



ЛЕТНИЙ ЦИКЛ МЕРОПРИЯТИЙ RUSSCO В СОЧИ

В этом году Общество онкологов-химиотерапевтов проводит особенный летний цикл мероприятий. Его открывает **Летняя школа для онкологов-химиотерапевтов «Рак предстательной железы»**. Подобная школа проводится впервые. Традиционно в России лечением, в т.ч. лекарственным, рака предстательной железы занимаются онкоурологи. Однако, как показывает практика, все чаще эти пациенты попадают к химиотерапевтам. Школа включает не только образовательную часть, но и дискуссионную. Ведущие специалисты обсудят возможности взаимодействия онкоурологов и химиотерапевтов, рассмотрят различные клинические ситуации. Школа пройдет с 1 по 3 июля.

4 июля в первой половине дня состоится мультидисциплинарный симпозиум «Новые возможности

лечения опухолей головного мозга». На нем будут обсуждаться последние достижения в хирургическом, радиологическом и лекарственном лечении опухолей головного мозга, которые приводят к увеличению продолжительности жизни пациентов.

И, наконец, 4-6 июля во второй раз пройдет конференция «Лучшее по материалам международных конференций и симпозиумов - Запад», на которой докладчики представят самые яркие исследования конца 2013 – первой половины 2014 года. Следующая конференция «Лучшее по материалам международных конференций и симпозиумов - Восток» состоится 12-14 сентября во Владивостоке. В этом номере газеты RUSSCO авторы публикуют часть материала, который будет представляться на конференциях "Запад-Восток".

Тюляндин Сергей Алексеевич: «ASCO ВИДИТ В НАС НАДЕЖНЫХ ПАРТНЕРОВ»

В июне председатель RUSSCO, профессор Тюляндин Сергей Алексеевич был избран членом Комитета международных отношений Американского общества клинической онкологии ASCO. Сергей Алексеевич рассказал редакции портала фонда "Сколково" о перспективах сотрудничества с ASCO.

— **Утверждение Вашей кандидатуры состоялось в начале июня на конгрессе ASCO в Чикаго. С чем Вы связываете Ваше избрание, и какие перспективы оно открывает в сотрудничестве онкологов двух стран?**

— Я думаю, это связано с деятельностью Российского общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO). У нас есть несколько совместных проектов, которые были реализованы. Мы попали в поле зрения ASCO как активно работающее общество. Я имею в виду образовательные программы Российского общества онкологов-химиотерапевтов. ASCO – национальное общество, тем не менее у них есть международный комитет, по той причине, что из почти 40 тысяч членов организации больше 40% - врачи-специалисты не американцы. С учетом этой огромной массы иностранных коллег ASCO пытается понять, как с ними взаимодействовать и как сделать привлекательным вступление в это общество. Задача комитета – предложить неамериканским членам ASCO какие-то программы, развивать активность в странах, откуда пришли члены организации. Комитет небольшой, это человек десять, избирается на три года, потом происходит ротация. Я поеду на первое заседание комитета где-то в сентябре. Пока я плохо себе представляю, что можно решить через этот комитет, кроме образовательных программ, которые мы уже ведем. Поэтому пока не готов говорить, что у меня уже существует какая-то программа, как мы будем взаимодействовать. Есть ли возможность расширить сотрудничество, и если

да, то в какую сторону, - я пока не могу сказать.

— **В чем конкретно выражается сотрудничество с ASCO?**

— На российском онкологическом конгрессе в течение уже нескольких лет есть совместная сессия ASCO и RUSSCO. В рамках сессии обычно проходит четыре выступления – два наших специалиста, два американца - на какую-то заданную тему. Кроме этого мы в прошлом году провели большой, очень глубокий семинар по организации и проведению клинических испытаний в России. Семинар был рассчитан на тех людей, которые уже участвуют в организации клинических испытаний и нуждаются в более глубоких знаниях. Отбор для участия в этом семинаре был основан на предоставлении каждым участником своего научного проекта. Человек 60 прислало проекты. Мы сделали выборку, в итоге 30 человек участвовали в этом мероприятии. Оно было теоретическим и одновременно практическим, потому что мы разбивались на группы и в этих группах рассматривали каждый проект индивидуально и давали рекомендации, как улучшить методологию исследования, конечные точки, оценки, эффективность, с тем, чтобы проект был научно обоснованным и методологически правильным. Семинар проходил четыре дня, 40% лекторов были американскими коллегами. В России не очень хватает статистиков, биостатистиков в нашей области. Сейчас, к счастью, стали появляться, но они, как правило, работают в фармацевтических компаниях, а не в академической среде. Многие проекты методологически неправильно выстроены со статистической точки зрения, и здесь очень важно было получить правильные советы, обсудить, как нужно просчитать гипотезу, сколько нужно набрать пациентов, случаев, наблюдений, чтобы подтвердить правильность или неправильность

выдвинутой гипотезы. Вот эта работа была сделана. Как правило, это были проекты, которые будут реализованы в рамках кандидатских или докторских диссертаций, потому что это в основном были проекты врачей, работающих в клиниках. Были экзамены, был тест «до», был тест «после», которые зафиксировали стопроцентные увеличения показателей. Мы остались очень довольны этим семинаром, и американцы также высоко оценили его. На следующий год мы планируем совместную сессию ASCO и RUSSCO в рамках конференции, посвященной раку молочной железы. Так что в образовательной сфере наше сотрудничество поставлено на прочные рельсы, ASCO видит в нас надежных партнеров: если мы что-то заявляем, мы делаем и делаем на хорошем уровне.

— **Расскажите, пожалуйста, о конгрессе ASCO в Чикаго, в котором Вы участвовали. Были ли прорывные исследования?**

— Все мы, конечно, ожидаем каких-то прорывных исследований, но, судя по всему, наши ожидания несколько завышены, потому что мы видим: развитие онкологии идет не революционным, а, скорее, эволюционным путем. Хочется ждать каких-то прорывов, но они, если и встречаются, то очень редко. Этот конгресс был интересным, там были доложены результаты нескольких важных исследований, которые, скажем так, могут изменить нашу практику. С моей точки зрения, самым важным было исследование – и это, может быть названо даже прорывом, - связанное с раком простаты. До недавнего времени метастатический рак простаты начинали лечить с гормонотерапии. Лечили гормонами до тех пор, пока болезнь не становилась гормонорезистентной. В этом случае уже после гормонов назначалась химиотерапия. Эта последовательность

FDA ОДОБРИЛО ПАНИТУМУМАБ В КОМБИНАЦИИ С FOLFOX В КАЧЕСТВЕ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Агентство по контролю над качеством за продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) подтвердило ускоренную регистрацию и окончательно одобрило панитумумаб в комбинации с FOLFOX (фторурацил, лейковорин, оксалиплатин) в качестве первой линии терапии метастатического колоректального рака у пациентов с диким типом KRAS.

Основанием для одобрения стали результаты двух рандомизированных исследований III фазы PRIME и ASPESCT. В исследовании PRIME были продемонстрированы достоверные преимущества в медиане выживаемости без прогрессирования у больных, получавших панитумумаб и FOLFOX, – 9,6 мес. по сравнению с 8 мес. у больных, получавших только химиотерапию (P=0,02). Это сказалось на значимом улучшении общей выживаемости (23,8 мес. и 19,4 мес. соответственно). В исследовании ASPESCT также была достигнута первичная конечная точка (об этом исследовании можно прочитать на сайте rosoncweb.ru).

Источник: веб-сайт FDA.

Начало на стр. 3

– вначале гормонотерапия, затем химиотерапия – является признанным стандартом лечения больных раком простаты. В этом году было доложено исследование, где было две группы больных раком простаты. Одной группе проводили последовательно гормонотерапию и химиотерапию, другой – сразу совмещали гормонотерапию и химиотерапию. Выяснилось, что использование химиотерапии на ранних этапах вместе с гормонотерапией существенно улучшает отдаленные результаты. Это, конечно, изменение в наших головах уже сложившегося за долгие годы подхода, оно окажет, с моей точки зрения, большое влияние на судьбы пациентов. После публикации этой работы и ее обсуждения, возможно, произойдет изменение стандартов лечения рака простаты.

Выплыть в море информации

Также много исследований было посвящено отдельным клиническим проблемам. Общая тенденция заключается в том, что мы идем по пути накопления информации о болезни. Мы сегодня можем получать огромный объем информации о биологических свойствах опухоли. Проблема же в другом: мы не умеем анализировать эту информацию так, чтобы в итоге этот анализ давал нам некие наметки для практических действий. Мы пока что плохо определяем мишени, которые нам интересны. И мы, к сожалению, пока имеем недостаточное количество лекарств для все большего числа мишеней, которые мы выявляем. Ну, и самая большая проблема заключается в том, что пока, на настоящем этапе, секвенирование генома и изучение экспрессии РНК не стало рутинной практикой.

Скажем, у нас появляется какая-то молекула, которая нацелена на подавление очень важных для опухоли клетки мишеней. Но мишень содержится в различных опухолях очень небольшого процента больных. Вот как этих больных выявить? Приходится проводить скринирование огромного числа больных для того, чтобы вытаскать 5% тех больных, потенциальных кандидатов, у которых есть эта мишень, что позволит оценить, как лекарство воздействует на эту мишень. Очень неэффективный труд: на поиск затрачиваются огромные усилия.

Как только тот объем исследований, в том числе, и секвенирования, – пусть не всего генома, а только интересующих генов – станет рутинной практикой, – а это произойдет уже в ближайшие годы, (я не столь уверен в отношении России), эта проблема исчезнет. Мы секвенируем геном, смотрим, какие потенциальные мишени у нас есть, и в зависимости от этих мишеней у нас уже есть пул препаратов. Число препаратов, рассчитанных на поражение какой-то конкретной мишени (мутации, рецептора, белка-передатчика), растет с огромной скоростью. Тогда мы можем думать, какой препарат применять: тот или иной или комбинацию нескольких таргетных препаратов.

Изменится вся сегодняшняя конструкция. Мы должны накапливать как можно больше знаний о биологических свойствах опухоли – при-

том не только в момент постановки диагноза, но на всех этапах болезни – скажем, когда болезнь вновь вернулась после операции, когда она ответила на химиотерапию, затем мы опять наблюдаем прогрессирование; мы каждый раз будем вынуждены брать биологический материал, чтобы понять, что же в опухоли меняется, потому что она меняется все время, и прогрессия заболевания во многом объясняется тем, что опухоль меняет свои биологические свойства и эффект от первоначального лечения теряется именно вследствие того, что опухоль изменила свои биологические свойства. Важно понимать, что происходит, потому что это будет открывать нам новые мишени, чтобы контролировать опухоль.

Отчего у онколога болит голова

К счастью, здесь речь идет не только о получении непосредственно опухолевых клеток. Бурно развивается так называемая «жидкая биопсия» – это когда мы берем кровь, плазму и смотрим циркулирующие опухолевые клетки, т.е. в клеточном составе крови определяем циркулирующие опухолевые клетки; мы можем их вытаскивать, изучать их биологические свойства. В том числе, секвенирование генома можем проводить только на основании генетического материала, полученного из одной опухолевой клетки. Мы можем сегодня изучать свободно циркулирующую ДНК, потому что у больных с опухолевым процессом в крови находится ДНК из клеток опухоли, которые разрушаются, и в этом случае ДНК попадает в кровоток. Мы можем теперь посмотреть микроРНК, которые также в результате гибели клеток появляются в крови, и они долго живут и устойчивы. Информация, которую мы можем получить от микро-РНК, на самом деле, очень большая. Это сейчас совершенно новое направление, когда мы начинаем понимать, что микроРНК, похоже, играет важную роль эпигеномной регуляции активности генома.

Так что, в общем, голова болит. Для врача это очень сложно, потому что все сейчас идет на стыке с фундаментальной биологией, генетикой и молекулярной биологией. Поэтому стоит еще важная задача серьезного изменения программы обучения, во всяком случае, для онкологов. Потому что те лекарства, которые приходят, теперь требуют совершенно других знаний. Это огромная проблема. Кроме того, огромной проблемой для нашей страны является то, что нам необходимо перестраивать всю диагностическую базу. Те методы исследования, которые сегодня используются, они не применяются у нас в клинике: молекулярно-генетическое тестирование, секвенирование, микрочипирование – это же все удел научных центров, и даже не клинической, а фундаментальной науки, а ведь это все должно прийти в клиники, потому что есть препараты, и больные могли бы с успехом получать эти лекарства.

— При этом в России, в том числе, в «Сколково», есть компании, которые занимаются секвенированием, например, «Секвойя Джентикс».

— Да, все это действительно есть. Проблема в другом. Мы говорим о рутинной клинической практике. Мы говорим о том, чтобы эти диагностические процедуры оплачивал Фонд обязательного медицинского страхования. Потому что сегодня есть несколько тестов, которые важны нам, клиницистам, для принятия решений. И есть лекарства, которые мы можем использовать для этих больных и которые вошли в список жизненно важных лекарственных препаратов. То есть они покупаются клиниками, они есть; но тесты для выявления больных, которым показано это лечение, не входят в стандарты и не оплачиваются государством.

— Это дорого?

— Извините меня, это не очень дорого. Наше общество RUSSCO занимается программами молекулярно-генетического тестирования. Мы объединили существующие лаборатории в сеть; специалисты получили оборудование и прошли обучение, и эти лаборатории закреплены за определенными регионами – от Владивостока до Санкт-Петербурга. Доктор для любого пациента может провести бесплатно молекулярно-генетическое тестирование. Для этого доктору нужно всего лишь заполнить короткую форму в базе данных. На следующий день к нему приедет курьер, заберет препарат, отвезет в региональную лабораторию, и через 7 рабочих дней в базе данных у доктора появится ответ. Эта программа работает уже больше двух лет; за это время мы выполнили 12 тысяч исследований. Мы начинали с 9 лабораторий, сегодня у нас 15 лабораторий. Мы вынуждены замечать то, что в принципе должно бы делать государство. Мы написали письмо в Минздрав: что вот уже все создано – берите, вводите стандарты, финансируйте. Потому что стоимость одного теста – в районе 4-5 тысяч рублей. А стоимость одной дозы лекарства – 80 тысяч. Это же несопоставимые вещи! А если препарат назначается просто

так, без соответствующего теста, то это по сути деньги на ветер.

Два чемодана бумаги

— Возвращаясь к проблеме накопившегося огромного массива данных, которые трудно поддаются анализу. Это вообще задача для человека или для машины?

— Без сомнения, это задача для человека, которую можно решать с помощью машины. Есть совершенно уникальная новая наука, биоинформатика, которую двигают люди, но при этом создаются алгоритмы, создаются некие программы анализа – кстати, одна из лучших таких программ, GeneGo, разработана российскими специалистами, которые, правда, разработали ее в Америке. Есть и другие платформы. И сейчас в этом направлении ведется огромная работа, чтобы справиться с этим объемом информации и соответствующим образом структурировать ее так, чтобы это служило основой для принятия эффективных лечебных подходов. Ведь в результате секвенирования генома распечатанные материалы занимают два чемодана бумаги. Приходит человек и говорит: «Мне секвенировали геном» – и несет два чемодана. Что доктору с этим делать?

Сегодня есть попытки сделать электронную модель клетки: и нормальной клетки, и опухолевой клетки. Сделать модель ткани в сто раз сложнее, а ведь опухолевая клетка не существует в невесомости, она функционирует в постоянном контакте с клетками окружения, вообще с организмом в целом, получает сигналы от него. И вообще, похоже, что нормальные клетки микроокружения определяют злокачественность процесса. Когда мы говорим, что нам нужно лечить клетки опухоли, нам не меньше внимания нужно уделять нормальным клеткам, которые их окружают, потому что они, по сути, являются провокаторами того, как течет опухолевый процесс. Создать модель на этом уровне пока никто даже не пытается. Но создать цифровую модель

опухолевой клетки есть попытки, чтобы понять, что происходит в клетке при изменении в точке X или ферменте Y или гене Z. Это колоссальная работа, но она ведется, и я думаю, что с использованием современных вычислительных мощностей будут получены данные, которые можно будет использовать в клинике.

— Газета The Guardian на днях опубликовала статью о перспективах робототехники в медицине. Приводилось мнение крупного инвестора из Кремниевой долины о том, что в течение жизни одного поколения роботы заменят 80% врачей. И, в частности, говорилось, что уже сейчас компьютерные программы показывают большую эффективность, чем врачи-радиологи, а компьютерные тесты эффективнее врача-диагностов. Каков Ваш прогноз перспектив робототехники в онкологии?

— Тут надо определить, как мы себе представляем робота. Если мы себе представляем его в качестве некоей замены врача – ходит по клинике, смотрит на больного, и у него там все раскладывается по полочкам, – это одно представление. Другое представление – это машина, в которую мы загружаем информацию, и на выходе получаем результат. Я не думаю, что роботы смогут заменить человека. Потому что, в конце концов, мы работаем для больного. А больной – это не машина. А человек хочет общаться с человеком. Может, через сто лет все изменится, но я не знаю, насколько больному будет комфортно общаться с роботом, рассказывать ему о своих проблемах, своих переживаниях, своих чувствах. На сегодня контакт больного и врача является важнейшей составляющей лечения. А вот с точки зрения анализа получения информации диагностических процедур – да, современная техника очень успешна.

Интервью предоставлено информационным порталом фонда "Сколково" sk.ru

Эверолимус против Сунитиниба у пациентов с метастатическим несветлоклеточным раком почки: результаты рандомизированного исследования ESPN

До сих пор единственный таргетный препарат – темсиrolimus – с наивысшим уровнем доказательности одобрен в качестве терапии больных с несветлоклеточным почечно-клеточным раком (ПКР). На конгрессе ASCO 2014 были представлены результаты рандомизированного исследования ESPN, в котором сравнивалась эффективность эверолимуса и сунитиниба в группе пациентов с несветлоклеточным ПКР, преимущественно с хорошим и промежуточным прогнозом, не получавших ранее лечение.

На момент первого анализа 73 пациента были рандомизированы в группу эверолимуса или в группу сунитиниба. При прогрессировании предусматривался кроссовер. 27 больных имели папиллярный ПКР, 11 – хромофобный, 9 – неклассифицируемый.

Главным критерием эффективности была выживаемость без прогрессирования (ВБП) в первой линии. Статистическая гипотеза предусматривала улучшение ВБП до 20 недель при использовании эверолимуса при сравнении с 12 неделями для сунитиниба. Вторичные конечные точки включали ВБП во второй линии, безопасность и общую выживаемость (ОВ).

Частота объективных ответов составила 12% для сунитиниба и 0% для эверолимуса. Медиана ВБП в первой линии была 6,1 мес. (95% ДИ: 4.7-10.8) в группе сунитиниба и 4,1 мес. (95% ДИ: 2.7-7.4) в группе эверолимуса; $p = 0,25$. 38 пациентов смогли перекрестно получить вторую линию терапии (по 19 пациентов из каждой группы). Медиана ВБП во второй линии составила 1,8 мес. и 4,3 мес. для сунитиниба и эверолимуса соответственно. Медиана ОВ (первая линия) в группе сунитиниба еще не достигнута, в группе эверолимуса – 10,5 мес. Токсичность была характерной для каждого препарата.

