрольной группы проведен анализ 211 пациентов, получавших сунитиниб в режиме 4/2 в институте Gustave Roussy. Лечение сунитинибом в стандартной дозе 50 мг начато у 90% паци-

ной дозе 50 мг начато у 90% пациентов с исходным режимом 4/2 и у 73% больных с исходным режимом 2/1.

Необходимо отметить, что режим 2/1, как и в предыдущем исследовании, широко применялся на практике и при непереносимости режи-

ма 4/2 рекомендовался переход на альтернативный режим 2/1.

Причинами коррекции режима лечения у больных, получавших режим 4/2, послужила утомляемость (23%), мукозит (16%), диарея (11%) и ладонно-подошвенный синдром (10%). 56% больных после перехода на альтернативный режим смогли сохранить полную суточную дозу сунитиниба в 50 мг.

Частота выраженных побочных эффектов (3 и 4 степени) существенно уменьшилась после перехода на режим 2/1: с 46% на режиме 4/2 до 8% на режиме 2/1 (р<0,001). Утомляемость 3-4 степеней уменьшилась с 10% до 0%, артериальная гипертензия - с 9% до 2%, ладонно-подошвенный синдром с 10% до 3%, тромбоцитопения – с 7% до менее 1% (разницы статистически достоверны). При анализе побочных эффектов у пациентов, получавших полную дозу сунитиниба 50 мг в режимах 4/2 и 2/1, частота токсичности 3 и 4 степеней существенно уменьшилась при переходе на режим 2/1: 42% по сравнению с 7%. В то же время, частота выраженной токсичности при режиме 4/2 в дозе 50 мг и в группе с исходным режимом 2/1 в дозе 50 мг была одинаковой и составила 29% и 27%, соответственно.

В результате продолжительность лечения в группе со сменой режима 4/2 на режим 2/1 была наибольшей и составила 28,2 месяцев. В группе с исходным режимом 2/1 продолжительность лечения составила 7,8 месяцев, в группе с режимом 4/2 – 9,7 месяцев.

Медиана времени без прогрессирования также была наибольшей в группе со сменой режима, составив 30,2 месяцев, по сравнению с 10,4 месяцами для режима 2/1 и 9,7 месяцами для режима 4/2.

Медиана общей выживаемости в первой группе не достигнута, при этом трехгодичная выживаемость составила 72%. Медиана общей выживаемости и трехгодичная выживаемость для группы, получавшей режим 2/1, составили 23,2 месяцев и 32%, для группы с режимом 4/2 - 27,8 месяцев и 42%, соответствен-

Как указывалось выше, в данном исследовании при возникновении клинически значимых побочных эффектов на режиме 4/2 при дозе сунитиниба 50 мг в сутки предпочтение отдавалось переходу на режим 2/1 без снижения дозы препарата. Такой подход приводил к существенному снижению побочных эффектов без снижения интенсивности и эффективности лечения. Полученные в ходе исследования данные по эффективности смены режима 4/2 на режим 2/1 рекомендованы для практического применения.

Исследование RESTORE – единственное проспективное рандомизированное исследование, сравнившее стандартный режим применения сунитиниба и режим 2/1. В исследование включались пациенты с генерализованным светлоклеточным раком почки, ранее не получавшие лечения. После стратификации по группам риска в соответствии с критериями Memorial Sloan Kettering Cancer

Center, больные рандомизировались в две группы: стандартный режим 4/2 или альтернативный режим 2/1.

Исследование проводилось в трех центрах Кореи. Всего в исследование включено 76 пациентов, 74 из которых рандомизировано: 38 больных в режим 2/1 и 36 больных в режим 4/2.

Исследование показало, что все показатели эффективности и токсичности были лучше при применении режима 2/1.

Шестимесячная выживаемость без прогрессирования – первичный критерий эффективности – составила 63% для режима 2/1 по сравнению с 44% для режима 4/2. Медиана времени до неэффективности лечения составила 7,6 месяцев для альтернативного режима и 6,0 месяцев для режима 4/2 (р=0,029).