Таким образом, эверолимус не может быть рекомендован в качестве терапии первой линии несветлоклеточного рака почки. Дальнейший набор в исследование был преждевременно закрыт.

Источник: Nizar M. Tannir et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 4505)

БИОАНАЛОГИ В ОНКОЛОГИИ. ЛУЧШЕ БОЛЬШЕ... НО ЛУЧШЕ ЛИ?



Жуков
Николай Владимирович
ФГБУ ФНКЦ ДГОИ
им. Д.Рогачева МЗ РФ,
Москва

Успехи медицины XX века неоспоримы – сейчас уже трудно представить, что средняя продолжительность жизни в США в 1910 году составляла около 47 лет, а основными причинами смерти являлись инфекционные заболевания и травмы. Достаточно простые по современным меркам методы лечения – хирургия, антибиотики, вакцины позволили за весьма короткий срок увеличить продолжительность жизни в 1,5 и более раз всего за 3 десятилетия. Однако человечество не забывало о болезнях – просто поменялся их спектр. Избавившись от заболеваний, для которых было придумано «простое» лечение, медицина позволила людям «доживать» до новых болезней: на смену инфекциям и травмам пришли опухоли, сердечно-сосудистые, аутоиммунные и эндокринные заболевания, проблемы с зачатием и т.д. Но, к сожалению, простых решений для этих заболеваний оказалось гораздо меньше.

Время простых решений для онкологии постепенно заканчивается. Как бы ни был виртуозен хирург-онколог, насколько бы рано не было выявлено онкологическое заболевание – если до своего удаления опухоль уже успела дать метастазы, со скальпелем их «не догнать» и без проведения лекарственного противоопухолевого лечения, которое найдет и опухолевые клетки где бы они не находились, – больного не вылечить. А если опухоль выявлена уже на этапе наличия определяемых метастазов – нож хирурга вообще практически бесполезен, единственным шансом на продление жизни (а иногда – и на полное излечение несмотря на наличие метастазов) остается лекарственное лечение. Но и в области лекарственного лечения время «простых» решений тоже заканчивается. «Классическая» химиотерапия, основанная на применении относительно простых веществ – клеточных ядов, убивающих злокачественные клетки за счет достаточно грубого повреждения их генетического материала, уже сработала там, где могла. Благодаря химиотерапии стало возможно излечение некоторых больных лейкозами, лимфомами, герминогенных опухолей, опухолей детского возраста. Применение химиотерапии «в дополнении» к скальпелю хирурга (адьювантная терапия) увеличило шанс

на излечение пациентов с ранними стадиями опухолей после хирургического удаления первичного очага (за счет уничтожения микрометастазов). Удалось продлить жизнь пациентов при ряде неизлечимых опухолей. Но уже к концу 1990-х стало понятно – это «потолок» химиотерапии. Дальше успехов ждать не стоит или они будут микроскопическими, все что мы могли «выжать» из этих «простых» препаратов, уже получено. Но проблема то осталась – онкологические заболевания продолжают убивать людей. Да, благодаря химиотерапии мы можем спасти тех, кто был неизлечим еще в 1970-х, можем продлить жизнь. Но не всем и не всегда. Это же касается и «таргетной» терапии с использованием малых молекул-блокаторов сигнальных путей. В большинстве случаев предел их эффективности – хронизация онкологических заболеваний. Критически важных для опухоли и малозначимых для организма путей стимуляции опухоли (а это основное условие при котором подобная терапия эффективна и одновременно относительно безопасна) оказалось не так уж и много. Или пока нам не удалось их выявить в достаточном количестве.

А это повод для поиска решений и развития. И одно из таких сложных, но как показала практика, эффективных решений было найдено – создание биологических препаратов для лечения злокачественных опухолей. Препаратов, представляющих собой аналоги веществ, существующих в организме, и способных бороться со злокачественным ростом. Или модифицированные аналоги. Или даже вещества, которые никогда ранее не существовали в природе и были полностью созданы искусственно. Но объединяет их одно – они производятся живыми продуцентами (бактериями, культурами клеток и тканей) и крайне сложны по структуре. Например, противоопухолевые антитела. В естественных условиях антитела, вырабатываемые самим организмом, не способны справиться с опухолью. Возможность использовать такие направленные на конкретную мишень вещества для борьбы с опухолями долго оставалась голубой мечтой онкологов (прицельность поражения опухоли, минимальное воздействие на здоровый организм). Но очень долго на пути к этому стояли технологические барьеры – возможность получения именно противоопухолевых антител (т.к. они синтезируются лишь живыми организмами), получения их в достаточном количестве, очистки, стандартизации полученного препарата и т.д. И лишь относительно недавно проблеме удалось решить. Более того, удалось сделать практически невозможное еще 20-30 лет назад – появились «химерные» антитела, которые никогда не существовали в природе – для увеличения противоопухолевой активности эти и без того сложные биологические молекулы стали «собирать» из фрагментов, принадлежащих различным организмам (например, в гуманизованных антителах 10% от мыши, 90% - от человека). При этом процесс сборки происходит не в химических реакторах – в живых клетках-продуцентах, специально генетически запрограммированных на производ-

ство антител. Потом этап очистки от самих клеток, среды, в которой они росли, стабилизация действующего вещества, определение дозы, разработка контроля качества, клинические испытания. Но результат стоил того – ряд реальных прорывов в областях онкологии, до этого «стоявших на месте» многие годы и десятилетия. Потенциал применения подобных биологических препаратов в российской онкологии огромен. Каждый год в России заболевает злокачественными опухолями около полу-миллиона человек. Около 280 тысяч онкологических больных в год погибает. Для примера – в ДТП погибает около 27.000 человек в год, что сопоставимо со смертностью от одного лишь онкологического заболевания – рака молочной железы. И многие из этих смертей являются потенциально предотвратимыми. В США на 230.000 заболевших за год раком молочной железы, приходится 40.000 умерших (т.е. соотношение примерно 1:6). В РФ на 60.000 заболевших за год, приходится около 23.000 умерших. Огромные суммы мы выделяем на то, чтобы снизить смертность в ДТП на несколько процентов (пока, увы, не очень успешно). При этом поднимая результаты лечения лишь одной из злокачественных опухолей – рака молочной железы до уровня США можно было бы спасти значимо больше жизней ежегодно. Безусловно, частично худшие показатели в РФ обусловлены более поздней диагностикой и другими причинами, не зависящими от самого процесса лечения. Но какова бы ни была диагностика, без лечения она не работает. А эффективность лечения во многом зависит от доступности противоопухолевых препаратов, в том числе и столь высокотехнологичных (и, увы, дорогостоящих), как препараты биологические.

Так что же дали уже созданные биологические препараты онкологии? Много. Появление новых препаратов позволило добиться успехов в тех областях, в которых многие десятилетия отмечалась стагнация. Первый же из препаратов данной группы – ритуксимаб, представляющий собой моноклональное антитело к антигену CD20 (молекула, присутствующая на поверхности опухолевых клеток В-клеточных лимфом и на очень ограниченном спектре нормальных кровяных клеток), позволил улучшить результаты лечения диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы, остававшиеся неизменными на протяжении более 30 лет, несмотря на все попытки «модифицировать» и усилить используемую при нем химиотерапию. Добавление ритуксимаба к стандартной химиотерапии позволило увеличить долю излеченных больных примерно на 20% (по сравнению с только химиотерапией), т.е. дополнительно 2 из 10 больных, получивших лечение, были избавлены от болезни и прожили нормальную (как в отношении качества, так и в отношении продолжительности) жизнь именно благодаря использованию ритуксимаба. Появление трастузумаба (моноклонального антитела к рецептору HER2), опять совершило почти невозможное. HER2-позитивных подтип рака молочной железы, ранее считавшийся наиболее неблагоприятным (в связи

с высокой агрессивностью течения, низкой чувствительностью к химиотерапии и гормонотерапии) в настоящее время стал наиболее благоприятным. Всего лишь 20 лет назад, когда я пришел в ординатуру при Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина, больные с метастатическим раком молочной железы в среднем жили менее 2 лет. Сейчас не редкость, когда такие пациенты переживают 5 и даже 10-летний рубеж. Причем именно проживают, а не существуют – женщины продолжают работать, жить нормальной жизнью. Но для того, чтобы жить, они должны получать терапию постоянно – к сожалению, болезнь не излечивается полностью, а лишь контролируется лечением. Прекращение терапии в большинстве случаев приводит к прогрессированию заболевания. Новые биопрепараты для иммунотерапии позволили добиться прорыва в области, которая была «абсолютной черной меткой» на протяжении всей истории развития онкологии – меланоме. При появлении отдаленных метастазов шанс прожить хотя-бы год при этом заболевании стремился к нулю, а если это и происходило в эпоху химиотерапии и терапии интерфероном, то в большей степени благодаря более «благоприятной» биологии конкретной опухоли у конкретного пациента, а не благодаря лечению (к которому большинство меланом не чувствительны). «Вскрытие» механизмов, благодаря которым меланома уходила от иммунной атаки со стороны организма («маскировка» под нормальные клетки организма), создание биопрепаратов, изменяющих баланс системы организма, отвечающей за иммунное распознавание «своей – чужой» позволило изменить ситуацию. И как! Относительно недавно были опубликованы результаты ранних фаз исследований одного из этих препаратов – ипилимумаба (в ранние фазы, предусматривающие первое «прохождение» препарата от лабораторных животных к людям, включают пациентов, не имеющих шансов на продление жизни на фоне ранее существовавшей «стандартной» терапии). Около 20% пациентов с метастатической меланомой, получивший лечение, прожили (а многие и продолжают жить) 5 лет и более. Среди больных, ранее не получавших лечение, этот показатель составил около 40%. К сожалению, этот препарат до сих пор в РФ не зарегистрирован (хотя уже достаточно давно вошел в клиники ЕС и США). Данное направление оказалось новой «золотой жилой» в отношении лечения злокачественных опухолей – новые препараты со схожим механизмом действия (но большей эффективностью и/или меньшей токсичностью) входят в клинические испытания, готовятся к регистрации. Препараты, направленные против рецептора программируемой смерти (PD-1) или лиганда к нему по результатам исследований оказались даже более эффективны, чем ипилимумаб, но при этом менее токсичны. Широко исследуется и комбинация ипилимумаба и анти-PD-1-антител. Частота объективного ответа на данную комбинацию при диссеминированной меланоме приближается к 90%. Расширяется и спектр заболеваний, при

которых могут быть потенциально эффективны препараты из данной группы – рак легкого, почки, предстательной железы, мочевого пузыря. При этом препараты из данной группы уже не требуют «пожизненного» лечения – курс терапии ограничен по времени.

В целом – биологических препаратов, активных в отношении злокачественных опухолей, как зарегистрированных, так и находящихся на разных фазах клинических испытаний, становится все больше и больше.

Но обратной стороной этого успеха стало катастрофическое увеличение стоимости лечения. Если еще относительно недавно препараты, стоившие 100 долларов на введение, казались баснословно дорогими, то сейчас на одно введение может уходить и 3, и 5 тысяч долларов (и, судя по цене новых препаратов, это не предел). А такое лечение пациенты могут получать годами. Безусловно, такой цене есть и разумное обоснование – сейчас для выведения одного препарата на рынок (на исследования, регистрацию) компании-разработчики (чаще всего – фармацевтические гиганты) тратят около 1 миллиарда долларов. А ведь из 10 препаратов, начавших путь клинических испытаний, до практики доходит в лучшем случае один (остальные отсеиваются в связи с недостаточной эффективностью и т.д.). Да, и что греха таить, фармацевтические компании – это коммерческие предприятия, задача которых извлекать прибыль.

Но при таких ценах на новые препараты расходы на лечение становятся непосильным бременем даже для наиболее обеспеченных государств – с трудом выдерживают «финансовую токсичность» противоопухолевого лечения бюджеты США и стран ЕС. Не случайно достаточно большое число докладов на недавно прошедшей юбилейной 50-й конференции ASCO 2014 было посвящено именно вопросам «финансовой токсичности» лечения (что же делать с все возрастающей стоимостью терапии).

Что уж говорить про Россию, общий бюджет здравоохранения которой в 7 раз меньше, чем в США тратится только на онкологию. Но в принципе выход есть. И он одинаков во всем мире. В том числе и в обеспеченных странах. После определенного срока патентной защиты в течение которого продавать препарат имеет право только фирма-разработчик (что справедливо и правильно, т.к. если компания не получит свои деньги обратно, то ей не на что будет создавать новые препараты), производить препараты, содержащие то же самое действующее вещество получают другие компании. И это потенциально великое благо, т.к. компании, не вкладывающие деньги в разработку и испытание препарата, могут продавать его значительно дешевле. В результате повышается доступность лечения (если раньше им были обеспечены не все нуждающиеся) или падают затраты на его проведение (эти деньги можно потратить на лечение других больных).

Но дьявол кроется в деталях... Воспроизведенный препарат должен быть действительно точной копией оригинального. И контроль качества при его производстве должен быть не

хуже, чем у оригинального. Только в этом случае можно с уверенностью говорить, что мы рассчитываем на получение такой же эффективности и предсказуемой токсичности, т.е. вместо экономии мы не выбросим деньги впустую (применяя неэффективный или токсичный, хоть и более дешевый препарат). Я не являюсь специалистом в области производства лекарств, но даже не специалистом понятно, что это достаточно многоступенчатый процесс, ошибка на любом из этапов которого может стоить пациенту жизни или здоровья. Особенно это важно в онкологии, где препараты действительно являются жизненноспасающими (если неэффективным оказался препарат из группы НПВС, то с не прошедшей головной болью можно жить, а вот с растущей опухолью – нет), а терапевтический индекс (различия между дозой, которая лечит, и дозой, которая неприемлемо токсична) очень невелик. И здесь крайне важно – надежность производителя и степень доказанности равенства между оригинальным и воспроизведенным препаратом.

И это мы уже прошли на этапе использования воспроизведенных «простых» препаратов – дженериков. Увы, оказалось, что далеко не всегда, препарат, имеющий одинаковое действующее вещество (МНН – международное непатентованное название), вызывал одинаковые «ощущения» у врача и пациента. При этом без разницы шла ли речь о сопоставлении оригинального препарата и дженерика, или о сопоставлении дженериков разных производителей между собой. Несмотря на одинаковый МНН (и однозначную установку «сверху» - если МНН одинаков, то и лекарства одинаковы), у пациента, перешедшего с одного препарата на другой вдруг появились побочные эффекты, которых не было ранее. Или вдруг реже стал наблюдаться противоопухолевый эффект. Да даже самое простое – на растворение одного препарата перед введением уходило 30 секунд, а другого – 5-10 минут. Кстати, на прошедшем ASCO 2014 наконец появились данные, позволившие конкретизировать эти «ощущения». Если раньше данные о возможном различии оригиналов и дженериков ограничивались лишь сообщениями о «химической» стороне вопроса (разное содержание изоформ, примесей и т.д.), что подвергалось осмеянию (а иногда и осуждению) со стороны регулирующих органов, то на данной конференции было представлено большое клиническое исследование реальной практики. На материале почти 2.000 пациентов, получавших оригинальный и воспроизведенный доцетаксел было показано, что различия не ограничиваются лишь данными лабораторного анализа. При одном и том же МНН (а это уже стало мантрой при спорах с регуляторами и контролерами, что один МНН – одно действие) воспроизведенный доцетаксел гораздо чаще приводил к развитию нейтропении (67,3% vs 48,9%; $p < 0,01$), слабости (22,4% vs 13,7%; $p < 0,05$)^[1]

Может возникнуть закономерный вопрос – а что же врачи (или пациенты), если препарат не качественный, то неужели они этого не замечают? Увы, не все так просто. Прежде всего, онкологические

препараты чаще всего не обладают «немедленным» эффектом – это не обезболивающее, эффект которого можно почувствовать сразу (принял таблетку и головная боль либо прошла, либо продолжает болеть). Основной эффект многих препаратов измеряется временем продленной жизни или доли излеченных больных, а непосредственная эффективность представлена длительной стабилизацией (а не достижением ремиссии). Т.е. реально эффект может быть выявлен только при наличии группы сравнения и спустя время. Кроме того, чаще всего онкологические препараты применяются в комбинации (используют более одного препарата одновременно) – как оценить вклад одного препарата в эффективность и токсичность. Да и сами пациенты имеют массу проблем, обусловленных опухолью, которые так же могут вызывать различные симптомы, трудноотличимые от токсичности. Поэтому у каждого конкретного пациента (и даже группы пациентов) врач чаще всего не может достоверно оценить (точнее, оценить то «на уровне ощущений» может, но не может доказать) – если лекарство по данным испытаний помогает 50% больных, то данный конкретный пациент не ответил на лечение из-за того что он попал в несчастливую 50%, не чувствительные к лечению, или потому что препарат не помогает (или помогает не 50, а 20% больных). Если при приеме воспроизведенного препарата больного тошнит и рвет – это «закономерная токсичность» (которая есть и у оригинального препарата), или это некачественный препарат. Если тошнит и рвет 8 из 9 пролеченных пациентов, а у оригинального препарата частота развития рвоты 20% - это действительно большая токсичность дженерика, или просто игры статистики (данные о 20% для оригинального препарата получены в исследованиях на тысячах больных, а конкретный врач лечит десятки – может быть просто ему попались такие пациенты, а у следующих десяти рвоты не будет вообще). Увы, к сожалению, даже при очевидной причинно-следственной связи между заменой препарата и изменением эффективности/токсичности врачи далеко не всегда сообщают об этом в контролирующие органы. И причин для этого множество – начиная от банальной занятости (нужно написать заявление в Росздравнадзор, потом, возможно, участвовать «в разборе полетов»), а от лечебной работы никто не освобождает. Заканчивая организационными причинами – тендер на поставку уже выигран, лекарство поставлено (какое никакое, но есть). А если использование приостановят – до следующего тендера, где брать препарат? Да и чувство страха у многих наверняка присутствует, ведь есть строгая установка «одно МНН – значит препараты одинаковы». А с установками сверху у нас шутить не принято. Разумеется, если проблем совсем вопиющая (представляющая непосредственную и немедленную угрозу для жизни пациента) рапорт будет. А в остальных случаях основная позиция – сжать зубы и терпеть. При этом, повторяю, это не только проблема соотношения оригинальный препарат – дженерик. Часто это проблема даже разных дженериков: воспроизведенные препараты раз-

личных производителей могут обладать различной токсичностью/эффективностью.