При применении режима 2/1 чаще достигался объективный эффект: 47% по сравнению с 33% для режима 4/2. Глубина эффекта была также выше при лечении в альтернативном режиме.

При медиане наблюдения в 30 месяцев, время до прогрессирования было длиннее для режима 2/1, чем для режима 4/2: 12,1 месяцев против 10,1 месяцев. Общая выживаемость составила 30,5 месяцев для режима 2/1 и 28,4 месяцев для стандартного режима.

По сравнению со стандартной схемой при лечении в режиме 2/1 существенно реже встречались утомляемость (30% больных против 58% больных), глубокая нейтропения (4% против 28%), тяжелый стоматит (1% против 11%) и выраженный ладонно-подошвенный синдром (18% против 36%).

В связи с токсичностью 23% пациентов группы 4/2 перешли на режим 2/1, что было разрешено в рамках исследования.

При непереносимости дозы 50 мг рекомендовалось снижение до 37,5 мг, а затем и до 25 мг. В таком случае при переходе на альтернативный режим начальная доза в режиме 2/1 соответствовала последней дозе, использованной в режиме 4/2. При непереносимости режима 4/2 по решению пациента и врача разрешался также непосредственный переход к режиму 2/1 без предварительного снижения дозы до минимальной.

При переходе на режим 2/1 с сохранением последней использованной дозы, существенно улучшалась переносимость с уменьшением предшествующей токсичности до 1 степени в большинстве случаев.

В целом, 32% пациентов на режиме 2/1 и 47% больных на стандартном режиме требовали по крайней мере одной дозовой редукции. Время до первой дозовой коррекции было существенно дольше на режиме 2/1 по сравнению с режимом 4/2 (р=0,014), а коррекция дозы в течение первых 6 месяцев была необходима у 21% больных на режиме 2/1 и у 50% - на стандартном режиме (р=0,009).

На основании полученных данных альтернативный режим применения сунитиниба характеризовался меньшей токсичностью, не уступая в эффективности стандартному режиму 4/2, и рекомендован для применения у больных с непереносимой токсичностью стандартного режима 4/2.

Заключение

Проведенные исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Лечение сунитинибом в режиме

2/1 в сравнении со стандартным режимом 4/2 было менее токсичным, но не менее эффективным.

- 2. Наилучший эффект лечения достигался при переходе со стандартного режима 4/2 на альтернативный 2/1.
- 3. Учитывая доказанную эффективность режима 4/2 и эффективность перехода с режима 4/2 на режим 2/1, но преимущественно ретроспективный характер сравнительных исследований, лечение сунитинибом должно начинаться в стандартном режиме 4/2.
- 4. При непереносимой токсичности режима 4/2 в дозе 50 мг, особенно при развитии непереносимой токсичности на 3-4 неделях лечения, переходна режим 2/1 в дозе 50 мг является оптимальным. 5. Улучшение переносимости сунитиниба путем изменения режима приема препарата нашло отражение в Российских и международных рекомендациях (практические рекомендации RUSSCO по лекарственному лечению больных почечно-клеточным раком, рекомендации Европейской Ассоциации Урологов).

Литература

1. Bjarnason G.A., Khalil B., Hudson J.M. Outcomes in patients with metastatic renal cell cancer treated with individualized sunitinib therapy: correlation with dynamic microbubble ultra-sound data and review of the literature. Urol. Oncol. 2014; 32:480-7.

2. Griffioen A.W., Mans L.A., de Graaf A.M.A et al. Rapid angiogenesis onset after discontinuation of sunitinib treatment of renal cell carcinoma patients. Clin. Cancer Res. 2012; 18: 3961–3971.

3. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak Petal. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renalcell carcinoma. N. Engl. J. Med. 2007; 356: 115-124.

4. Houk B.E., Bello C.L., Polland B. et al. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamics metaanalysis. Cancer Chemother Pharmacol 2010; 66: 357-371.

5. Motzer R.J., Hutson T.E., Olsen M.R. et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as firstline therapy for advanced renal cell carcinoma. J. Clin. Oncol. 2012; 30: 1371-1377.