И это то, что мы имеем в отношении достаточно простых препаратов – химически синтезированных лекарств для химиотерапии. Там, где проконтролировать хотя бы действующее вещество (его структуру) при помощи доступных методов химического анализа не представляет особых проблем. И можно однозначно доказать, что воспроизведенная молекула действующего вещества одинакова с оригинальной. Биологическую же эквивалентность можно оценить по параметрам, оценивающим поступление действующего вещества в организм. В такой ситуации проблемы с воспроизведенными лекарствами скорее всего могут быть обусловлены лишь недобросовестностью производителя (несоблюдение технологического процесса, дозирования, неадекватный контроль качества исходных субстанций и конечного препарата) и/или проблемами со вспомогательными веществами, входящими в состав конечного препарата. Но эти проблемы, судя по всему, решены далеко не всеми производителями дженериков.

А биологические препараты гораздо сложнее по структуре. Детально оценить молекулу такого препарата с помощью доступных в настоящее время методов лабораторных исследований невозможно. Неправильное размещение одной молекулы в веществе, состоящем из сотен тысяч молекул, может привести к изменению свойств всего вещества. Белковые вещества с одинаковым молекулярным составом, могут иметь различные третичные и четвертичные структуры, приобретаемые ими в процессе синтеза организмами-продуцентами. Кроме того, подобные препараты как правило более «чувствительны» к дополнительным компонентам, содержащимся в составе конечного препарата – стабилизаторы, консерванты, регуляторы pH и т.д. Возможно, именно поэтому в развитых странах мира для биологических препаратов разработаны отдельные правила регистрации для биологических препаратов, предусматривающие необходимость полномасштабных клинических испытаний (чего нет для дженериков, для которых достаточно лишь доказать одинаковость молекулы и распределения в организме).^[2] Основным отличием от практики, принятой для дженериков, является то, что современные регуляторные правила в развитых странах предусматривают, что воспроизведенный биологический препарат должен быть напрямую сравнен с оригинальным в рамках клинического испытания. И работа над правилами, регламентирующими доступ воспроизведенных биологических препаратов на рынок, в странах ЕС, например, была начата далеко не вчера. На протяжении более 10 лет эти регламентирующие документы модифицировались, соотносились с реальной практикой и исправляли возникшие проблемы и противоречия. И даже после таких испытаний препараты не признаются абсолютно одинаковым – для них используется название биоэквивалент (т.е. молекула похожая на оригинальную и обладающая сопоставимыми с ней свойствами в от-

ношении эффективности и токсичности).

И логика в этом есть. И не только в медицине. Даже «разобрав» по винтикам двигатель автомобиля премиум класса и сделав «точную реплику» нельзя быть на 100% уверенным, что удалось полностью скопировать материалы из которого он был сделан, что удалось выявить все технологические детали конструкции. Аналогичность с оригиналом покажут лишь практические испытания. Поэтому, если слишком сложный механизм нельзя полностью оценить по чертежам и известным методам «стендового» тестирования, его подвергают ходовым испытаниям (краш-тестам) перед тем, как начать продавать и широко использовать. Так же и с лекарствами – если доступными методами в лабораториях или в рамках «простых» фармакокинетических испытаний нельзя убедиться в равенстве двух препаратов (как бы они не были похожи при использовании доступных нам тестов), то они должны доказать свое равенство в «полевых» исследованиях. Пока эквивалентность препаратов не доказана, получать их должны лишь пациенты, которые добровольно соглашаются на то, что возможно получат другой (не эквивалентный оригиналу) препарат в рамках исследования. И лишь потом на безальтернативной основе запускаться в общую лечебную сеть для рутинного (обычного) лечения больных, которым врач уже с уверенностью может сказать – Вы получаете такой же препарат, только с другим коммерческим названием. Так же как «воспроизведенный» автомобиль сначала оценивают испытатели, принимающие возможные риски добровольно, и лишь потом – обычный обыватель. И «стоящие под парами» компании-производители воспроизведенных биологических препаратов из развитых стран, приняли эти правила игры. В ожидании снятия патентной защиты с оригиналов они готовятся к проведению полномасштабных клинических испытаний. Значит даже при таких правилах регулирования доступа на рынок воспроизведенных биологических препаратов компании рассчитывают на прибыль.

Увы, согласно новому закону «Об обращении лекарственных средств» от этапа «полевых испытаний» в России решено отказаться и применять к биологическим препаратам те же правила, которые используются для регистрации дженериков. К чему это приведет? К тому, что в России появятся не просто биоаналоги. Появятся разные «классы» биоаналогов по степени доказанности эквивалентности с оригиналами. Кто выиграет – можно легко догадаться, если решающим фактором в принятии решения будет цена. Безусловно, оригинальные препараты в такой конкуренции проиграют, и основная битва разыграется среди производителей воспроизведенных лекарств. И здесь результат, увы, тоже скорее всего предсказуем. Компании, не вкладывающиеся в испытания по «западному» образцу, смогут снизить цену больше (но, как подсказывает опыт не сильно, а лишь до отметки, позволяющей выиграть торги). В итоге при разнице в несколько процентов, будут побеждать те, кто имеет меньшую себестоимость и «большой» лаг по цене. Да

и другой аспект немаловажен. Можно по-разному относиться к фармацевтическим гигантам (как производящим оригинальные препараты, так и дженерики или биоаналоги), но потенциально шанс ошибку в процессе производства у них скорее всего ниже. И если посмотреть на список компаний, поставляющих дженерические препараты на рынки США и ЕС, то он гораздо уже чем для РФ, и отличается от него по составу поставщиков. А ошибки бывают, даже у фармгигантов. И причина ошибки иногда выглядит смешотворно, но последствия смеяться не позволяют. Уже достаточно давно, производитель оригинального био-препарата предыдущего поколения (более простого, чем существуют сейчас) решил модифицировать «второстепенные» детали производства эритропоэтина. Был изменен состав консерванта. Итогом оказалось видоизменение действующего вещества препарата, приведшее к тому, что препарат стал стимулировать в организме больных выработку нейтрализующих антител к эритропоэтину. Но одновременно эти антитела стали нейтрализовать не только вводимый эритропоэтин, но и вырабатываемый организмом самого больного. В итоге у некоторых больных вместо желательного эффекта (увеличения количества эритроцитов) развилась обратная реакция – резкое снижение их продукции (парциальная красноклеточная аплазия). Для того, чтобы понять проблему и выявить причину понадобилось достаточно много времени. Проблема была устранена, но пациенты, у которых развилось это осложнение остались с ним на всю оставшуюся жизнь. И во многом именно поэтому производство таких препаратов регламентируется гораздо жестче (биоаналогами, требующими испытаний признаются даже оригинальные препараты, если в технологии их производства произошли существенные изменения). Что же можно будет ожидать в случае, если на рынок (и в больницы, и в организмы больных) станут попадать препараты, содержащие воспроизведенные биологические препараты, не просто содержащие другие консерванты, но и произведенные по другим технологиям и не прошедшие этапов клинических испытаний? Увы, не знает никто... Может быть ничего страшного и не произойдет (и регуляторные органы США и ЕС зря «мечут икру» или идут на поводу фармацевтических гигантов – можно выбрать любое объяснение их позиции, которое греет душу). Но приходится признать, что они в отличие от РФ давно в проблеме. И, скорее всего, имеют и объективные предпосылки для подобных законов. Но вот пробовать на себе правы ли они или нет, думаю, никому не хотелось бы. В том числе и тем, кто эти законы у нас писал.

Как мне кажется, достаточно хорошо иллюстрируют суть сложившейся проблемы ряд сообщений все с той же конференции ASCO 2014. С одной стороны, это абстракт ирландских авторов о больных метастатическим раком молочной железы, со сверх длительным ответом на терапию с включением трастузумаба. При анализе результатов рутин-.....

Продолжение на стр. 6

Начало на стр. 5

ного лечения больных метастатическим HER2-позитивным раком молочной железы, проводимого в их клинике, авторы выявили, что 10% пациенток, получивших в качестве первой линии химиотерапию и трастузумаб, сохраняли достигнутый полный эффект на фоне поддерживающей монотерапии трастузумабом на протяжении 3,4 – 13,6 лет.^[3] Т.е., среди больных с HER2-позитивными опухолями, средняя продолжительность жизни которых не достигала до появления трастузумаба до 2-х лет, многие стали жить 5 – 10 лет и более. Теперь наши ирландские коллеги ищут особенности этих пациентов (точнее – их опухолей), чтобы в последующем, возможно, создать новые препараты на основе этих данных. Но стало это возможно не просто так. Все эти годы пациенты-долгожители непрерывно получали терапию трастузумабом, позволяющую им жить, но при этом стоящую (по отечественным ценам) около 1 млн. рублей в год. Есть такие больные-долгожители и в России. Хотя отечественных публикаций на эту тему я не нашел – таких больных врачи видят, но публикуют редко. Может быть потому, что в России другие проблемы у врачей. И они хорошо иллюстрируются вторым абстрактом с этой же конференции. Абстракт посвящен опросу 500 онкологов из разных стран [4]. Согласно этому анонимному опросу даже в США прерывать или отменять лечение трастузумабом по

«финансовым» причинам приходилось 10% врачей. В Бразилии – 48%, в Мексике – 37%. В России же с такой проблемой столкнулись 76 (СЕМЬДЕСЯТ ШЕСТЬ) процентов опрошенных онкологов. Пойти на использование биоаналогов для обеспечения большей доступности препарата для больных готовы 29% онкологов в США, 50-60% онкологов в Мексике и Бразилии. И 81% – в России. И чаяния коллег понятны – хочется, чтобы лечение получали все нуждающиеся, получали в полном объеме и вовремя. Но есть много «НО» в реализации этого желания. Прежде всего, и американские, и (скорее всего) бразильские и мексиканские онкологи получают в свое распоряжение биоаналоги, которые с большой степенью уверенности можно считать равноэффективными и безопасными с оригинальным препаратом, т.к. они пройдут через систему адекватных клинических испытаний, а их производство будет контролироваться от и до (и самими производителями и контролирующими органами). Что получают российские врачи (и, самое главное, пациенты) с учетом широкого доступа практических любых компаний на наш рынок, отсутствия обязательной сертификации по правилам GMP (хорошая практика производителя) для отечественных фармкомпаний, и планируемого отказа от предрегистрационных испытаний – большой вопрос. Да и «почем» они это получают – тоже вопрос. К сожалению, о социальной ответственности компании-производители воспроизведенных препаратов вспоминают

только тогда, когда обвиняют фармацевтических гигантов в алчности и нежелании допускать дженерики и биоаналоги на рынок (часто, кстати, небезосновательно), а врачей, пытающихся заявить о существовании проблемы – в ангажированности этими фармкомпаниями (иногда – тоже не безосновательно). Но с другой – получив значимые преференции, не имея необходимости разрабатывать сам препарат (он уже создан теми самыми алчными фармгигантами) и избавившись от необходимости доказывать его эквивалентность, они экономят огромные средства и уменьшают себестоимость препарата. Да и на промоцию препаратов, обучение врачей и т.д. им тратиться нужно уже гораздо меньше – все это уже сделано компанией-разработчиком. И, закономерно, после разговоров о «социальной ответственности» от них было бы ожидать значимого (в разы) снижения цены. Так, чтобы за цену, которую приходилось платить за условный флакон оригинального препарата, можно было бы купить 2, 3 или 10 флаконов воспроизведенного. Как показывает опыт дженериков оригинальных препаратов давно (годы и десятилетия) вышедших в «тираж» это вполне возможно – цена дженериков старых препаратов мизерна (что косвенно характеризует реальные затраты на их производство). Но ни тут то было... Дженерики (с биоаналогами, как мне кажется, будет ровно то же самое) новых препаратов-блокбастеров отличаются в цене от оригинала на 20-30% - т.е. воспроизведенным препаратом

удастся лечить не вдвое (в 5, 10 раз) больше больных, а лишь на 20-30% больше. Цена снижается лишь на проценты, необходимые для выигрыша в торгах. На этапе продаж, увы, дженериковые компании напрочь забывают о «социальной ответственности» и ведут себя как полноценные акулы капитализма, заботящиеся о прибыли (или сверхприбыли) не меньше, чем фармгиганты.

Так что же мы получим в сложившейся ситуации – вместо оригинальных препаратов на рынок (и в больницах) польются препараты, проверенные в соответствии с нашими самостоятельными правилами доказательства эквивалентности, разработанными экспертами страны, которая самостоятельно оригинальных препаратов из данной группы никогда не производила (тогда откуда эксперты?). При этом они все равно не покроют всех потребностей, а лишь увеличат доступность на 20-30% (или позволят сэкономить 20-30% бюджета при неизменном количестве получающих лечение больных). Не очень похоже на решение проблемы... И это при том, что одновременно мы принимаем закон о молоке и молочных продуктах, считая их не эквивалентными. А суть проблемы ведь похожа – формально, сухое молоко (из которого производят эти самые молочные продукты) по набору веществ одинаково – то же содержимое (только ранее высушенное). И после добавления воды должно превратиться (согласно логике вновь принимаемого закона о лекарствах) в полный аналог моло-

ка обыкновенного, т.к. технология получения не важна. Но почему-то биоэквивалентность молока нас смущает, а вот лекарств – нет. Так что же в итоге? В итоге: качественные и как можно более дешевые биоаналоги (и дженерики) нужны России как воздух – бюджет страны не потянет (точнее, уже не тянет) стоимости современного лечения «дорогих» заболеваний. Многие люди не получают необходимых препаратов. Но дорогие и при этом сомнительного качества препараты проблемы не решат, они ее только усугубят.

Литература

Jones SE, Liao L, Xiao Z, et al. Resource utilization in patients with breast cancer treated with generic versus branded docetaxel. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 1015)

Доступно он-лайн http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp

Gullo G, De Giorgi A, Quinn C, et al. Long-term follow up (FU) of patients with durable complete response (DCR) after chemotherapy (CT) and HER2-targeting systemic therapy (HER2-Tx) for HER2+ metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 641)

Lammers PE, Criscitello C, Curigliano G, et al. Barriers to the use of trastuzumab for HER2+ breast cancer and the potential impact of biosimilars: A physician survey in the United States and emerging markets. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 610)



RUSSCO

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

12-14
сентября
2014

**Конференция
ЛУЧШЕЕ ПО МАТЕРИАЛАМ
МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНФЕРЕНЦИЙ
И СИМПОЗИУМОВ – ВОСТОК**

Подробности на вебсайте:
www.rosoncweb.ru

НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО



Ф.В. Моисеенко,
Санкт-Петербургский
Клинический Научно-
практический Центр
Специализированных Видов
Медицинской помощи
(онкологический),
Санкт-Петербург

Одним из ключевых направлений последнего десятилетия в лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) стала идентификация мишеней, наличие которых определяет возможность высокоэффективного использования различных таргетных препаратов. Среди них можно выделить активирующие мутации EGFR, транслокации ALK, ROS, RET [1] при аденокарциноме легкого. Сходная работа по определению профиля молекулярных нарушений была проведена и при плоскоклеточном раке легкого [2]. К сожалению, на настоящий момент активирующие мутации не выявляются в 40% опухолей железистого происхождения, а для плоскоклеточных опухолей препараты для выявленных мутаций еще находятся на стадии клинического изучения. Дальнейшие поиски ключевых для опухолевого патогенеза механизмов по-видимому могут в значительной степени определить развитие противоопухолевого лечения НМРЛ.

На этом фоне крайне интересной представляется небольшая работа по углубленному изучению «пан-негативных аденокарцином легкого», то есть опухолей в которых не выявлены активирующие мутации широко используемыми методами. В данное исследование, после исключения образцов с недостаточным количеством биологического материала, были включены 25 образцов аденокарциномы легкого. В качестве методики генетического анализа было использовано Next-generation sequencing [3]. В результате молекулярные изменения, которые уже сегодня являются стандартным показателем для назначения одного из зарегистрированных таргетных препаратов были выявлены у 36%, среди них были EGFR G719A, EGFR L747P, ERBB2 exon 20 ins, BRAF V600E, SOCS5-ALK, CD74-ROS1, KIF5B-RET, CCDC6-RET, MET amp, а изменения которые изучаются в клинических исследованиях у 32% (EGFR exon18del, FGFR1 T141R, KRAS Q61H, BRCA1 E1011K, MDM2 amp, CDK4 amp, CDKN2A loss). Таким образом, дальнейшее расширение спектра опухолей, при которых будет возможна эффективная таргетная терапия возможно не только за

счет разработки новых препаратов, но и за счет совершенствования методик их определения.

Одним из наиболее ярких прорывов в текущем году стали результаты исследования REVEL [4]. В рамках этой работы, было проведено сравнение стандартной терапии доцетакселом с комбинацией этого препарата и нового для НМРЛ препарата рамуцирумаб. Рамуцирумаб является человеческим моноклональным антителом, разработанным для целенаправленного блокирования внеклеточного домена VEGFR-2. В исследовании REVEL было рандомизировано 1253 больных. Главной целью работы было увеличение общей выживаемости при использовании комбинации препаратов. Отдельно необходимо отметить, что в отличие от бевацизумаба, в данную работу было включено 26% больных плоскоклеточной формой НМРЛ. В результате работы было показано увеличение общей выживаемости больных с 9,1 до 10,5 месяцев (HR = 0,857, P = 0,0235). Кроме того, дополнение второго препарата привело к увеличению частоты объективных ответов (с 13,6% до 22,9%, P<0,0001), а также времени до прогрессирования опухоли (3,0 против 4,5 месяцев, HR = 0,762, P<0,0001). Особую важность, результаты этой работы приобретают, если принять во внимание то, что в течение 10 лет до этого момента ни один из препаратов, исследованных у больных резистентных к препаратам платины, не показал увеличения общей выживаемости больных относительно стандартной терапии.

EGFR

Уже на протяжении нескольких лет вопрос о целесообразности и обоснованности использования низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназы EGFR в первой линии у больных НМРЛ носителей активирующих мутаций в этом гене не вызывает сомнений [5]. На настоящий момент в первой линии терапии активно используются два препарата первого поколения: гефитиниб и эрлотиниб, а также препарат второго поколения - афатиниб. Данные рекомендации базируются на результатах нескольких крупных рандомизированных исследований, в которых проводилось сравнение таргетных препаратов со стандартной цитотоксической терапией [6-12]. Во всех работах было показано значительное преимущество таргетных ингибиторов EGFR как в отношении частоты объективных ответов и времени до прогрессирования опухоли, так и качества жизни больных. Несмотря на драматическое увеличение абсолютных показателей общей выживаемости, которые по данным некоторых исследований достигают 30 месяцев, что было практически недостижимо до появления ингибиторов EGFR, различий в общей выживаемости относительно цитостатической терапии получено не было [6]. Основным объяснением этому является то, что большинство больных из группы цитостатической терапии в дальнейшем получали таргетные препараты.