6. Atkinson B.J., Karla S., Wang X. et al. Clinical outcomes for patients with metastatic renal cell carcinoma treated with alternative sunitinib schedules. J. Urol 2014; 191: 611-618.

7. Najjar Y.G., Mittal K., Elson P. A 2 weeks on and 1 week off schedule of sunitinib is associated with decreased toxicity in metastatic renal cell carcinoma. Eur. J. Can-cer.2014;50:1084-9.

8. Bracarda S., Iacovelli R., Boni L. et al. Sunitinib administered on 2/1 schedule in pa-tients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis. Ann. Oncol. 2015; 26: 2107-2113.

9. Kondo T., Takagi T., Kobayashi H. et al. Superior tolerability of altered dosing sche-dule of sunitinib with 2-weeks-on and 1-week-off in patients with metastatic renal cell carcino-macomparison to standard dosing schedule of 4-weeks-on and 2-weeks-off.Jpn. J.Clin. Oncol.2014;44:270-7.

10. Lee J. L., Kim M.K., Park I. et al. Randomized phase II trial of sunitinib four weeks on and two weeks off versus two weeks on and one week of in metastatic clear-cell type renal cell carcinoma: RESTORE trial. Ann. Oncol. 2015; 26: 2300-2305.

11. Практические рекомендации RUSSCOno лекарственному лечению больных почечно-клеточным раком. Москва, 2014, стр. 273-277.

12. LjungbergB., BensalahK., BexA. etal. Guidelines on renal cellcarcinoma. European Association of Urology, 2015.

Информационная поддержка компании Пфайзер



МОСКВА 25-26 марта 2016



РЕГОРАФЕНИБ: НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ



Трякин Алексей Александрович Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина, Москва

Преклинические данные

Регорафениб имеет схожую структуру с сорафенибом, который был исходно разработан как ингибитор тирозинкиназы (ТКІ) RAF1. Несмотря на структурное сходство, регорафениб обладает более сильным и широким ингибирующим эффектом на ряд киназ, вовлеченных в ангиогенез (VEGFR-1, -2, -3, TIE2), развитие стромы (PDGFR-_β, FGFR-1), онкогенез (дикий тип и V600E мутированный BRAF, дикий и мутированный КІТ, мутированный RET) (табл.1). Данный эффект реализуется как в угнетении сосудистой перфузии в опухоли, так и в прямом антипролиферативном эффекте, показанном на ксенографтах гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСТ), колоректального рака (КРР), рака почки (1)(2)(3).

I фазы исследований

Препарат метаболизируется в печени цитохромом СҮР 3A4, период полувыведения составляет 20-30 часов. Оптимальные дозировки препарата

определялись в нескольких исследованиях первых фаз. В первом из них, включившем 53 больных различными солидными опухолями на восьми дозовых уровнях, в качестве максимально переносимой дозы была выбрана 160 мг в сутки в течение 3 недель с последующим недельным перерывом (5). Дозолимитирующей токсичностью (ДЛТ) 3-4 степени были диарея, ладонно-подошвенный синдром (ЛПС), артериальная гипертензия. У 3 (рак почки, остеосаркома, КРР) из 47 оцененных пациентов был достигнут частичный ответ.

Другие три исследования I фазы фокусировались на переносимости препарата при различных патологиях (мКРР, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), гепатоцеллюлярный рак (ГЦР)). Интересно, что при НМРЛ и ГЦР в качестве рекомендованной к применению дозы была выбрана 100 мг/сутки постоянно (6)(7). Важно, что регорафениб не обладал выраженной гепатотоксичностью, а его фармакокинетика не менялась у пациентов в циррозом печени Child-Pugh A и В. В то же время у больных с мКРР для последующих исследований была выбрана доза 160 мг/сут. 6 из 28 больных прекратили терапию из-за токсичности, включавшей ЛПС, астению, кожную сыпь, артериальную гипертензию (8). Уменьшение размеров опухолевых очагов развилось у половины пациентов, однако формально объективный ответ зафиксирован лишь у 4%.