Одним из последних препаратов, вышедших на рынок, является афатиниб. Препарат был зарегистрирован

на основании двух крупных рандомизированных исследований LUX-LUNG 3 и LUX-LUNG 6, в которых афатиниб продемонстрировал преимущество в частоте объективных ответов, времени до прогрессирования опухоли относительно цитостатических режимов (пеметрексед + цисплатин и цисплатин + гемцитабин) [12; 13]. В этом году были представлены результаты оценки общей выживаемости больных в рамках этих исследований [14]. Увеличение общей выживаемости на фоне терапии ингибиторами EGFR в первой линии было показано для больных с наиболее частыми мутациями (ex19del, L858R). При этом значительно большее преимущество достигается в подгруппе больных с делецией в 19 экзоне. Здесь надо сказать, что более высокая чувствительность больных с делециями в 19 экзоне была показана и ранее, тем не менее значимость этих различий для чувствительности опухолей к ингибиторам тирозинкиназы доказана впервые. Нельзя не отметить общую тенденцию к драматическому увеличению общей выживаемости больных с активирующими мутациями при использовании низкомолекулярных препаратов. Так, в сравнении со средней выживаемостью для неселектированных пациентов - 12-14 месяцев, в настоящем исследовании была повторно выявлена выживаемость 27,3 месяца.

Несмотря на выдающееся увеличение общей выживаемости больных на фоне более высокого качества жизни при использовании таргетных препаратов, попытки улучшения этих показателей продолжают. Одним из направлений, целью которых является улучшения результатов первой линии терапии является комбинирование таргетных препаратов с цитостатической терапией. Несмотря на негативные результаты ранних работ на неселективной по наличию активирующих мутаций популяции пациентов, в более современных исследованиях удалось достичь увеличения показателей выживаемости, и в первую очередь у больных с мутированным вариантом EGFR [15; 16]. В этой связи, представляются интересными результаты работы представленной в этом году на ASCO Annual Meeting. Так, было проведено относительно небольшое исследование по сравнению альтернирующего режима стандартной цитотоксической терапии и таргетного ингибитора EGFR гефитиниба и конкурентного режимов этих препаратов [17]. Целью работы было выявление оптимального режима для его дальнейшего изучения в более крупном исследовании 3-й фазы. Несмотря на то, что различий между режимами практически не было выявлено, представляется крайне интересным тот факт, что медиана времени до прогрессирования опухоли составила 17,2 месяца для конкурирующего режима и 15,1 месяца для альтернирующего, что значительно превосходит наиболее оптимистичные результаты монотерапии таргетными препаратами в подобной популяции пациентов [18]. Сходные результаты были продемонстрированы и в ретроспективной работе с эрлотинибом [19].

Другим сходным по идеологии направлением, результаты которого

были представлены в этом году являлось комбинирование эрлотиниба и бевацизумаба у больных с мутированным вариантом EGFR. Так, в рандомизированном исследовании было выявлено, что конкурентный режим этих препаратов на фоне удовлетворительной переносимости позволяет практически вдвое увеличить время до прогрессирования опухоли относительно монотерапии эрлотинибом (с 9,7 до 16 месяцев HR, 0,54, p=0,0015), [20]. Отдельно необходимо отметить, что в этой работе получила дальнейшее подтверждение гипотеза о различной чувствительности к таргетной терапии опухолей с делециями в 19 экзоне и точковыми мутациями в 21 экзоне (время до прогрессирования 18 против 13,9 месяцев для режима эрлотиниб + бевацизумаб и 10,3 против 7,1 месяца для монотерапии эрлотинибом соответственно).

Говоря о достижениях в таргетной терапии НМРЛ с активирующими мутациями EGFR, нельзя не упомянуть о долгожданном появлении новых низкомолекулярных ингибиторов на этот раз уже третьего поколения. Принципиальным отличием этих препаратов от ингибиторов первого (эрлотиниб и гефитиниб) и второго поколений (афатиниб, нератиниб, дакомитиниб) является то, что данные средства изначально разрабатывались для блокирования мутированных вариантов EGFR. Интересным следствием этого отличия является профиль токсичности, показанный в последних работах. Так, на фоне приема препаратов CO-1686 и AZD9291 у больных практически полностью отсутствовала кожная сыпь, что связано с низким сродством к неизменному EGFR [21; 22]. Кроме того, новые препараты продемонстрировали значительную эффективность у больных с наиболее частым механизмом вторичной резистентности - мутацией T790M. Так, частота объективных ответов на фоне терапии CO-1686 достигла 59%, а медиана времени до прогрессирования не была достигнута и по предварительным оценкам превышает 12 месяцев. При этом по данным предклинических исследований на экспериментальных животных наблюдался полный регресс опухоли и отсутствие ее прогрессирования в течение 100 дней после имплантации.

Ингибиторы ALK

На настоящий момент показано, что от 4 до 7% железистых опухолей легкого могут иметь молекулярные нарушения, связанные с киназой анапластической киназы [23]. Чаще всего, данные мутации, характеризуются патологическим объединением с активирующими фрагментами других генов, что приводит к формированию постоянно активного белка, определяющего патогенез этих опухолей [24]. При этом мутации несколько чаще выявляются у более молодых пациентов и практически всегда у никогда не куривших. К настоящему моменту, для лечения пациентов с этой формой НМРЛ зарегистрирован таргетный низкомолекулярный ингибитор кризотиниб [25]. Согласно обновленным результатам исследования PROFILE 1014, в котором терапия кризотинибом сравнивалась со стан-

дартным вариантом химиотерапии пеметрексед + цисплатин у больных с транслокацией ALK, время до прогрессирования опухоли достигло 10,9 месяцев в группе монотерапии таргетным препаратом против 7 месяцев для стандартной химиотерапии [26]. Частота объективных ответов также была значительно выше в группе кризотиниба 74% против 45%. Тем не менее, несмотря на выдающуюся эффективность кризотиниба у больных с транслокациями ALK, возможность его комбинирования с локальными методами лечения, например радиохирургическими методиками, целесообразность продолжения таргетной терапии после достижения формального прогрессирования в некоторых клинических ситуациях, в течение 12 месяцев у большинства пациентов болезнь выходит из под контроля этого препарата, что требует перехода на альтернативные методы лечения, в частности химиотерапию. В такой ситуации, разработка новых препаратов, которые позволят продолжить лечение пациентов, опухоли которых зависят от патологической активности киназы ALK, является крайне актуальной.

Ceritinib был разработан для направленного ингибирования патологической киназы, возникающей при транслокации ALK с другими генами, в частности наиболее часто с EML4. По данным предклинических исследований новый препарат обладает в 20 раз большим сродством к ALK+, чем препарат первого поколения. При этом церитиниб не связывается с MET, но взаимодействует с IGF. В представленных ранее результатах исследования первой фазы, была выбрана доза 750 мг в день.

Вместе с больными, вошедшими в первую часть исследования, на втором этапе в исследование ASCEND-1 было включено 255 пациентов. Большинство больных получали ранее ту или иную цитостатическую терапию и были разделены на две принципиальные группы: получавшие (n=163) и не получавшие (n=83) кризотиниб. Исследование показало значительную активность ceritinib как в первой (54,6%), так и во второй группе - 65,1%. При этом в группе с терапией ALK ингибиторами в анамнезе была достигнута медиана времени до прогрессирования опухоли, которая составила впечатляющие 7,39 месяца [27].

Иммунотерапия НМРЛ

Исторически опухоли легкого было принято считать не чувствительными к иммунотерапии [28]. Тем не менее, было показано, что невысокая эффективность иммунотерапии опухолей легкого связана, не с отсутствием иммуногенности, а различными механизмами при помощи которых опухолевые клетки избегают подавления иммунной системой. Среди них выделение иммуносупрессивных цитокинов, потеря главного комплекса гистосовместимости, экспрессия молекул, ингибирующих активированные Т-лимфоциты. Относительно недавно, было показано, что иммунотерапия может быть эффективна и является крайне перспективным методом при этом виде злокачественных новообразований. Эти

изменения связаны в первую очередь с получением моноклональных антител к ключевым участникам ингибирования активного противоопухолевого иммунного ответа, в частности ассоциированного с Т-лимфоцитами антигена 4 (CTLA-4) и рецептора "запрограммированной смерти" 1 (PD-1). PD-1 - это Т-клеточный поверхностный рецептор, который выявляется на многих иммунокомпетентных клетках [29]. Основной выявленной ролью этого рецептора является лимитировать развитие аутоиммунных реакций за счет взаимодействия с коингибирующими молекулами экспрессированными на поверхности Т-лимфоцитов и других иммунокомпетентных клеток [30]. На настоящий момент несколько препаратов, направленно блокирующих PD-1, находятся на стадии клинической разработки. Так, в крупной исследовании первой фазы анти-PD-1 человеческого моноклонального антитела ниволумаба частота объективных ответов составила 16%, при этом у 33% больных с ответом на проводимое лечение время до прогрессирования превысило 6 месяцев [31]. Противоопухолевое действие ниволумаба распространялось и на плоскоклеточный рак легкого (9/48 - 18,8%) и на непластклеточный рак легкого (11/73 - 15,1%). Интересно, что дальнейшее наблюдение за больными показало, что медиана длительности ответа составила 17 месяцев [32]. При этом ответы наблюдались практически во всех подгруппах независимо от молекулярных изменений (мутации Kras, EGFR) и числа предшествующих линий терапии. При этом значительную предиктивную роль для времени до прогрессирования продемонстрировала экспрессия лиганда PD-1 - PD-L1. В группе с экспрессией (PD-L1+) медиана составила 3,6 месяца, в то время как при отсутствии экспрессии - 1,8 месяца. Кроме того, в этом году на ASCO Annual Meeting были представлены результаты лечения первых 20 пациентов, включенных в исследование ниволумаба в первой линии терапии [33]. В исследовании включались пациенты как с плоскоклеточным, так и с непластклеточным НМРЛ. По данным предварительной оценки первых 20 пациентов частота объективных ответов составила 36%, при этом у 5 из 6 больных частичный регресс был выявлен при первой оценке ответа по критериям RECIST 1.1. Оценка экспрессии PD-L1 была проведена на 15/20 образцах. PD-L1 позитивными оказались 9/15 пациентов. При этом частота ответов в группе с экспрессией лиганда PD-1 составила 67%. Ранее исследование препарата из другой группы со сходным механизмом действия - MEDI4736, человеческого моноклонального антитела против PD-L1 также выявило значительную активность при НМРЛ [34]. Из 13 пациентов с НМРЛ частичные регрессы были выявлены у 3 больных и еще у 2 наблюдался регресс опухоли в пределах стабилизации болезни.

В целом можно сказать, что демонстрация эффективности ингибиторов checkpoints, открывает новую область лечения опухолей легкого. На настоящий момент этот вид терапии может быть крайне актуальным для больных резистентных к стандартным вариантам терапии, в дальнейшем же, развитие этой области и совершенствование подобных

препаратов практически наверняка будет использовано у больных неполучавших терапии.

В заключение хотелось бы отметить, что огромная работа по клиническому использованию таргетных препаратов при НМРЛ, проведенная для ингибиторов EGFR первого поколения, привела к формированию обоснованных алгоритмов изучения подобных препаратов. Теперь уже начиная с ранних этапов, проводятся попытки идентификации мишеней и их роли в опухолевом патогенезе, начиная с ранних клинических исследований изучаются механизмы первичной и вторичной резистентности. На более поздних этапах определяется роль комбинирования нескольких методик для достижения наибольшего увеличения показателей выживаемости. Все эти важнейшие вопросы, будучи решенными на ранних этапах, в значительной степени сокращают время вхождения новых препаратов в клиническую практику.

Литература

- Liu S.V., Giaccone G. Lung cancer in 2013: Refining standard practice and admitting uncertainty. // *Nat Rev Clin Oncol.*-2014.-Vol. 11(2), P. 69-70.
- Rooney M.,Devarakonda S., Govindan R. Genomics of squamous cell lung cancer. // *Oncologist.*-2013.-Vol. 18(6), P. 707-716.
- Drilon A.E., Wang L.,Arcila M.E.,Cho E.J.,Balasubramanian S.,Greenbowe J.R.,Ross J.S.,Stephens P.,Lipson D.,Miller V.A.,Kris M.G.,Ladanyi M., Rizvi N.A. Next-generation sequencing (NGS) to identify actionable genomic alterations (GA) in "pan-negative" lung adenocarcinomas (ADC) from patients with no smoking or a light smoking (NS/LS) history. // *ASCO Meeting Abstracts.*-2014.-Vol. 32(15_suppl), P. 8029.
- Perol M.,Ciuleanu T.-E.,Arrieta O.,Prabhash K.,Syrigos K.N.,Goksel T.,Park K.,Kowalyszyn R.D.,Pikiel J.,Czyzewicz G.,Orlov S.,Lewanski C.R.,Alexandris E.,Zimmerman A.,Chouaki N.,John W.J.,Yurasov S.,Garon E.B. REVEL: A randomized, double-blind, phase III study of docetaxel (DOC) and ramucirumab (RAM; IMC-1121B) versus DOC and placebo (PL) in the second-line treatment of stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) following disease progression after one prior platinum-based therapy. // *ASCO Meeting Abstracts.*-2014.-Vol. 32(15_suppl), P. LBA8006.
- Peters S.,Adjei A.A.,Gridelli C.,Reck M.,Kerr K.,Felip E. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. // *Ann Oncol.*-2012.-Vol. 23 Suppl 7, P. vii56-vii64.
- Maemondo M.,Inoue A.,Kobayashi K.,Sugawara S.,Oizumi S.,Isobe H.,Gemma A.,Harada M.,Yoshizawa H.,Kinoshita I.,Fujita Y.,Okinaga S.,Hirano H.,Yoshimori K.,Harada T.,Ogura T.,Ando M.,Miyazawa H.,Tanaka T.,Saijo Y.,Hagiwara K.,Morita S.,Nukiwa T. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. // *N Engl J Med.*-2010.-Vol. 362(25), P. 2380-2388.
- Mitsudomi T.,Morita S.,Yatabe Y.,Negoro S.,Okamoto I.,Tsurutani J.,Seto T.,Satouchi M.,Tada H.,Hirashima T.,Asami K.,Katakami N.,Takada M.,Yoshioka H.,Shibata K.,Kudoh S.,Shimizu E.,Saito H.,Toyooka S.,Nakagawa K.,Fukuoka M. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. // *Lancet Oncol.*-2010.-Vol. 11(2), P.

- 121-128.
8. Mok T.S.,Wu Y.L.,Thongprasert S.,Yang C.H.,Chu D.T.,Saijo N.,Sunpaweravong P.,Han B.,Margono B.,Ichinose Y.,Nishiwaki Y.,Ohe Y.,Yang J.J.,Chewaskulyong B.,Jiang H.,Duffield E.L.,Watkins C.L.,Armour A.A.,Fukuoka M. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. // *N Engl J Med.*-2009.-Vol. 361(10), P. 947-957.
9. Rosell R.,Moran T.,Queralt C.,Porta R.,Cardenal F.,Camps C.,Majem M.,Lopez-Vivanco G.,Isla D.,Provencio M.,Insa A.,Massuti B.,Gonzalez-Larriba J.L.,Paz-Ares L.,Bover I.,Garcia-Campelo R.,Moreno M.A.,Catot S.,Rolfio C.,Reguart N.,Palmero R.,Sanchez J.M.,Bastus R.,Mayo C.,Bertran-Alamillo J.,Molina M.A.,Sanchez J.J.,Taron M. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. // *N Engl J Med.*-2009.-Vol. 361(10), P. 958-967.
10. Rosell R.,Carcereny E.,Gervais R.,Vergnenegre A.,Massuti B.,Felip E.,Palmero R.,Garcia-Gomez R.,Pallares C.,Sanchez J.M.,Porta R.,Cobo M.,Garrido P.,Longo F.,Moran T.,Insa A.,De Marinis F.,Corre R.,Bover I.,Illiano A.,Dansin E.,de Castro J.,Milella M.,Reguart N.,Altavilla G.,Jimenez U.,Provencio M.,Moreno M.A.,Terasa J.,Munoz-Langa J.,Valdivia J.,Isla D.,Domine M.,Molinier O.,Mazieres J.,Baize N.,Garcia-Campelo R.,Robinet G.,Rodriguez-Abreu D.,Lopez-Vivanco G.,Gebbia V.,Ferrera-Delgado L.,Bombardieri P.,Bernabe R.,Bears A.,Rantal A.,Cortes E.,Rolfio C.,Sanchez-Ronco M.,Drozdzowskyj A.,Queralt C.,de Aguirre I.,Ramirez J.L.,Sanchez J.J.,Molina M.A.,Taron M.,Paz-Ares L. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. // *Lancet Oncol.*-2012P.
11. Zhu M.,Xin T.,Weng S.,Gao Y.,Zhang Y.,Li Q.,Li M. Activation of JNK signaling links lgl mutations to disruption of the cell polarity and epithelial organization in *Drosophila* imaginal discs. // *Cell Res.*-2010.-Vol. 20(2), P. 242-245.
12. Sequist L.V.,Yang J.C.,Yamamoto N.,O'Byrne K.,Hirsh V.,Mok T.,Geater S.L.,Orlov S.,Tsai C.M.,Boyer M.,Su W.C.,Bennouna J.,Kato T.,Gorbunova V.,Lee K.H.,Shah R.,Massey D.,Zazulina V.,Shahidi M.,Schuler M. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. // *J Clin Oncol.*-2013.-Vol. 31(27), P. 3327-3334.
13. Wu Y.L.,Zhou C.,Hu C.P.,Feng J.,Lu S.,Huang Y.,Li W.,Hou M.,Shi J.H.,Lee K.Y.,Xu C.R.,Massey D.,Kim M.,Shi Y.,Geater S.L. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. // *Lancet Oncol.*-2014.-Vol. 15(2), P. 213-222.
14. Yang J.C.-H.,Sequist L.V.,Schuler M.H.,Mok T.,Yamamoto N.,O'Byrne K.J.,Hirsh V.,Geater S.L.,Zhou C.,Massey D.,Zazulina V.,Wu Y.-L. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring common (Del19/L858R) epidermal growth factor receptor mutations (EGFR mut): Pooled analysis of two large open-label phase III studies (LUX-Lung 3 [LL3] and LUX-Lung 6 [LL6]) comparing afatinib with chemotherapy (CT). // *ASCO Meeting Abstracts.*-2014.-Vol. 32(15_suppl), P. 8004.
15. Wu Y.L.,Lee J.S.,Thongprasert S.,Yu C.J.,Zhang L.,Ladrera G.,Srimuninimit V.,Sriurampong V.,Sandoval-Tan J.,Zhu Y.,Liao M.,Zhou C.,Pan H.,Lee V.,Chen Y.M.,Sun Y.,Margono B.,Fuerte F.,Chang G.C.,Seetalarom K.,Wang

- J.,Cheng A.,Syahrudin E.,Qian X.,Ho J.,Kurnianda J.,Liu H.E.,Jin K.,Truman M.,Bara I.,Mok T. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer (FASTACT-2): a randomised, double-blind trial. // *Lancet Oncol.*-2013.-Vol. 14(8), P. 777-786.
16. Herbst R.S.,Prager D.,Hermann R.,Fehrenbacher L.,Johnson B.E.,Sandler A.,Kris M.G.,Tran H.T.,Klein P.,Li X.,Ramies D.,Johnson D.H.,Miller V.A. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. // *J Clin Oncol.*-2005.-Vol. 23(25), P. 5892-5899.
17. Oizumi S.,Sugawara S.,Minato K.,Harada T.,Inoue A.,Fujita Y.,Maemondo M.,Yoshizawa H.,Ito K.,Gemma A.,Nishitsuji M.,Harada M.,Isobe H.,Kinoshita I.,Morita S.,Kobayashi K.,Hagiwara K.,Kurihara M.,Nukiwa T.,North, East Japan Study Group/The Tokyo Cooperative Oncology Group. Randomized phase II study of concurrent gefitinib and chemotherapy versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer (NSCLC) with sensitive EGFR mutations: NEJ005/TCOG0902. // *ASCO Meeting Abstracts.*-2014.-Vol. 32(15_suppl), P. 8016.
18. Zhou C.,Wu Y.L.,Chen G.,Feng J.,Liu X.Q.,Wang C.,Zhang S.,Wang J.,Zhou S.,Ren S.,Lu S.,Zhang L.,Hu C.,Hu C.,Luo Y.,Chen L.,Ye M.,Huang J.,Zhi X.,Zhang Y.,Xiu Q.,Ma J.,Zhang L.,You C. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. // *Lancet Oncol.*-2011.-Vol. 12(8), P. 735-742.
19. Dudnik E.,Lopatogeu J.,Chevarie-Davis M.,Natale R.B. Combined chemotherapy (CT) and erlotinib (E) as a first-line treatment of EGFR-mutated (EGFR M) NSCLC. // *ASCO Meeting Abstracts.*-2014.-Vol. 32(15_suppl), P. e19076.
20. Kato T.,Seto T.,Nishio M.,Goto K.,Atagi S.,Hosomi Y.,Yamamoto N.,Hida T.,Maemondo M.,Nakagawa K.,Nagase S.,Okamoto I.,Yamanaka T.,Harada R.,Fukuoka M.,Yamamoto N. Erlotinib plus bevacizumab (EB) versus erlotinib alone (E) as first-line treatment for advanced EGFR mutation-positive nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC): An open-label randomized trial. // *ASCO Meeting Abstracts.*-2014.-Vol. 32(15_suppl), P. 8005.
21. Cross D.A.,Ashton S.E.,Ghiorghiu S.,Eberlein C.,Nebhan C.A.,Spitzler P.J.,Orme J.P.,Finlay M.R.,Ward R.A.,Mellor M.J.,Hughes G.,Rahi A.,Jacobs V.N.,Red Brewer M.,Ichihara E.,Sun J.,Jin H.,Ballard P.,Al-Kadhimi K.,Rowlinson R.,Klinowska T.,Richmond G.H.,Cantarini M.,Kim D.W.,Ranson M.R.,Pao W. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. // *Cancer Discov.*-2014P.
22. Sequist L.V.,Soria J.-C.,Gadgeel S.M.,Wakelee H.A.,Camidge D.R.,Varga A.,Solomon B.J.,Papadimitrakopoulou V.,Jaw-Tsai S.S.,Caunt L.,Kaur P.,Rolfio L.,Allen A.R.,Goldman J.W. First-in-human evaluation of CO-1686, an irreversible, highly selective tyrosine kinase inhibitor of mutations of EGFR (activating and T790M). // *ASCO Meeting Abstracts.*-2014.-Vol. 32(15_suppl), P. 8010.
23. Lueers A.C.,Halbfass V.,Prenzel R.,Scriba D.,Willborn K.,Falk M.,Hallas C.,Tiemann M.,Griesinger F. Incidence of EGFR, kras, BRAF, ALK, and p53 alterations in a cohort of 218 consecutively tested patients from a certified lung cancer center: Correlation with clinical

- characteristics and treatment outcome. // *ASCO Meeting Abstracts.*-2014.-Vol. 32(15_suppl), P. e19064.
24. Soda M.,Choi Y.L.,Enomoto M.,Takada S.,Yamashita Y.,Ishikawa S.,Fujiwara S.,Watanabe H.,Kurashina K.,Hatanaka H.,Bando M.,Ohno S.,Ishikawa Y.,Aburatani H.,Niki T.,Sohara Y.,Sugiyama Y.,Mano H. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. // *Nature.*-2007.-Vol. 448(7153), P. 561-566.
25. Forde P.M.,Rudin C.M. Crizotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer. // *Expert Opin Pharmacother.*-2012.-Vol. 13(8), P. 1195-1201.
26. Mok T.,Kim D.-W.,Wu Y.-L.,Solomon B.J.,Nakagawa K.,Mekhail T.,Felip E.,Cappuzzo F.,Paolini J.,Usari T.,Tursi J.,Blackhall F.H. First-line crizotinib versus pemetrexed-cisplatin or pemetrexed-carboplatin in patients (pts) with advanced ALK-positive nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a phase III study (PROFILE 1014) // *ASCO Meeting Abstracts.*-2014.-Vol. 32(15_suppl), P. 8002.
27. Shaw A.T.,Kim D.W.,Mehra R.,Tan D.S.,Felip E.,Chow L.Q.,Camidge D.R.,Vansteenkiste J.,Sharma S.,De Pas T.,Riely G.J.,Solomon B.J.,Wolf J.,Thomas M.,Schuler M.,Liu G.,Santoro A.,Lau Y.Y.,Goldwasser M.,Boral A.L.,Engelman J.A. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. // *N Engl J Med.*-2014.-Vol. 370(13), P. 1189-1197.
28. Holt G.E.,Podack E.R.,Raez L.E. Immunotherapy as a strategy for the treatment of non-small-cell lung cancer. // *Therapy.*-2011.-Vol. 8(1), P. 43-54.
29. Keir M.E.,Butte M.J.,Freeman G.J.,Sharpe A.H. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. // *Annu Rev Immunol.*-2008.-Vol. 26, P. 677-704.
30. Topalian S.L.,Drake C.G.,Pardoll D.M. Targeting the PD-1/B7-H1 (PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. // *Curr Opin Immunol.*-2012.-Vol. 24(2), P. 207-212.
31. Topalian S.L.,Hodi F.S.,Brahmer J.R.,Gettinger S.N.,Smith D.C.,McDermott D.F.,Powderly J.D.,Carvajal R.D.,Sosman J.A.,Atkins M.B.,Leming P.D.,Spigel D.R.,Antonia S.J.,Horn L.,Drake C.G.,Pardoll D.M.,Chen L.,Sharfman W.H.,Anders R.A.,Taubke J.M.,McMiller T.L.,Xu H.,Korman A.J.,Jure-Kunkel M.,Agrawal S.,McDonald D.,Kollia G.D.,Gupta A.,Wigginton J.M.,Sznol M. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. // *N Engl J Med.*-2012.-Vol. 366(26), P. 2443-2454.
32. Brahmer J.R.,Horn L.,Gandhi L.,Spigel D.R.,Antonia S.J.,Rizvi N.A.,Powderly J.D.,Heist R.S.,Carvajal R.D.,Jackman D.M.,Sequist L.V.,Smith D.C.,Leming P.D.,Topalian S.L.,Hodi F.S.,Sznol M.,Harbison C.,Kollia G.,Gupta A.K.,Gettinger S.N. Nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in patients (pts) with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): Survival and clinical activity by subgroup analysis. // *ASCO Meeting Abstracts.*-2014.-Vol. 32(15_suppl), P. 8112.
33. Gettinger S.N.,Shepherd F.A.,Antonia S.J.,Brahmer J.R.,Chow L.Q.M.,Jurgens R.A.,Borghaei H.,Shen Y.,Harbison C.,Alaparthi S.,Chen A.C.,Rizvi N.A. First-line nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) monotherapy in advanced NSCLC: Safety, efficacy, and correlation of outcomes with PD-L1 status. // *ASCO Meeting Abstracts.*-2014.-Vol. 32(15_suppl), P. 8024.
34. Brahmer J.R.,Rizvi N.A.,Lutzky J.,Khleif S.,Blake-Haskins A.,Li X.,Robbins P.B.,Vasselli J.,Ibrahim R.A.,Antonia S.J. Clinical activity and biomarkers of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody, in patients with NSCLC. // *ASCO Meeting Abstracts.*-2014.-Vol. 32(15_suppl), P. 8021.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ



М.Ю. Федянин,
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН,
Москва

Персонализированная терапия представляет собой использование данных генетического анализа конкретного больного для выбора наиболее подходящей для заболевания терапии. Другими словами назначение правильного препарата, правильному больному, в нужное время и в нужном месте. Для определения того, какой необходим препарат или комбинация препаратов у пациента, необходимо оценить клинические характеристики больного, а также активность сигнальных путей в клетке опухоли пациента. В данной обзорной статье по результатам конгресса ASCO 2014 рассмотрим биологические особенности рака толстой кишки, в чем особенность персонализированного подхода в выборе терапии у больных местно-распространенным раком прямой кишки, первой линии лечения метастатическим заболеванием, выборе поддерживающей терапии, особенностях реиндукции ряда таргетных препаратов, выборе терапии при определенных мутациях в генах.

Биологические особенности рака толстой кишки

Значительное число исследований, представленных на ASCO 2014, было посвящено биологии опухоли и изучению персонализированного подхода к выбору терапии, основываясь на данных молекулярного анализа. Несмотря на всю привлекательность персонализированного подхода в онкологии, в настоящее время существует несколько моментов, препятствующих внедрению данного метода выбора терапии в клиническую практику.

Одним из таких препятствий является гетерогенность опухоли. Причем разговор идет не только о гетерогенности между опухолями одного типа у разных больных, но и гетерогенности внутри опухоли у одного пациента, как в самой первичной опухоли, так и между первичной опухолью и метастазами различной локализации. Примером последнего служит работа, опубликованная в марте 2012 году в журнале The New England Journal of Medicine и показавшая

молекулярные различия как между различными участками в самой первичной опухоли почки, так и в метастазах у одного больного [1]. Авторы сделали вывод, что в следствии гетерогенности опухоли, генетический анализ из одного образца может привести к недооценке всех мутационных изменений в геноме и работе сигнальных путей в опухолевых клетках. При изучении конкордантности между первичной опухолью толстой кишки и метастазами ранее было отмечено, что в 90-95% случаях отмечается совпадение мутационного статуса генов EGFR, K-Ras, N-RAS, B-RAF между первичной опухолью и метастазами в печени [2]. Тем не менее, исследования в этом направлении были продолжены и в 2014 году были озвучены результаты двух работ по изучению гетерогенности рака толстой кишки.

В исследовании, проведенном в MD Anderson Cancer Center, были включены 115 больных раком толстой кишки с биопсией или резекцией первичной опухоли и метастазов. Синхронная резекция первичной опухоли и метастазов была выполнена у 33% пациентов, 61% больных между резекцией первичной опухоли и взятием материала из метастаза получали химиотерапию. У 107 больных после микродиссекции гистологического материала определен статус 46 генов. Таргетное ресеквенирование 202 генов проведено 17 больным. Конкордантность между первичной опухолью и метастазами по состоянию генов была отмечена у 89% по гену KRAS, у 85% - по гену APC, у 83% - по генам BRAF и NRAS, у 82% - по гену p53, у 71% - по гену SMAD, у 53% - по гену PIK3CA. Отмечены различия в дискордантности между пациентами с синхронной и метахронной резекцией первичной опухоли и метастазов: 10% против 27%. Проведение химиотерапии также определяло увеличение числа случаев дискордантности по статусу генов (14% при отсутствии химиотерапии, 31% и 30% - после проведения 1 или 2 линий соответственно). Частота мутаций в генах KRAS/NRAS/BRAF также увеличивалась после проведения химиотерапии, а также при метастазах в легких, по брюшине, в головном мозге, костях в сравнении с первичной опухолью. Так же были выявлены значимые различия в частоте амплификаций генов между первичной опухолью и метастазами [3].

В исследовании, доложенном Graham D.M., 15 больным с гистологическим материалом первичной опухоли и метастазов, определили статус генов TP53, APC, KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA. Исследователи выявили, что в случае проведения химиотерапии частота выявления мутантных аллелей в метастазах возрастала на 139%, в сравнении с материалом первичной опухоли [4]. Таким образом, основываясь на данных представленных двух исследований, если

мы имеем дело с пациентом, которому уже провели химиотерапию, определять статус генов необходимо не в первичной опухоли, а в метастазе. Также перспективным видится направления определения мутаций в циркулирующей в крови опухолевой ДНК, что, возможно, поможет выявлять резистентный к лечению клон опухоли и подбирать соответствующий таргетный препарат.

В рамках конгресса были доложены данные по генетическому типированию рака толстой кишки. Ранее, порядка 7 групп исследователей предлагали различные варианты разделения на подтипы рака толстой кишки, основываясь на данных молекулярного анализа. Однако все они различались по представленным молекулярным подтипам. Это было обусловлено гетерогенностью популяции, включенных в исследования пациентов, а также различиями в применяемых технологиях. Был создан консорциум по изучению подтипов рака толстой кишки - Colorectal

минимальны, а наилучшие показатели выживаемости характерны для CMS2 (OP 2.3, 95%ДИ1.4-3.8, p=0.001) [5]. Следующим этапом работы авторов является валидация полученных результатов на независимой выборке пациентов. В перспективе дальнейшее изучение подтипов рака толстой кишки позволит более подробно разделить группу неклассифицируемых опухолей, возможно, подскажет чувствительность опухоли к определенным препаратам и изменит дизайн исследований при раке толстой кишки.

Рак прямой кишки

Обновлены данные двух рандомизированных исследований, посвященных оценке добавления оксалиплатина к фторпиримидинам в предоперационной химиолучевой терапии. В исследовании CAO/ARO/AIO-94 добавление оксалиплатина к 5-фторурацилу в предоперационном режиме увеличило показатели 5-летней безре-

не приводит к увеличению даже частоты полных патоморфологических регрессий [9-10]. Можно сделать вывод, что нельзя рекомендовать добавление оксалиплатина к предоперационной химиолучевой терапии при раке прямой кишки.

Но не все так безнадежно - продолжается поиск новых режимов предоперационной химиолучевой терапии местно-распространенного рака прямой кишки. Так впечатляющие результаты были достигнуты при применении комбинации сорафениба (400 мг в день 1-33 дни) с капецитабином (825 мг/м² x 2 раза в день 1-33 дни) на фоне лучевой терапии в дозе 1,8 Гр/день за 25 фракций у пациентов с мутацией в гене KRAS. Авторам удалось достичь 3-4 степени лечебного патоморфоза у 60% больных, сфинктер-сохраняющие операции удалось выполнить у 89,5% пациентов. При этом диарея 3 степени была отмечена лишь у 15% больных [11]. Конечно же, необходимо дальнейшее изучение данного режима терапии.

Таблица 1. Характеристика подтипов рака толстой кишки

Подтип	%	Клинические характеристики	Молекулярные характеристики
CMS1	13	Женский пол Старший возраст Правая половина толстой кишки	Микросателлитная нестабильность Мутация в гене BRAF Активация генов иммунного ответа Большое число мутаций
CMS2	35	Левая половина толстой кишки	Эпителиальный тип Микросателлитная стабильность Мутация в гене TP53 Активация сигнального пути WNT/MYC Высокая хромосомная нестабильность
CMS3	11		Эпителиальный тип Гетерогенность по микросателлитной и хромосомной нестабильности Мутация в гене KRAS Гиперэкспрессия IGF2BP2
CMS4	20	Молодой возраст Стадия III-IV	Мезенхимальный тип Хромосомная и микросателлитная нестабильность Активация TGFβ/VEGF Гиперэкспрессия NOTCH3
Неклассифицируемые опухоли	21		Иммунная и стромальная инфильтрация Различная эпителиально-мезенхимальная активация

Cancer Subtyping Consortium (CRCSC), который объединил 11 исследовательских баз с общим числом больных раком толстой кишки 4562. В исследование были включены данные 3063 пациентов, в большинстве I-III стадиями заболевания (93%). Общая выживаемость была оценена у 2962 больных. В итоге анализы выделено 4 молекулярных подтипа рака толстой кишки и отдельно – группа неклассифицируемых опухолей. Характеристики подтипов представлены в таблице 1.

Безрецидивная выживаемость была выше в группе CMS1, а наименьшая выживаемость была в группе CMS4 (OP 1.8, 95%ДИ1.1-2.9, p=0.01). Однако после развития прогрессирования картина кардинально меняется – в группе CMS1 показатели выживаемости

цидивной выживаемости на 4,5% (p=0,03), однако не повлияло на общую выживаемость (p=0,7) [7]. В исследовании же PECTAK-6, добавление оксалиплатина к капецитабину предоперационно и в адъюванте не привело к увеличению ни времени до прогрессирования, ни продолжительности жизни [8]. В обоих исследованиях в группах оксалиплатина частота осложнений была выше. Таким образом, в арсенале клиницистов имеются данные уже 5 исследований с добавлением оксалиплатина в предоперационной химиолучевой терапии больных местно-распространенным раком прямой кишки (таблица 2). Видно, что добавление оксалиплатина не приводит к увеличению продолжительности жизни и в некоторых исследованиях, где период наблюдения еще недостаточен,

Большое количество докладов и постеров на конгрессе ASCO2014 было посвящено определению необходимости проведения адъювантной химиотерапии больных местно-распространенным раком прямой кишки после проведения предоперационной химиолучевой терапии. К настоящему времени были доступны результаты трех рандомизированных исследований, посвященных изучению адъювантной химиотерапии фторпиримидинами после проведения предоперационной химиолучевой терапии. Ни в одном из них не было получено улучшения показателей общей выживаемости в группе с фторпиримидинами в сравнении с наблюдением [12-14]. Оценка роли оксалиплатин-содер-

Таблица 2. Результаты исследований добавления оксалиплатина в предоперационной химиолучевой терапии больных местно-распространенным раком прямой кишки.