Рандомизированные исследования III фаз Колоректальный рак

КРР — одно из наиболее частых злокачественных заболеваний в Европе и одно из ведущих причин смерти от рака во всем мире. За последние годы лечение КРР претерпело существенные изменения, а исходы терапии ранних и распространенных стадий заболевания значительно улучшились. Применение двойных комбинаций (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI) с добавлением моноклональных антител - бевацизумаба, цетуксимаба, панитумумаба - позволило достичь

Таблица 1. Активность регорафениба в отношении различных киназ (4).

Киназы	Регорафениб IC50 (nM) ± CO					
VEGFR1	13±0.4					
VEGFR2	4,2±1,6					
TIE2	311±46					
PDGFR-β	22±3					
FGFR1	202±18					
KIT	7±2					
RET	1.5±0.7					
RAF-1	2.5±0.6					
B-RAF	2.5±10					
B-RAF V600E	19±6					
ΙΟ Ε00/ ονσυσουσ						

 IC_{50} - концентрация, ингибирующая 50% активности киназы; CO - стандартное отклонение

медианы выживаемости до прогрессирования (PFS) около 10 мес. в первой и около 7 мес. во второй линиях терапии. В то же время возможности последующих линий терапии были крайне ограничены. Кроме повторного назначения применявшихся ранее препаратов, единственным эффективным вариантом третьейчетвертой линий была монотерапия анти-EGFR антителами. Назначение последних позволяло достичь медианы продолжительности жизни 8-10 мес. у пациентов без мутации KRAS (9)(10). Совместный анализ исследований FIRE-3, CALGB/SWOG80405 и РЕАК показал, что применение анти-EGFR антител в первой линии химиотерапии у пациентов с отсутствием мутаций в генах KRAS, NRAS и BRAF ассоциируется с лучшими показателями общей выживаемости(11). Таким образом, пациенты за первые две линии терапии уже могут получить все имеющиеся активные препараты, что вновь делает актуальным вопрос проведения третьей и последующих линий терапии.

Обнадеживающие результаты предклинических и клинических исследований I фазы по применению регорафениба у пациентов с рефрактерным КРР послужили основой для проведения большого рандомизированного исследования III фазы СОRRECT.

В данное исследование включались пациенты с прогрессирующим мКРР и статусом ECOG 0-1, которые ранее получали оксалиплатин, иринотекан, фторпиримидины, бевацизумаб и анти-EGFR антитела (при диком типе KRAS). Учитывая, что для данных пациентов не существовало других опций лечения, пациенты в соотношении 2:1 рандомизировались в группу регорафениба (160 мг в сутки 1-22 дни каждые 4 недели) или плацебо. Основной задачей исследования было удлинение продолжительности жизни больных (HR 0.75 по сравнению с медианой общей выживаемости 4,5 мес. в группе плацебо).

За период с 2010 по 2011гт 760 пациентов из 16 стран приняло участие в исследовании. Основные характеристики больных обеих групп были сравнимы, за исключением большей частоты KRAS мутаций в группе плацебо. Около половины пациентов на момент начала исследования уже имели за плечами четыре и более линий терапии.

Применение регорафениба позволило достоверно улучшить общую выживаемость с 5,0 до 6,4 мес (медианы, HR 0.77, p=0,0052) (рис.1). Схожий выигрыш был достигнут и в показателях выживаемости до прогрессирования (ВБП) (медианы, 1,9 и 1,7 мес., HR 0,49, p<0,00001). Новый препарат не увеличивал частоту объективных ответов, однако приво-дил к росту контролю заболевания с 15% до 41% больных. Проведенный поданализ пока-зал, что выигрыш от назначения регорафениба отмечался во всех подгруппах больных (рисунок 1).На основании результатов данного исследования регорафениб в 2012 году был зарегистрирован FDA, а в 2013 году - European Medicines Agency (EMA) для лечения пациентов с метастатическим КРР, рефрактерным к ранее проводимой терапии.

В 2015г был представлен расширенный анализ биомаркеров этого исследования. В плазме крови методом ВЕАМіпд определялся мутационный статус циркулирующей ДНК. Оказалось, что эффективность регорафениба не зависела от мутаций в генах KRAS, PI3KCA.