Исследование	N	Режим химиолучевой терапии	Общая выживаемость
ACCORD12	291	Капецитабин+ЛТ	ОР 0.94 95%ДИ 0.59 - 1.48 P>0.05
	293	капецитабин+оксалиплатин +ЛТ	
STAR-01	379	5-фторурацил+ЛТ	Нет данных (нет различий в частоте pCR)
	368	5-фторурацил+оксалиплатин+ЛТ	
NSABP-R4	636	5-фторурацил /капецитабин+ЛТ	Нет данных (нет различий в частоте pCR)
	640	5-фторурацил/капецитабин+оксалиплатин+ЛТ	
CAO/ARO/AIO-04	623	5-фторурацил+ЛТ	ОР=0.96 95%ДИ 0.72-1.26 P=0.752
	613	5-фторурацил+оксалиплатин+ЛТ	
PETTAK-6	547	Капецитабин+ЛТ	ОР=1.31 95%ДИ 0.89-1.93 P=0.179
	547	капецитабин+оксалиплатин +ЛТ	

Таблица 3. Результаты эффективности адъювантной химиотерапии в зависимости от ответа первичной опухоли на предоперационное химиолучевое лечение

Исследование	Общее число больных	Число больных, получивших адъювантную ХТ	Выигрыш в продолжительности жизни в зависимости от стадии после предоперационной ХЛТ		
			урТ0N0	урТ1-2N0	урТ3-4 или N+
Park с соавторами [16]	725	611	ОР 0,91	ОР 0,29	ОР 1,22
Veets с соавторами [17]	2724	1117	ОР 0,94	ОР 0,61	ОР 0,97
с соавторами [18]	566	125	Нет эффекта	-	-
с соавторами [20]	1172	844	Нет эффекта		ОР 0.48 (для стадии рIII)

ОР – отношение рисков

жащей адъювантной химиотерапии была проведена лишь в одном рандомизированном исследовании CRONICLE. Трехлетние показатели общей выживаемости практически не различались: 89% и 88%, ОР 1,1 [15]. Небольшое количество больных в исследовании и недостаточное время наблюдения не позволяют делать однозначных выводов об эффективности адъювантной химиотерапии. Однако доступны данные нескольких крупных ретроспективных анализов, выявивших эффективность адъювантной химиотерапии только в группе с промежуточным ответом (урТ1-2N0) на предоперационную химиолучевую терапию (таблица 3) [16-18]. Исследователи из клиники MD Anderson в США повели анализ данных 725 пациентов, авторы отметили повышение выживаемости в группе урТ3-4 или N+ при назначении оксалиплатин-содержащих режимов в адъюванте (ОР 0,53) [19].

В постере авторов из Австралии был приведен опыт лечения пациентов с полным патоморфологическим ответом после предоперационной химиолучевой терапии. Из 53 пациентов, только у 2 в дальнейшем развились отдаленные метастазы. Авторы сделали вывод, что учитывая благоприятный прогноз такой группы больных, им проведение адъювантной химиотерапии не показано [21].

Также были представлены данные рандомизированного исследования ADORE по проведению адъювантной химиотерапии у больных со стадией ур2-3 после предоперационной химиолучевой терапии. Предоперационно все пациенты получали стандартную химиолучевую терапию с фторпиримидинами, при недостаточном патоморфологическом эффекте (стадия ур2-3), пациенты рандомизирова-

лись на 2 группы: одна получала адъювантную химиотерапию препаратами 5-фторурацил и лейковорин (4 курса), другая – 8 курсов FOLFOX. Всего был рандомизирован 321 пациент. Авторы получили значимые различия в показателях 3-летней безрецидивной выживаемости в пользу группы FOLFOX: 71,6% против 62,9%, ОР 0.657 (95% ДИ 0.434 – 0.994, p=0.047) [22]. Так как медиана наблюдения к настоящему времени составляет 38,2 месяца, показатели общей выживаемости будут доложены позднее. Основываясь на выше приведенных данных можно предложить дифференцированный подход к назначению адъювантной химиотерапии в данной категории больных. При полном патоморфологическом ответе опухоли на химиолучевую терапию больше данных за отсутствие эффективности от назначения адъювантной химиотерапии. В группе с промежуточным ответом (снижение стадии, но при сохраняющейся жизнеспособной опухоли – урТ1-2N0) возможно назначение адъювантной химиотерапии фторпиримидинами. При отсутствии эффекта от предоперационного лечения (урТ3-4 или при наличии метастазов в лимфоузлах) возможно рассмотреть назначение химиотерапии комбинацией оксалиплатина и фторпиримидинов.

Метастатический рак толстой кишки

Результаты исследований, посвященных первой линии терапии метастатического рака толстой кишки, стали изюминками прошедшего в США конгресса. Доктор Vennok A. доложил долгожданные предварительные результаты исследования GALGB/SWOG 80405 – рандомизированное исследование III фазы сравнения эффективности

комбинации химиотерапии по схеме FOLFOX/FOLFIRI с бевацизумабом и FOLFOX/FOLFIRI с цетуксимабом в первой линии терапии больных метастатическим раком толстой кишки и диким типом гена KRAS. В исследование было включено 1137 пациентов, получавших лечение в клиниках США. Ключевыми критериями включения были: отсутствие мутации в 12 и 13 кодонах 2 экзона гена KRAS, допускалась ранее проведенная адъювантная химиотерапия, но не менее чем за 12 месяцев до включения пациента в исследование, ECOG 0-1, сохранная функция внутренних органов. Выбор химиотерапевтического компонента схемы был отдан на усмотрение врача-исследователя. В результате 73% пациентам проводилась химиотерапия по схеме FOLFOX, 23% - FOLFIRI. Лечение продолжалось до непереносимой токсичности, прогрессирования болезни, оперативного лечения или химиотерапевтических каникул более 4 недель. Медиана времени до прогрессирования не различалась и составила 10,8 месяцев в группе с бевацизумабом и 10,4 месяца в группе с цетуксимабом (ОР 1.04, 95% ДИ 0.91-1.17, p = 0.55). Медианы продолжительности жизни также не различались: 29 месяцев в группе с бевацизумабом и 29,9 месяцев в группе с цетуксимабом (ОР 0,925, 95% ДИ 0.78-1.09, p = 0.09). В группе с режимом FOLFOX (n=835) медиана продолжительности жизни были достоверно выше в группе с цетуксимабом: 26,9 против 30,1 месяца (ОР 0,9, 95% ДИ 0.7-1.0, p = 0.09). В малочисленной группе FOLFIRI (n=302) - незначимо выше в группе с бевацизумабом: 33,4 против 28,9 месяца (ОР 1,2, 95% ДИ 0.9-1.6, p = 0.28). Группы сравнения не различались по общему числу осложнений ¼ степени. Как и ожидалось

артериальная гипертензия ¼ степени встречалась чаще в группе с бевацизумабом (7% против 1%), диарея ¼ степени и сыпь 3 степени были характерны для цетуксимаба: 11% против 8% и 7% против 0%, соответственно [23]. Так как были представлены данные промежуточного анализа, то в дальнейшем ждем обновления результатов этого исследования. Особенно интересно посмотреть их в контексте ограничения популяции больных диким типом генов KRAS, NRAS и BRAF. Рецензент доклада доктор Tabernero J, исходя из результатов поданализов других аналогичных исследований, предположил, что при диком типе генов KRAS, NRAS и BRAF, ОР между группами станет 0,85-0,87 в пользу цетуксимаба. Поражает, как введение таргетной терапии улучшило за последнее десятилетие медиану продолжительности жизни больных диссеминированным раком толстой кишки. Так в популяции больных с диким типом гена KRAS она составляет на сегодняшний день приблизительно 30 месяцев. Также отметим, что проведение последующих линий химиотерапии определяет 2 трети срока жизни пациента. В данном исследовании 88% пациентам в дальнейшем проводилась 2 линия химиотерапии.

Поддерживающая химиотерапия

Наиболее широко распространенной стандартной терапией первой линии больных диссеминированным раком толстой кишки является комбинация фторпиримидинов с оксалиплатином или иринотеканом, с возможным добавлением моноклональных антител к VEGF или EGFR, при отсутствии мутации гена K-RAS в последнем случае. В рутинной практике при достижении эффекта или стабилизации лечение ограничивается проведением 9-12 курсов 1 раз в 2 недели (схемы FOLFOX, FOLFIRI) или 6-8 курсов 1 раз в 3 недели (схемы XELOX, XELIRI). В дальнейшем пациент оставляется под динамическим наблюдением. В клинических исследованиях, как правило, пациенту проводится химиотерапия до прогрессирования или непереносимой токсичности. В случае химиотерапии до прогрессирования, развивающиеся осложнения приводят к отказу от дальнейшего лечения у 50% больных. На конгрессе были представлены результаты метаанализа 106 рандомизированных клинических исследований (n=2334), в которых сравнивались данные общей выживаемости пациентов получавших химиотерапию до прогрессирования или которым останавливалось лечение после определенного числа запланированных циклов терапии. Метаанализ показал более высокие показатели общей выживаемости в группе с продолжением химиотерапии до прогрессирования, но выявленные различия были не впечатляющими (ОР 0.89, 95%ДИ 0.82 - 0.98; p- 0.01; I2 0%) [24]. Аналогичные результаты были получены и в другом метаанализе, проведенном канадскими исследователями, который включил данные 4809 больных. Общая выживаемость была клинически незначимо выше у па-

циентов, кому химиотерапия продолжалась до прогрессирования, включая больных с поддерживающей химиотерапией: ОР 1.10, 95% ДИ 1.00-1.20, p=0.05 [25]. Другой опцией удлинения сроков продолжительности жизни пациентов и улучшения переносимости химиотерапии является назначение поддерживающей химиотерапии после завершения 18-24 недель лечения первой линии. Концепция поддерживающей терапии у больных метастатическим раком толстой кишки после завершения основного химиотерапевтического лечения основано на существовании клинических моделей, показавших, что при постоянном менее токсичном лечении увеличивается время до прогрессирования. На ASCO 2014 были представлены результаты двух исследований посвященных данному подходу - финальные результаты исследования CAIRO3 и результаты исследования AIO 0207. В исследовании CAIRO3 оценили эффективность поддерживающей терапии сочетанием капецитабина и бевацизумаба в сравнении с ее отсутствием у пациентов со стабилизацией или объективным эффектом после окончания 6 курсов химиотерапии первой линии по схеме XELOX + бевацизумаб. Доза капецитабина в поддерживающем режиме составила 625 мг/м² 2 раза в день внутрь ежедневно без перерыва, бевацизумаба - 7,5 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 недели. При прогрессировании пациентам проводилась реиндукция режима XELOX. В исследование было включено 557 больных. Не отмечено различий в общей выживаемости между поддерживающей терапией и группой наблюдения. Медианы продолжительности жизни составили с момента рандомизации (окончания первой линии) 18,1 месяца в группе наблюдения и 21,6 месяцев в группе поддерживающей терапии (ОР 0,89, 95% ДИ 0.73-1.07, p = 0.22). Наибольший эффект от поддерживающей терапии наблюдался в группах пациентов с объективным ответом на первой линии химиотерапии, синхронным выявлением первичной опухоли и метастазов при условии резекции первичной опухоли [26]. Таким образом, можно сделать вывод о необходимости дифференцированного подхода в назначении поддерживающей химиотерапии.

В исследовании AIO 0207, 473 пациента после завершения 24 недель химиотерапии первой линии по схеме фторпиримидины, оксалиплатин, бевацизумаб без прогрессирования болезни были рандомизированы на 3 группы: комбинация фторпиримидинов и бевацизумаба, бевацизумаб в монорежиме и наблюдение. Показатели выживаемости представлены в таблице 4. И хотя статистически не было доказано, что наблюдение не менее эффективно, чем поддерживающая терапия фторпиримидинами с бевацизумабом по основному критерию эффективности – времени до неудачи стратегии, кривые продолжительности жизни практически не различались. Возможно, это было связано с тем, что реиндукция оксалиплатина во второй линии терапии была выполнена лишь у 21% больных в группе

комбинированной поддерживающей терапии, тогда как в группах с бевацизумабом и наблюдением реиндукцию режимов удалось выполнить 43% и 45% больным соответственно [27].

Рецензентом результатов приведенных исследований выступил доктор Saltz L., который привел упрощенную схему оценки стоимости лечения поддерживающей терапией бевацизумабом в США на 1 пациента в год – 20 000\$, при условии выигрыша в медиане времени до неудачи стратегии лечения в 12 дней и отсутствии выигрыша в показателях общей выживаемости. Рецензент пришел к выводу, что монотерапия бевацизумабом в поддерживающей терапии не может быть рекомендована для применения. А химиотерапевтические каникулы, по-прежнему, могут являться достаточной опцией в ведении пациентов с метастатическим раком толстой кишки в процессе первой линии лечения. Сами же отмечают, что в небольших исследованиях медиана продолжительности жизни при назначении фторпиримидинов в поддерживающей терапии колеблется от 21,6 до 31 месяцев или не достигается в ряде работ, что сравнимо с показателями продолжительности жизни при назначении комбинации бевацизумаба и фторпиримидинов. Поэтому явно существует пробел в исследованиях – отсутствуют сравнительные исследования этих двух вариантов поддерживающей терапии. Второй момент, отмечаемый многими исследователями, является выбор правильного критерия эффективности при оценке данной стратегии введения больных. Лучшим критерием является общая выживаемость. Другим направлением в данном разделе лечения больных метастатическим раком толстой кишки следует считать изучение факторов, ассоциированных с эффективностью поддерживающей терапии. Другими словами отбирать тех больных, которые имеют наибольший выигрыш от назначения поддерживающего лечения.

Особенности назначения таргетных препаратов во второй и последующих линиях химиотерапии

В 2012 году на территории США был зарегистрирован новый антиангиогенный препарат афлиберцепт. В отличие от бевацизумаба, афлиберцепт является ловушкой для нескольких ростовых факторов - все изоформы VEGF – А и В, а также плацентарного фактора роста (PlGF). В 2011 году были представлены результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы эффективности афлиберцепта во второй линии терапии больных метастатическим раком толстой кишки в комбинации с FOLFIRI. Было показано, что добавление антиангиогенного препарата улучшает медиану продолжительности жизни (13,5 месяцев против 12,06 месяцев, ОР 0,817, p = 0,0032), медиану времени до прогрессирования (6,9 месяцев против 4,67 месяцев, ОР 0,758, p = 0,00007) и увеличивает частоту объективных эффектов (19,8% против 11,1%, p =

0,0001) в сравнении с комбинацией FOLFIRI+плацебо. Чаше отмечалась диарея, астения, стоматит, артериальная гипертензия, протеинурия, нейтропения. Однако при подгрупповом анализе выяснилось, что у пациентов, ранее получавших бевацизумаб, препарат не оказывает статистически значимого эффекта. Из анализа были исключены пациенты с прогрессированием болезни в течение 6 месяцев с момента начала адъювантной химиотерапии (n=17). Наибольший выигрыш от добавления афлиберцепта к режиму FOLFIRI во второй линии у больных, ранее получавших бевацизумаб, отмечался при времени до прогрессирования с момента начала первой линии терапии более 9 месяцев: 17,94 месяцев, против 14,23 месяцев (ОР 3,71, 95%ДИ 0,52-1,15) [28]. Учитывая небольшое количество больных в образованных подгруппах, отличия носят статистически незначимый характер.

Другой препарат, ранее зарегистрированный в лечении больных диссеминированным раком почки – акситиниб, был изучен во II фазе исследования при рефрактерном к химиотерапии раке толстой кишки, не показав достаточной эффективности в монотерапии. Медиана времени до прогрессирования у 25 пациентов, включенных в исследование, составила 1,5 месяца, а медиана продолжительности жизни менее 6 месяцев. Авторы предлагают применять ультразвуграфию с динамическим контрастным усилением, с целью выявления больных, чувствительных к акситинибу [29]. К сожалению, прорывов в терапии 2-и последующих линиях в лечении больных метастатическим раком толстой кишки не отмечено.

Выбор терапии при определенном мутационном статусе опухоли

В 60-92% случаев рака толстой кишки отмечена гиперэкспрессия EGFR. Сигнал через рецептор от эпидермального фактора роста (EGF) передается через ряд внутриклеточных белковых молекул, включая RAS-RAF-MEK-ERK и PI3K-Akt-mTOR, на геном клетки и оказывает влияние на такие клеточные процессы как дифференцировка, пролиферация, миграция, ангиогенез, апоптоз [30, 31]. Заблокировать работу данного рецептора можно с помощью моноклональных антител, два из которых - цетуксимаб и панитумумаб уже используются в клинике. При наличии мутации в гене белка KRAS нарушается работа данного пути, и применение моноклональных антител к EGFR становится неэффективной. Уже сейчас необходимо внедрять в клиническую практику определение не только мутации во 2 экзоне гена KRAS, но и дополнять анализ на мутации в 2, 4 экзонах гена и в гене NRAS. Это позволит выделить популяцию больных, кому назначение препаратов анти-EGFR антител будет наиболее эффективно. Экстенсивно изучаются и другие потенциальные маркеры эффективности анти-EGFR препаратов, в том числе и экспрессия и полиморфизмы генов лигандов к EGFR - амфигулина и эпирегулина [32].