Исследование CONCUR. В исследовании CORRECT лишь 15% больных были представлены жителями Азии, 90% из которых были японцами. Известно, что переносимость ряда препаратов азиатами отличается от таковой у европейцев. Для подтверждения эффективности и переносимости регорафениба в азиатской популяции больных КРР было инициировано исследование CONCUR. Дизайн этого исследования был схож с предшественником, основной задачей исследования было улучшение общей выживаемости. Меньшая до-

грессирования заболевания на терапии иматинибом является появление вторичных мутаций, что приводит в активации КІТ или PDGFR-α (13). В качестве второй линии терапии в настоящее время обычно применяется сунитиниб, однако в течение 10 месяцев практически у всех пациентов развивается прогрессирование (14). Регорафениб обладает активностью в отношении резистентных к иматинибу мутаций (15), что послужило основой для последовательного успешногопроведения исследований Пфазы(16) и ІІІ фазы GRID (17).

В 2011 году в исследовании GRID приняло участие 199 пациентов с резистентнымик иматинибу или сунитинибу ГИСО, которые в соотношении 2:1 рандомизировалисьв группу приема регорафениба 160 мг в течение трех недель или в группу плацебо. В случае прогрессирования заболевания пациенты из группы плацебо моглиперейти на исследуемый препарат. Исследование достигло свою основнуюцель, улучшив медиану ВБП с 0,9 до 4,8 мес (НR

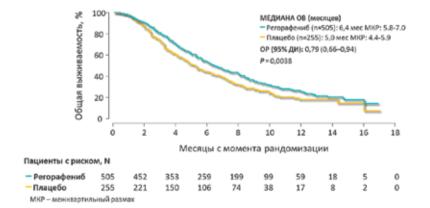


Рис.1. Общая выживаемость в исследовании CORRECT.

ступность современных препаратов в странах Азии отразилась в более "мягких" требованиях к предшествующей химиотерапии, которой должно было быть не менее двух линий. С 2012 по 2013гт 204 пациента (большей частью из Китая) были включены в исследо-вание. Как и в исследовании CORRECT регорафениб привел к достоверному увеличению показателей общей выживаемости (медианы, с 6,3 до 8,8 мес, НК 0,55, 95% ДИ 0,40-0,77, р=0,0002) и ВБП (медианы, с 1,7 до 3,2 мес., НК 0,31, 95% ДИ 0,22-0,44, p<0,0001) (12).Анализ показал схожий выигрыш в различных подгруппах больных независимо, в том числе, и от мутаций KRAS и BRAF. Совместные результаты исследований CORRECT и CONCUR представлены в таблице 1.

Наиболее частыми осложнениями терапии явились ЛПС (16%), артериальная гипер-тензия (11%), гипербилирубинемия (12%), что не отличалось от профиля токсичности в неазиатской популяции больных других исследований. Частота серьезных нежелательных явлений не превышала таковую в группе плацебо, 14% пациентов прекратило терапию из-за побочных эффектов препарата.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО)

У >80% пациентов причиной про-

0,27, 95% ДИ 0,19-0,39, p<0,0001). Выигрыш был схож у пациентов с мутациями в 9 и 11 экзонах КІТ. Контроля заболевания удалось достичь у 52,6% больных в группе регорафениба по сравнению с 9,1% в плацебо. В обеих группах были достигнуты впечатляющие показатели ОВ (1-годичная около 75%). Отсутствие различий был связано с тем, что подавляющее большинство больных (85%) при прогрессировании на плацебо получали в дальнейшем регорафениб. У 60% больных развились осложнения 3-4 степени, а профиль безопасности соответствовал ранее проведенным исследованиям.

На основании данного исследования в 2013году FDA и EMA одобрили к применению регорафениб у рефрактерных к стандартной терапии больных ГИСО.