Таблица 4. Показатели выживаемости в лечебных группах в исследовании AIO 0207

Группа сравнения	Медиана времени до прогрессирования (мес)	Медиана времени до неудачи стратегии лечения (мес)	Медиана продолжительности жизни (мес)
Фторпиримидины + бевацизумаб	6,2	6,8	23,8
Монотерапия бевацизумабом	4,8	6,5	26,2
Наблюдение	3,6	6,5	23,1

На протяжении последних лет лечение больных с метастатическим раком толстой кишки и мутацией в гене KRAS остается не измененным и ограничено комбинациями фторпиримидинов, оксалиплатина, иринотекана и бевацизумаба. Так же не подтвердилось эффективность от применения анти-EGFR ингибиторов мутации в 13 кодоне 2 экзона гена KRAS. Напомним, что при проведении ретроспективного анализа обобщенных результатов исследований с цетуксимабом отмечен эффект от добавления цетуксимаба к химиотерапии в группе больных с мутацией в 13 кодоне 2 экзона гена KRAS [33]. Так, например, в исследовании Teigar с соавторами отмечено улучшение времени до прогрессирования (медиана: 7.4 против 6.0 месяцев; ОР 0.47; P = .039) и частоты объективного ответа (40.5% против 22.0%; ОШ 3.38; P = .042) в группе больных с цетуксимабом, но не общей выживаемости (медиана: 15.4 против 14.7 месяцев; ОР 0.89; P = .68). При ретроспективном изучении эффекта панитумумаба данной закономерности подтвердить не удалось [34]. На конгрессе ASCO 2014 представлены результаты проспективного изучения цетуксимаба в виде монотерапии в дозе 500 мг/м² 1 раз в 2 недели у больных рефрактерным раком толстой кишки и мутацией в 13 кодоне 2 экзона гена KRAS. Авторы применили дизайн Флеминга II фазы исследования. При включении в исследование 12 больных для подтверждения эффекта цетуксимаба и целесообразности проведения дальнейшего исследования необходимо было достичь объективного эффекта хотя бы у 3 больных. Ни у одного из включенных в исследование пациентов не наблюдалось объективного эффекта [35]. Таким образом, можно поставить точку в вопросе эффективности анти-EGFR препаратов у больных с мутацией в 13 кодоне – эти препараты не работают. В тоже время не все так безнадежно в лечении больных данной группы. На конгрессе были представлены результаты I фазы исследования препарата KPT-330 (selinexor) у больных с рефрактерными к лечению солидными опухолями. Препарат селективно ингибирует белок экспортин-1, необходимый для транспорта молекул через ядерные поровые каналы. Целью исследования было определить максимально переносимую дозу. Для последующего исследования был рекомендован режим приема препарата ≥50mg/м² внутрь 2 раза в неделю. Примечательно, что у 3, включенных в исследование больных раком толстой кишки с мутациями в гене KRAS был достигнут объективный

эффект [36]. Другой группой больных метастатическим раком толстой кишки, для которых к настоящему времени не удавалось достигнуть увеличения выживаемости – это пациенты с мутацией в гене BRAF. Сигнал с молекулы KRAS передается на молекулу BRAF. Мутации в гене BRAF выявляются у 10% пациентов. Наиболее частый вариант мутации - V600E. Мутации в гене BRAF и KRAS события взаимоисключающие. При возникновении активирующей мутации в гене BRAF, сигнал будет проходить ниже по сигнальному пути, независимо от ингибирования вышележащих молекул. Поэтому назначение анти-EGFR препаратов в данном случае не эффективно. Это подтверждается результатами ряда исследований [37-39]. Наилучшие результаты лечения в первой линии пациентов с этим неблагоприятным прогностическим фактором отмечены для режима FOLFOXIRI+бевацизумаб. Применение данной схемы позволяет достигнуть медианы продолжительности жизни в 24 месяца у больных с мутацией гена BRAF в опухоли [40]. В рандомизированном исследовании III фазы TRIBE в подгруппе пациентов с мутацией в гене BRAF применение 5-компонентного режима (FOLFOXIRI+бевацизумаб) было ассоциировано с более высокими показателями медианы продолжительности жизни в сравнении с режимом FOLFIRI+бевацизумаб (19,1 против 10,8 месяцев, ОР 0,55, 95% ДИ 0,24-1,23) [41]. Тем не менее, данный режим ассоциирован с высокой частотой осложнений 3-4 степени, и его можно назначать только при хорошем соматическом статусе пациента. Получение высоких показателей эффективности ингибиторов BRAF (вемурафениба или дабрафениба) у пациентов с диссеминированной меланомой и мутацией гена BRAF, определяло необходимость изучения данных препаратов и у пациентов с метастатическим раком толстой кишки. Однако в предклинических экспериментах и при проведении небольших исследований у пациентов данный подход оказался не эффективным. Более того в клетках рака толстой кишки с мутацией гена BRAF при назначении ингибиторов BRAF отмечалась парадоксальное усиление фосфорилирования (активации) MEK и гиперэкспрессия EGFR, что сопровождалось усилением пролиферативной активности клетки. Однако 2014 год явился прорывом в применении таргетной терапии в лечении больных данным агрессивным фенотипом опухоли. Так на конгрессе ASCO было представлено сразу 5 клинических и 1

доклиническое исследование по применению различных режимов таргетной терапии при мутации гена BRAF в опухоли толстой кишки. Li Liu с соавторами изучил активность различных комбинаций таргетных препаратов на клеточных линиях рака толстой кишки с мутацией гена BRAF (Colo205, HT29, RKO, SW1417 и LS411N). В качестве таргетных препаратов изучались дабрафениб (ингибитор braf), траметиниб (ингибитор MEK), ингибиторы EGFR (эрлотиниб, панитумумаб, цетуксимаб). Авторы выявили, что изолированное выключение EGFR или BRAF или MEK, не приводил к значимому подавлению пролиферации опухолевых клеток. Тогда как совместное ингибирование EGFR и BRAF или MEK было ассоциировано с противоопухолевой активностью. При этом наилучшие результаты были характерны для тройной комбинации – совместном ингибировании EGFR, BRAF и MEK (панитумумаб, дабрафениб и траметиниб) [42]. Robin Van Geel с соавторами провели I фазу исследования по совместному применению энкорафениба (encorafenib (LGX818), - высокоселективного ингибитора BRAF V600, моноклонального антитела к EGFR – цетуксимаба ± специфичного ингибитора α-PI3K (BYL719) у пациентов с метастатическим рефрактерным к лечению раком толстой кишки с мутацией в гене BRAF. В исследование было включено 18 больных. Из дозолимитирующей токсичность отмечен 1 случай рвоты 3 степени и 1 эпизод удлинение интервала QTc 3 степени, из других осложнений наиболее часто встречалась астения. Зарегистрировано 3 частичных ответа и длительные стабилизации заболевания, при чем у 2 пациентов ответ длится уже 1 год [43]. В другом исследовании I фазы была изучена клиническая возможность одновременного ингибирования EGFR (панитумумабом), BRAF (дабрафенибом) и MEK (траметинибом) у больных с метастатическим рефрактерным к лечению раком толстой кишки с мутацией в гене BRAF. Не было отмечено ни одного случая дозолимитирующей токсичности. Из осложнений авторы выявили сыпь на кожных покровах и рвоту. У 4 из 6 пациентов, получавших данную тройную лечебную комбинацию, была зарегистрирована частичная регрессия, у 2 - стабилизация. У 7 из 8 пациентов, получавших двойную комбинацию панитумумаба и дабрафениба, зарегистрирована стабилизация заболевания [44]. В исследовании, проведенном в MD Anderson Cancer Center, изучалась комбинация иринотекана, цетуксимаба и вемурафениба

ЛЕНВАТИНИБ УЛУЧШАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 3 ФАЗЫ SELECT

Ленватиниб - это пероральный ингибитор тирозинкиназы рецепторов VEGFR1-3, FGFR1-4, PDGFRβ, RET, and KIT. В исследовании 2 фазы ленватиниб продемонстрировал эффективность у пациентов с раком щитовидной железы (РЩЖ), рефрактерных к терапии 131I. В связи с этим было проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование 3 фазы - SELECT.

В исследование включались пациенты с дифференцированным РЩЖ и установленным прогрессированием болезни на терапии радиоактивным йодом на протяжении 13 месяцев. 392 пациента были стратифицированы по возрасту, региону, предшествующей терапии ингибиторами VEGFR и рандомизированы в соотношении 2:1 в группы:

- ленватиниба (24 мг/ежедневно в течение 28-дневного цикла)
- плацебо

В исследовании был предусмотрен кроссовер - больные с прогрессированием на плацебо начинали получать ленватиниб.

Первичной конечной точкой эффективности была выживаемость без прогрессирования (ВБП), оцениваемая независимым комитетом. Вторичные точки включали частоту ответов, общую выживаемость (ОВ) и безопасность.

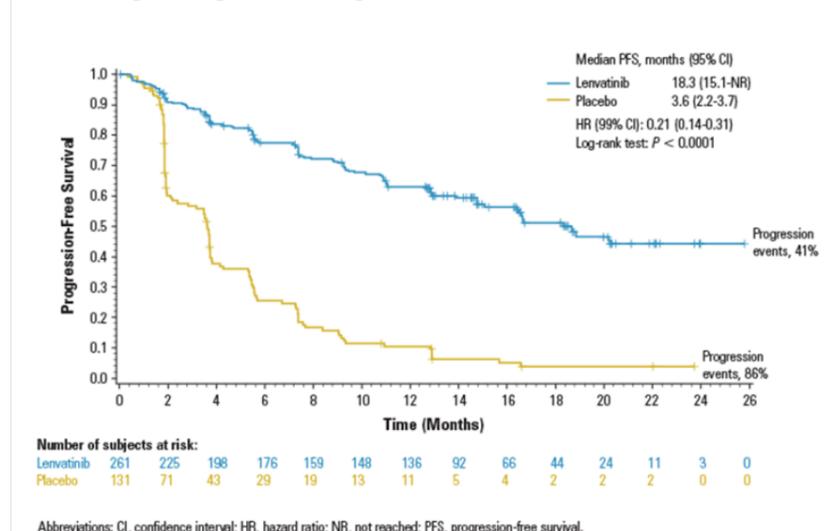
Медиана ВБП как по абсолютным цифрам, так и статистически, была достоверно лучше в группе ленватиниба, и составила 18,3 мес. по сравнению с 3,6 мес. в группе плацебо (HR= 0,21, 95% ДИ 0,14-0,31; P <0,0001). Преимущества ленватиниба были зафиксированы во всех подгруппах. Предшествующая терапия ингибиторами VEGFR не оказывала существенного влияния на эффективность ленватиниба (медиана ВБП у больных, получавших и не получавших ранее терапию - 15,1 мес. и 18,7 мес. соответственно). Частота объективных ответов была крайне высокой для ленватиниба. Так, частота полных ответов составила 1,5% и 0%, а частота частичных ответов - 63,2% и 1,5% для ленватиниба и плацебо, соответственно.

Медиана ОВ не достигнута. Пять наиболее частых побочных эффектов ленватиниба включали гипертензию (68%), диарею (59%), снижение аппетита (50%), потерю веса (46%), тошноту (41%).

Таким образом, ленватиниб существенно улучшил результаты ВБП у больных дифференцированным РЩЖ, устойчивым к терапии 131I.

Источник: Martin Schlumberger, et al. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA6008)

Primary Endpoint: Kaplan-Meier Estimate of PFS



(ингибитор BRAF) у больных с рефракторными к лечению солидными опухолями и мутацией в гене BRAF. Режим оказался с приемлемым токсическим профилем, был зарегистрирован только 1 случай дозолимитирующей токсичности в виде артралгий 1 степени, купированный снижением дозы исследуемых препаратов. Однако отметим высокую эффективность схемы у больных колоректальным раком - у 5 из 6 включенных в исследование пациентов был достигнут объективный ответ опухоли [45]. Определение эффективности и токсичности аналогичного режима терапии было изучено в исследовании VE-BASKET. Авторы также включали в исследование больных с рефракторными к лечению солидными опухолями и мутацией в гене BRAF. Отмечено отсутствие эффекта монотерапии вемурафенибом, однако, в сочетании с цетуксимабом удалось достигнуть объективного ответа у 5 больных [46]. В качестве дозолимитирующей токсичности отмечены повышения амилазы 3 степени и липазы 4 степени.

Наиболее крупное исследование I-II фазы среди 46 пациентов с метастатическим раком толстой кишки и мутацией в гене BRAF было проведено в США. Изучалась комбинация дабрафениба и траметиниба. У 12% больных был достигнут объективный ответ опухоли на лечение, при этом у 1 пациента - полный ответ, который длится уже более 22 месяцев, у 51% - стабилизация. При дополнительном молекулярном анализе, - у 2 из 3 пациентов с частичным ответом и у пациента с полным ответом были выявлены дополнительные мутации в гене PIK3CA [47].

Таким образом, у пациентов с метастатическим раком толстой кишки и мутацией в гене BRAF наилучшие результаты показывают схемы с ингибированием MAPK пути на 3 уровнях: EGFR, BRAF и MEK.

Заключение

Таким образом, дальнейшее поступательное развитие персонализированного подхода в онкологии улучшает продолжительность жизни пациентов, однако ставит перед клиницистами и исследователями новые задачи и трудности. Дальнейшее субтипирование рака толстой кишки, определяет необходимость ретроспективного анализа данных уже проведенных исследований стандартной химиотерапии и зарегистрированных таргетных препаратов. В настоящее время нельзя просто исследовать новый препарат, показавший эффективность в определенной нозологии, на всех больных с другой опухолью. Возможно одним из подходов для разрешения кризиса в исследованиях, является пересмотр дизайна и концепции проведения клинических исследований, где на первое место должен выходить поиск молекулярных маркеров, предсказывающих ответ на лечение, так как применение таргетных препаратов в общей популяции больных не приводит к значительному выигрышу в выживаемости.

Литература

1. M.Gerlinger, A.J. Rowan, S. Horswell et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012;366:883-92.
2. Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese

3. Kopetz S., Overman M. J., Chen K., et al. Mutation and copy number discordance in primary versus metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3509).
4. Graham D.M., Arseneault M., Sukhai M.A., et al. Analysis of clonal evolution in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3510).
5. Dienstmann R., Guinney J., Delorenzi M., et al. Colorectal Cancer Subtyping Consortium (CRCSC) identification of a consensus of molecular subtypes. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3511).
6. Rodel C., Liersch T., Fietkau R., et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and oxaliplatin versus 5-fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3500).
7. Schmoll H. J., Haustermans K., Price T. J., et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone in locally advanced rectal cancer: Disease-free survival results at interim analysis. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3501).
8. Roh M. S., Yothers G. A., O'Connell M. J., et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 3503).
9. Aschele C., Cionini L., Lonardi S., et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011 Jul 10;29(20):2773-80.

10. Gérard J.P., Azria D., Gourgou-Bourgade S., et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 20;30(36):4558-65.
11. Moos R.V., Koeberle D., Schacher S., et al. Neoadjuvant radiotherapy (RT) combined with capecitabine (Cape) and sorafenib (Sor) in patients (pts) with locally advanced, k-ras-mutated rectal cancer (LARC): A phase I/II trial SAKK 41/08. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3531).
12. Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 184-90.
13. Cionini L, Sainato A, De Paoli A, et al. Final results of randomized trial on adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiation in rectal cancer. *Radiother Oncol* 2010; 96 (suppl 1): S113.
14. Breugom AJ, van den Broek CBM, van Gijn W et al. The value of adjuvant chemotherapy in rectal cancer patients after preoperative radiotherapy or chemotherapy followed by TME-surgery: the PROCTOR/SCRIPT study. *Eur J Cancer* 2013; 49 (suppl 3): S1.
15. Glynne-Jones R, Councell N, Meadows M, et al. CHRONICLE: a phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomizing postoperative adjuvant capecitabine/oxaliplatin versus control. *Ann Oncol* (2013) 24 (suppl 4): iv18.
16. Park I.J., Eng C., You Y.N., et al. Exploratory analysis of adjuvant chemotherapy effects after preoperative chemoradiotherapy and radical resection for rectal cancer. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl 4; abstr 557).
17. Beets G.L., Maas M., Nelemans P.J., et al. Evaluation of response after chemoradiation for rectal cancer as a

predictive factor for the benefit of adjuvant chemotherapy: A pooled analysis of 2,724 individual patients. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl 4; abstr 361).

18. Capirci C., Valentini V., Cionini L., et al (2008) Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72(1):99-107.
19. Zahrani AA, Brierley JD, Kennedy ED, et al. Outcomes of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy in pathologically lymph node positive (ypN+) rectal cancer. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr e14664).
20. Vickers M. M., Mercer J., Kumar A., et al. Association of adjuvant chemotherapy with clinical outcomes in patients treated with neoadjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3628).
21. Hamid A., Shapiro J.D., McMurrick P., et al. Do patients achieving pathologic complete response (pCR) following neoadjuvant treatment for locally advanced rectal cancer (LARC) need adjuvant chemotherapy? *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3577).
22. Hong Y.S., Nam B.H., Kim K.P., et al. Adjuvant chemotherapy with oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin (FL) for rectal cancer patients whose postoperative yp stage 2 or 3 after preoperative chemoradiotherapy: Updated results of 3-year disease-free survival from a randomized phase II study (The ADORE). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3502).
23. Venook A.P., Niedzwiecki D., Lenz H.J., et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS

wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mCRC). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA3).

24. Pereira A. A.L., Rego J. F. De M., Hoff P. M., et al. The effect of chemotherapy delivered until progression versus complete stop on the overall survival of patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3542).

25. Berry S. R., Cosby R., Asmis T.R., et al. Randomized controlled trials (RCTs) examining continuous (CS) versus intermittent strategies (IS) of delivering systemic treatment (Tx) for untreated metastatic colorectal cancer (mCRC): An updated meta-analysis from the Cancer Care Ontario program in evidence-based care. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3567).

26. Koopman M., Simkens L., May A. M., et al. Final results and subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study: Maintenance treatment with capecitabine + bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy + bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3504).

27. Arnold D., Graeven U., Lerchenmuller C.A., et al. Maintenance strategy with fluoropyrimidines (FP) plus Bevacizumab (Bev), Bevalone, or no treatment, following a standard combination of FP, oxaliplatin (Ox), and Bev as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): A phase III non-inferiority trial (AIO KRK 0207). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3503^).

28. Hoff P.M., Hazel G.V., Cunningham D., et al. The consistency of effect of ziv-aflibercept (Z) in the bevacizumab (B) pre-treated subgroup of patients (pts) in the velour trial stratified by first-line progression \geq 9 months (mos) versus $<$ 9 mos. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3639).

29. Ducreux M., Boige V., Faivre L., et al. Axitinib in refractory colorectal metastatic cancer: A phase II study of increasing doses with dynamic contrast-enhanced ultrasonography monitoring of the response. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3638).

30. Mendelsohn J., Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(14):2787-99.

31. Mayer A., Takimoto M., Fritz E., et al. The prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen, epidermal growth factor receptor, and mdr gene expression in colorectal cancer. *Cancer* 1993;71(8):2454-60.

32. Stintzing S., Stremtizer S., Heinemann V., et al. Amphiregulin (AREG) SNP rs161511 to predict cetuximab efficacy independent of AREG mRNA levels: Data from FIRE3 (AIO KRK-0306). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3521).

33. De Roock JAMA 2010, Tejpar S, Celik I, Schlichting M, et al. Association of KRAS G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 10;30(29):3570-7.

34. Peeters M., Douillard J-Y, Van Cutsem E., et al. Mutant KRAS codon 12 and 13 alleles in patients with metastatic colorectal cancer: assessment as prognostic and predictive biomarkers of response to panitumumab. *JCO* February 20, 2013 vol. 31 no. 6 759-765.

35. Schirripa M, Lonardi S., Cremolini C., et al. Phase II study of single-agent cetuximab in KRAS G13D mutant

metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3524).

36. Mau-Soerensen M., Razak A. R. A., Shields A. F., et al. A first-in-class, first-in-human phase I trial of KPT-330 (selinexor), a selective inhibitor of nuclear export (SINE) in patients (pts) with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 2537).

37. Seymour M.T., Brown S.R., Richman S., et al. Addition of panitumumab to irinotecan: results of PICCOLO, a randomized controlled trial in advanced colorectal cancer (aCRC). *Journal of Clinical Oncology* 2011;29 (Suppl.) [abstract 3523].

38. Bokemeyer C., Kohne C., Rougier P., et al. Cetuximab with chemotherapy (CT) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation status. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28(Suppl.) [abstract 3506].

39. Tol J., Dijkstra J.R., Klomp M., et al. Markers for EGFR pathway activation as predictor of outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with or without cetuximab. *European Journal of Cancer* 2010;46:1997-2009.

40. Loupakis F., Cremolini C., Salvatore L., et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *European Journal of Cancer*, Volume 50, Issue 1, January 2014, Pages 57-63.

41. Loupakis F., Cremolini C., Lonardi S., et al. Subgroup analyses in RAS mutant, BRAF mutant and all-wt mCRC pts treated with FOLFOXIRI plus bevacizumab (bev) or FOLFIRI plus bev in the TRIBE study. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3519).

42. Liu L., Shi H., Bleam M.R., et al. Antitumor effects of dabrafenib, trametinib, and panitumumab as single agents and in combination in BRAF-mutant colorectal carcinoma (CRC) models. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3513).