Рак желудка

Эффективность антиангиогенной терапии в лечении метастатического рака желудка была недавно подтверждена в двух рандомизированных исследованиях, сравнивавших анти-VEGFR2 антитело рамуцирумаб с плацебо(18) и рамуцирумаб + паклитакселс одним паклитакселом (19). В 2015году были представлены результаты рандомизированного ис-

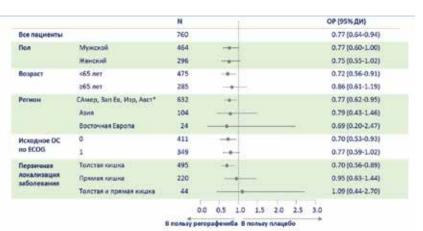
следования II фазы, в котором 147 больных распространенным раком желудка или пищеводно-желудочного перехода получали терапию регорафенибом 160 мг 3 недели с после-дующим недельным перерывом или плацебо (20). Основной задачей исследование было улучшение ВБП. 58% больных получили ранее 2 линии химиотерапии, у 42% был статус ЕСОG0. Применение регорафениба привело к достоверному улучшению медианы ВБП с 3,9 нед. до 11,1 нед. (НR 0.41 (95% ДИ 0.28-0.59), p<0,0001).

Предварительные результаты по продолжительности жизни свидетельствуют о тен-денции к ее улучшению с 19,4 до 25,1 нед. (HR 0.68 (95% ДИ 0.45 - 1.03), p = 0.065). Анализ потенциального выигрыша в ОВ осложняется тем, что половина пациентов из группы плацебо при прогрессировании получали регорафениб. Переносимость терапии была вполне приемлемой: из токсичности 3 степени чаще встречались лишь артериальная гипертензия (10% против 1,9%), повышение уровня АсТ (9% против 0%) и боли в животе (5,0% против 1,9%). Обнадеживающие результаты данного исследования послужили ос-новой для начала рандомизированного исследования III фазы.

Изучение эффективности регорафениба при метастатическом раке желудка изучалась не только в монотерапии, но и в комбинации с химиотерапией. В небольшом исследовании II фазы 36 больных с аденокарциномой пищевода, желудка или пищеводно-желудочного перехода получали в качестве первой линии терапии режим FOLFOX с регорафенибом (160 мг в сутки 1-8 дни) каждые 2 недели (21). Продемонстрированы впечатляющие частота объективного ответа (54%) и медиана ВДП (7 мес.). При небольшом сроке наблюдения медиана ОВ еще не достигнута. Переносимость режима была не хуже, чем в монотерапии при классическом 3-недельном приеме, хотя 33% и 17% больным потребовалась редукция дозы препарата до 120 и 80 мг соответственно.

Профиль безопасности регорафениба

Как уже упоминалось выше, в исследованиях I фаз основной токсичностью препарата являются ЛПС, артериальная гипертензия, диарея и сыпь. ЛПС был наиболее частой причиной временного или постоянного прекращения приема регорафениоа. В исследованиях III фазы, посвященных ГИСО и КРР, модификация доз требовалась большинству больных. В исследовании GRID 72% пациентам потребовалась редукция доз препарата по сравнению с 26% в группе плацебо, а треть больных смогли переносить лишь дозу 80 мг в сутки. При этом лишь небольшому колличеству пациентов потребовалась полная отмена препарата(14). Схожие результаты получены и в исследовании CORRECT, где 67% больным в группе регорафениба и 23% в группе плацебо была произведена модификация доз из-за побочных эффектов, однако к полной отмене препарата это привело только у 2%. Эти данные свидетельствуют о том, что в большинстве случаев модификации доз бывает достаточно



*Северная Америка, Западная Европа, Израиль, Австралия

		N							ОР (95% ДИ)
Все пациенты		760							0.77 (0.64-0.94)
Время с момента первой диагностики метастазов	<18 mec	140		1/4					0.82 (0.53-1.25)
до рандомизации»	≥18 мес	620		-0					0.76 (0.61-0.95)
Предшествующая противоопухолевая терапия	F, Ox, Iri, Bev	375		=	-				0.83 (0.63-1.09)
	F, Ox, fri, Bev, anti-EGFR agent.	385		-					0.71 (0.54-0.94)
Предшествующие линии герапии метастатического	53	395		11.5	-				0.79 (0.60-1.04)
заболевания	>3	365		-	3				0.75 (0.56-0.99)
Мутация KRAS (на основании данных анамиеза)	Нет	299		-	-				0.65 (0.48-0.90)
	Да	430		-	•				0.87 (0.67-1.12)
			0.0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0
		В пользу регорафениба В пользу плацебо							

Вех, безацизумаб; 80FR, рецептор эпидермального факторе роста; F, Фторгиримидин; Ок, окралилитин; Iri, иринотехан.

Рис. 2. Подгрупповой анализ общей выживаемости в исследовании CORRECT.

3. Abou-Elkacem L, Arns S, Brix G, et al. Regorafenib inhibits growth, angiogenesis, and metastasis in a highly aggressive, orthotopic colon cancer model. Mol Cancer Ther. 2013 Jul;12(7):1322-31.

4. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. Int J Cancer. 2011;129(1):245–255.

5. Mross K, Frost A, Steinbild S, et al. A phase I dose-escalation study of regorafenib (BAY 73-4506), an inhibitor of oncogenic, angiogenic, and stromal kinases, in patients with advanced solid tumors. Clin Cancer Res. 2012 May 1;18(9):2658-67.

6. Kies M, Blumenschein G, Christensen O, et al. Phase I study of regorafenib (BAY 73-4506), an inhibitor of oncogenic and angiogenic kinases, administered continuously in patients with advanced refractory non-small cell lung cancer. J Clin Oncol, 2010; 28: abstr. #7585.

7. Finn RS, Blumenschein G, Tolcher A, et al. Continuous-dose regorafenib (REG) in hepatocellular carcinoma (HCC): phase I safety and pharmacokinetic (PK) study. J Clin Oncol 2013;31(Suppl 4):abstract 300. 8. Strumberg D, Scheulen ME, Schultheis B, et al. Regorafenib (BAY 73-4506) in advanced colorectal cancer: a phase I study.

mechanisms in GIST. J Pathol. 2008 Sep;216(1):64-74. .

14. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2013;381(9863):295-302.

15. Serrano C, George S. Recent advances in the treatment of gastrointestinal stromal tumors. Ther Adv Med Oncol 2014;6(3):115-27.

16. George S, Wang Q, Heinrich MC, et al. Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of imatinib and sunitinib: a multicenter phase II trial. J Clin Oncol 2012;30(19):2401-7.

17. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebocontrolled, phase 3 trial. Lancet. 2013 Jan 26;381(9863):295-302.

18. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet, 2014, 383 (9911): 31–39.

19. Wilke H, Muro K, van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology, 2014, 15(11):, p1224–1235,

20. Pavlakis N, Sjoquist KM, Tsobanis E, et al. INTEGRATE: A randomized, phase II, double-blind, placebo-controlled study of regorafenib in refractory advanced oesophagogastric cancer (AOGC): A study by the Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG)—Final overall and subgroup results. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 4003).

21. Janjigian Y, Ku G, Chou JF, et al. Phase II study of FOLFOX plus regorafenib (REGO) in patients with unresectable or metastatic esophagogastric (EG) cancer. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 4053).

22. Belum VR, Wu S, Lacouture ME. Risk of hand-foot skin reaction with the novel multikinase inhibitor regorafenib: a meta-analysis. . Invest New Drugs 2013;31(4):1078-86.

23. Wang Z, Xu J, Nie W, et al. Risk of hypertension with regorafenib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol 2014;70(2):225-31.

24. Khan G, Moss RA, Braiteh F, Saltzman M. Proactive strategies for regorafenib in metastatic colorectal cancer: implications for optimal patient management. . Cancer Manag Res 2014;6:93-103.

Информационная поддержка компании Байер

Таблица 1. Исследования III фаз CORRECT и CONCUR по применению регорафениба у пациентов с рефрактерным KPP.

Исследование	Число больных	ВБП, медиана, мес.		HR, p	ОВ, медиана, м	HR, p	
		Регорафениб	Плацебо		Регорафениб	Плацебо	
CORRECT	760	1,9	1,7	HR 0,49, p=0,0001	6,4	5,0	HR 0,77, p=0,0052
CONCUR	204	3,2	1,7	HR 0,31, P=0,001	8,8	6,3	HR 0,55, P=0,0002

для контроля осложнений терапии. В двух недавно опубликованных метаанализах изучалсяриск ЛПС и артериальной ги-пертензии. Первом из них, включавшем 1078 пациентов с исследований II и III фаз в дозе 160 мг в сутки 3 недели – 1 неделя перерыв, частота ЛПС была 60,5%, в том числе 3-4 ст. - 20,4%(22). Наибольшая частота ЛПС наблюдалась при раке почки (71,4%), наименьшая при КРР (46,6%). Во втором метаанализе, включавшем 750 пациентов, частота артериальной гипертензии составила 44,4%, в том числе 3-4ст. - 12,5%(23). Чаще всего она встречалась у пациентов с ГИСТ, реже – при КРР. Несмотря на высокую частоту вышеуказанных побочных эффектов, серьезные нежелательные явления встречаются(инфекция, кровотечения, фульминантные гепатиты, ТЭЛА и внезапные смерти)крайне редко (<2%)(24). Осложнения чаще всего развивают-

ся на первых курсах терапии и не, в большинстве случаев, не носят кумуляционный характер. Так, в исследовании СОRRECT у 32% боль-ных в группе регорафениба развился ЛПС на первом курсе, однако к 8-му курсу сохранялся лишь у 5%(24). Реализация побочных эффектов на первом курсе терапии требует тщательного мониторинга пациентов в этот период. Производитель рекомендует контролировать артериальное давление еженедельно и оценивать функцию печени каждые 2 недели в первые два месяца терапии.

Одной из опций улучшения переносимости терапии может быть назначение препарата в меньшей (120 мг) дозе с возможностью ее эскалации со второго курса. Крайне осторожно следует назначать регорафениб ослабленным пациентам со статусом ECOG 2 и выше, так как в исследования такие больные не включались.

Заключение

Регорафениб явился первым ингибитором тирозинкиназ, показавшим свою активность при колоректальном раке. Важно, что его появление позволило создать еще одну новую линию терапии у пациентов с исчерпанными возможностями стандартной терапии, а не конкурировать с уже имеющимися препаратами. У больных с ГИСО препарата также подарил еще одну возможность значимого продления жизни в случае резистентности к иматинибу и сунитиниб. Активность препарата не ограничивается вышеуказанными локализациями. Продемонстрированная эффективность при раке желудка и раке почки может в будущем расширить показания к его приме-

Литература

1. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic,stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. . Int J Cancer 2011;129(1):245-55.

2. Cyran CC, Kazmierczak PM, Hirner H, et al. Regorafenib effects on human colon carcinoma xenografts monitored by dynamic contrast-enhanced computed tomography with immunohistochemical validation. PLoS One. 2013 Sep 30;8(9):e76009.

Br J Cancer. 2012 22;106(11):1722-1727...
9. Price TJ, Peeters M, Kim TW, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. Lancet Oncol. 2014 May;15(6):569-79.

10. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008 Apr 1;26(10):1626-34.

11. Khattak MA, Martin H, Davidson A, Phillips M. Role of first-line anti-epidermal growth factor receptor therapy compared with anti-vascular endothelial growth factor therapy in advanced colorectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. Clin Colorectal Cancer. 2015 Jun;14(2):81-90.

12. Li J, Qin S, Xu R, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, doubleblind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16: 619–29.

13. Liegl B, Kepten I, Le C, et al. Heterogeneity of kinase inhibitor resistance

Газета Российского общества клинической онкологии

Адрес редакции: 127051, Москва, Трубная ул., д.25, стр.1, 7 этаж email: subscribe@rosoncoweb.ru Издается 1 раз в месяц. Выпуск 10-11.2015 – тираж 4000 экз. Заказ 2500.

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов необходимо получить разрешение редакции.