43. Geel R.V., Elez E., Bendell J.C., et al. Phase I study of the selective BRAFV600 inhibitor encorafenib (LGX818) combined with cetuximab and with or without the α -specific PI3K inhibitor BYL719 in patients with advanced BRAF-mutant colorectal cancer. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3514).

44. Bendell J.C., Atreya C.E., André T., et al. Efficacy and tolerability in an open-label phase I/II study of MEK inhibitor trametinib (T), BRAF inhibitor dabrafenib (D), and anti-EGFR antibody panitumumab (P) in combination in patients (pts) with BRAF V600E mutated colorectal cancer (CRC). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3515).

45. Hong D.S., Morris V.K., Fu S., et al. Phase 1B study of vemurafenib in combination with irinotecan and cetuximab in patients with BRAF-mutated advanced cancers and metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3516).

46. Tabernero J., Chan E., Baselga J., et al. VE-BASKET, a Simon 2-stage adaptive design, phase II, histology-independent study in nonmelanoma solid tumors harboring BRAF V600 mutations (V600m): Activity of vemurafenib (VEM) with or without cetuximab (CTX) in colorectal cancer (CRC). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3518^).

47. Corcoran R.B., Atreya C.E., Falchook G.S., et al. Phase 1-2 trial of the BRAF inhibitor dabrafenib (D) plus MEK inhibitor trametinib (T) in BRAF V600 mutant colorectal cancer (CRC): Updated efficacy and biomarker analysis. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3517).

ВЛИЯНИЕ ДОЦЕТАКСЕЛА И ГОРМОНОТЕРАПИИ НА ОБЩУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 3 ФАЗЫ ESOG

Известно, что доцетаксел улучшает общую выживаемость (ОВ) у больных метастатическим раком предстательной железы (РПЖ), которые прогрессировали на антиандрогенной терапии. Задачей исследования 3 фазы, результаты которого были представлены на ASCO 2014, было оценить влияние химиотерапии на ОВ у пациентов с метастатическим РПЖ, не получавших ранее терапию.

790 мужчин, соответствующих критериям включения, были стратифицированы и рандомизированы в соотношении 1:1 в группу гормонотерапии + доцетаксел (75 мг/м² каждые 3 недели, 6 циклов, 4 месяца, N=397) или в группу только гормонотерапии (контрольная группа, N=393). Первичной конечной точкой эффективности была ОВ.

При медиане наблюдения 29 мес. зарегистрировано 137 смертей в контрольной группе и 104 смерти в группе с доцетакселом. Медиана ОВ оказалась достоверно лучше в группе химиогормонотерапии и составила 52,7 мес. по сравнению с 42,3 мес. в группе гормонотерапии. Статистические различия были значимыми (P=0,006; HR 0.63 (0.48, 0.82)). Наибольшее значение химиогормонотерапия имела в когорте пациентов с висцеральными метастазами и/или 4 и более метастазами в кости.

Таким образом, авторы делают вывод, что добавление доцетаксела к антиандрогенной терапии способно улучшать продолжительность жизни больных распространенным РПЖ, не получавших ранее лекарственное лечение.

Источник: Christopher Sweeney, et al. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA2)

ЧТО ЛУЧШЕ - ЭКСЕМЕСТАН ИЛИ ТАМОКСИФЕН С ВЫКЛЮЧЕНИЕМ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ У ПАЦИЕНТОК В ПРЕМЕНОПАУЗЕ С РАННИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ПО РЕЦЕПТОРАМ ГОРМОНОВ? ОБЪЕДИНЕННЫЙ АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ IBCSG TEXT И SOFT

Адьювантная терапия эксеместаном более эффективна чем терапия тамоксифеном у пациенток в постменопаузе с положительным по рецепторам гормонов раком молочной железы (РМЖ). Исследования 3 фазы TEXT и SOFT проводились для того, чтобы изучить эффективность ингибиторов ароматазы у больных ранним РМЖ:

- в пременопаузе
- положительным статусом по рецепторам гормонов
- выключением функции яичников
- которым могла быть показана терапия тамоксифеном.

5738 больных были рандомизированы в группу эксеместана или в группу тамоксифена. Терапия проводилась в течение 5 лет. Главным критерием эффективности была безрецидивная выживаемость (БВ). Обобщенный анализ результатов двух исследований был проведен при медиане наблюдения 5,7 лет, при которой случилось 11% событий, и представлен на ASCO 2014.

Пациентки, получившие эксеместан, имели существенно лучшие результаты БВ, чем пациентки, получившие тамоксифен - (HR=0.72; 95% ДИ, 0.60-0.86; P=0.0002). 5-летняя БВ составила 91,1% в группе эксеместана и 87,3% в группе тамоксифена. Отличий в общей выживаемости (ОВ) между группами не выявлено, но это лишь предварительные данные по ОВ, т.к. на момент анализа зарегистрировано только 4% смертей. Частота побочных явлений 3-4 степени была 31% и 29% для эксеместана и тамоксифена соответственно. Таким образом, адьювантная терапия эксеместаном в сочетании с выключением функции яичников у больных ранним РМЖ, положительным по рецепторам гормонов, достоверно снижает риск прогрессирования болезни по сравнению с использованием тамоксифена.

Источник: Olivia Pagani et al. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA1).

РАК ЯИЧНИКОВ: ОТ ASCO 2013 ДО ASCO 2014



А.С. Тюляндина,
РОНЦ им. Н.Н. Блохина
РАМН, Москва

Время пролетело незаметно и настал момент для подведения итогов прошедшего года между ASCO 2013 и 2014. За этот период времени следует отметить три глобальных мероприятия в онкогинекологии, а именно ECCO 2013, ESGO 2013 и ASCO 2014. На первых двух были представлены свежие результаты ожидаемых исследований, тогда как ASCO в этом году было обеднено яркими событиями. Полученные данные не привели к глобальным изменениям тактики лечения этих патологий, что заставляет задуматься о рациональности выбранных и развиваемых нами подходов. Помимо этого прошедший год не принёс существенный вклад в изучение рака шейки матки и рака эндометрия. Большинство дискуссий разворачивалось вокруг последних исследований, касающихся эпителиальных опухолей яичников, поэтому уделим внимание этой нозологии.

Рак яичников в этом году прославился освящением результатов исследований III фаз по изучению различных агентов направленного действия. Теперь в нашем арсенале при адекватном финансировании, помимо обсуждаемого ранее бевацизумаба, могут оказаться новые препараты, а именно олапариб, цедираниб, треманин. Такие таргетные агенты, как пазопаниб и нинтеданиб, предварительные результаты которых были доложены на ASCO и ESGO 2013, вероятно пока уходят в тень своих конкурентов.

Разбирая результаты новых актуальных исследований, обсуждаемых на крупных конгрессах, позволю отдельно поговорить о бевацизумабе, как препарате уже зарегистрированном при раке яичников в Европе и России (в США бевацизумаб не зарегистрирован), а потом перейду к обсуждению других таргетных агентов.

В 2013 году на ECCO, а затем и на ESGO 2013, были доложены окончательные результаты исследования ICON 7. Кратко напомним, что в этом исследовании больные раком яичников (N=1528) разделялись на два рукава: одни получали первую линию химиотерапии в стандартном объеме (паклитаксел и карбоплатин каждые 3 нед.) с добавлением бевацизумаба 7,5 мг/кг во время химиотерапии и далее в качестве поддерживающе-

го лечения в течении 12 мес. или до прогрессирования, тогда как вторая группа больных получала стандартное лечение + плацебо [1]. При предварительном анализе было особо выделено статистически значимый выигрыш в значениях времени до прогрессирования (ВДП) у больных, получающих бевацизумаб: 19,0 и 17,3 (p=0,0041). Преимущество в качестве увеличения продолжительности жизни (ПЖ) не было получено. При окончательном анализе исследования ICON7 увеличение медианы ВДП на 2,4 мес. при добавлении бевацизумаба у всей популяции больных стало статистически незначимым: 17,5 и 19,9 мес. (p=0,25) [2]. Неизменным остались данные по ПЖ: добавление бевацизумаба не приводило к увеличению ПЖ всей популяции больных (58,0 и 58,6 мес. (p=0,019)). Тогда авторы решили обратить внимание на группу высокого риска, а именно на больных с III стадией и неоптимальной циторедуктивной операцией (остаточная опухоль более 1 см в диаметре), IV стадией и неоперированных пациенток. Обращу внимание, что при дополнительном пересмотре характеристик больных численность группы высокого риска увеличилась с 472 до 502. У этой категории пациенток отмечалось статистически значимое увеличение медианы ВДП при добавлении бевацизумаба к химиотерапии и затем в качестве поддерживающего лечения по сравнению со стандартной комбинацией: 10,5 и 16,0 мес. (p=0,001). Более того, было определено статистически значимое преимущество в продолжительности жизни больных, выигрывших от добавления бевацизумаба составил 9,4 мес.: 30,3 и 39,7 мес. (p=0,03). Учитывая отсутствие маркеров предикторов ответа для бевацизумаба, дифференцированный подход к назначению этого препарата может быть основан на клинических признаках. То есть назначение бевацизумаба может приносить пользу больным с наличием опухолевых очагов на момент начала химиотерапии.

Однако исследователи пошли дальше в попытках определить более четкие показания к назначению бевацизумаба. В этом году на ASCO были представлены две работы, оценившие эффективность лечения бевацизумабом в зависимости от молекулярно-генетического подтипа рака яичников. Сразу стоит напомнить, что изучение молекулярных подтипов рака яичников является модной тенденцией в последние годы, на ASCO в прошлом году этому вопросу посвящена была целая сессия. Напомним, что в настоящий момент для серозного рака яичников с высокой степенью злокачественности выделено 4 молекулярных подтипа: иммунный (иммуннореактивный), мезенхимальный, пролиферативный и дифференцированный [3]. При сравнении медианы продолжительности жизни в зависимости от подтипа рака яичников, наметилась тенденция, показывающая что самым неблагоприятным подти-

пом оказался мезенхимальный, где единичные больные переживают 60 мес., а при иммуноподобном типе наоборот, медиана продолжительности жизни составляет около 50 мес [4]. В докладе Winterhoff с соавторами были проанализированы отдаленные результаты больных, вошедших в исследование ICON7, в зависимости от вышеупомянутой молекулярно-генетической классификации Tothill. Предполагалось, что для таких подтипов опухоли, как пролиферативный и мезенхимальный, характерна в большинстве случаев экспрессия генов, отвечающих за ангиогенез, и именно у этих больных будет наблюдаться эффект от добавления бевацизумаба. Анализ включил 359 образцов опухоли пациенток, принимавших участие в исследовании ICON7 в Германии [5]. Оказалось, что в трети случаев наблюдался иммунореактивный подтип опухоли (N=122), в меньшем числе дифференцированный (N=73), а уже далее мезенхимальный (N=68) и пролиферативный подтипы (N=96). Почти половину больных при неблагоприятных мезенхимальном и пролиферативном подтипах составляли пациентки из группы высокого риска: 42,6% и 41,7% соответственно. Тогда как при дифференцированном и иммунном эта популяция больных достигала четверти от общего числа пациенток (24,7% и 26,2%). При анализе медианы ВДП для всей популяции больных получены статистически значимые различия в пользу терапии с бевацизумабом (14,6 и 21,1 мес, p=0,004), а данные по продолжительности жизни не являлись статистически значимыми. В группе высокого риска результаты в целом соответствовали результатам исследования ICON7, выявив статистически значимое увеличение медианы ВДП и ПЖ у этой категории больных. Анализ молекулярных подтипов продемонстрировал увеличение медианы ВДП и ПЖ при добавлении бевацизумаба у больных с мезенхимальным, дифференцированным и иммунореактивным подтипами, однако эти данные статистически не значимы. При выделении подгруппы с серозным раком яичников и высокой степенью злокачественности (N=212), поскольку молекулярно-генетическая классификация была определена именно для этой категории больных, отмечается статистически значимое преимущество от добавления бевацизумаба к первой линии химиотерапии, отразившееся в увеличении и медианы ВДП, и медианы ПЖ. При этом у больных в группе пролиферативного подтипа с высокой степенью злокачественности отмечается статистически значимое увеличение ВДП (24,6 и 11,8 мес., p=0,032). При мезенхимальном подтипе с высокой степенью злокачественности отмечается тенденция к преимуществу от добавления бевацизумаба (медиана ВДП: 19 и 11,8 мес., p=0,096) и отмечено статистически значимое увеличение ПЖ. (см табл. 1.) Из выше упомянутой запутывающей информации авторы делают

Таблица 1. Отдаленные результаты лечения в исследовании ICON7 в различных подгруппах

Подгруппы больных	Медиана ВДП, мес. Δ	ПЖ, HR
Все, N=359	6,5; p=0,004	0,68 (0,45-1,03); p=0,067
Группа высокого риска, N=119	6,7; p=0,006	0,52 (0,29-0,94); p=0,031
Пролиферативный подтип (HGS*), N=63	12,8; p=0,032	0,51 (0,2-1,26); p=0,136
Пролиферативный подтип, N=96	10,1; p=0,015	0,52 (0,25-1,08); p=0,074
Мезенхимальный подтип (HGS), N=43	7,2; p=0,096	0,27 (0,08-0,96); p=0,030
Мезенхимальный подтип, N=68	8,2; p=0,405	0,56 (0,23-1,34); p=0,187
Дифференцированный подтип, N=73	3,7; p=0,610	1,41 (0,53-3,71); p=0,486
Иммунореактивный подтип, N=122	3,8; p=0,080	0,76 (0,33-1,76); p=0,518

* HGS – серозная аденокарцинома высокой степени злокачественности, ВДП – время до прогрессирования, ПЖ – продолжительность жизни

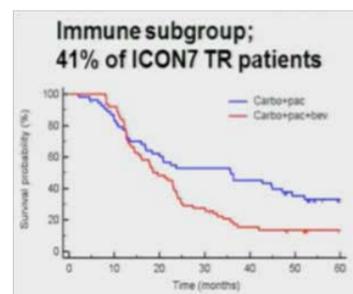
вывод, что назначение бевацизумаба к платиносодержащей химиотерапии может быть привязано к молекулярно-генетическому подтипу рака яичников, что поможет в будущем персонализировать лечение. На примере этого анализа перспективными вариантами для добавления бевацизумаба являются пролиферативный и мезенхимальный подтипы с высокой степенью злокачественности.

С другой стороны, днем ранее на ASCO 2013 исследователи из Эдинбурга докладывают результаты анализа своих образцов опухоли рака яичников (N=265), которые в последующем были разделены на 3 молекулярных подтипа: ангиогенный, иммунный и ангиоиммунный [6]. В дальнейшем были выделены гены, экспрессия которых отличают иммунный подтип от двух оставшихся. Данный подход был перенесен на образцы опухоли (N=284) больных, принимавших участие в исследовании ICON7. Авторами также продемонстрировано, что течение болезни у пациенток с иммунным подтипом является прогностически благоприятным, в отличии от проанги-

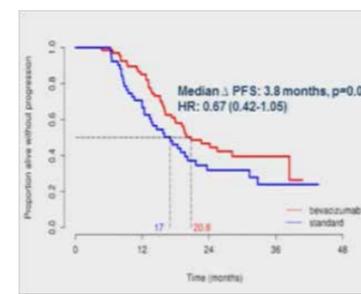
бевацизумаба к химиотерапии составляет 17,4 мес, а без – 12,3 мес, хотя данные статистически не значимы. Анализ продолжительности жизни имеет аналогичную тенденцию, больные с иммунным подтипом, получавшие в первой линии химиотерапию с бевацизумабом, жили менее продолжительно, чем больные, получавшие только химиотерапию (p=0,022), для проангиогенной группы различий не было получено.

Результаты этих двух исследований являются первыми шагами по персонализации лечения в онкогинекологии, использующими молекулярно-генетическую классификацию. Забавно, что на одной популяции больных были получены разнонаправленные результаты: больные с иммунным подтипом в первом исследовании имеют тенденцию к получению преимущества от добавления бевацизумаба, тогда как во втором – четко прослеживается тенденция к обратному (см рис.1).

Такие разносторонние результаты на одной популяции больных могут быть следствием их малого числа в предложенных авторами выбор-



Gourley C. et al.



Winterhoff B. et al.

Рис. 1. Медиана ВДП в исследовании ICON7 у больных с иммунным подтипом в зависимости от назначения бевацизумаба.

огенных подтипов. При анализе медианы ВДП было показано, что больные с иммунным подтипом проигрывают при назначении бевацизумаба (35,8 и 18,5 мес.), данные статистически достоверны. А при ангиогенном подтипе наоборот, медиана ВДП при добавлении

каж. Поэтому на мой взгляд, одним из способов получить однозначный результат может послужить объединение баз для создания единой общей базы образцов опухоли больных раком яичников с целью совместного анализа и получения репрезентативных данных.

Если говорить о других препаратах направленного действия, то в этом году на различных конгрессах были представлены данные по изучению ингибиторов тирозинкиназ и ангиопоэтинов. В таблице 2 представлены результаты исследований с использованием таргетных агентов при распространенном раке яичников, которые были представлены за последние несколько лет.

межоточный анализ, проведенный в августе 2013 года не продемонстрировал выигрыша в продолжительности жизни больных, получавших поддерживающее лечение пазопанибом (HR составил – 1,076; p=0,485). Не смотря на статистически значимое увеличение медианы ВДП, было принято решение об отзыве заявления о регистрации в Европейское Медицинское Агент-

ности от BRCA-статуса больных, поскольку ранее было продемонстрировано, что при дефекте гомологичной рекомбинации, обусловленной мутацией BRCA1/2, отмечалась большая эффективность PARP-ингибиторов, чем у больных без мутации [15]. Связано это с блокадой второго важнейшего пути репарации – базовой эксцизионной репарации (BER). В

показанием, что на порядок снижает общую стоимость лечения в сравнении с терапией другими таргетными агентами [16]. По крайней мере ожидание американского научного сообщества велико, поскольку на ASCO 2014 PARP ингибиторы в лице олапариба прямо или косвенно упоминались практически на каждой сессии. Единственной интригой на ASCO 2014 оказался доклад LBA по совместному изучению двух вышеуказанных препаратов: олапарибу и цедиранибу в рамках II фазы исследования [17]. Ранее в исследовании I фазы была продемонстрирована активность данной комбинации у больных с рецидивами рака яичников и тройным негативным фенотипом рака молочной железы. В устном докладе представлено, что в исследование включено 90 больных с платиночувствительным рецидивом рака яичников, с гистологически подтвержденным серозным или эндометриоидным типом высокой степени злокачественности. Пациентки не должны были получать PARP-ингибиторы ранее, а также антиангиогенные препараты при развитии рецидива заболевания. Число предшествующих линий химиотерапии не было ограничено. Стратификация подгрупп включает в себя BRCA статус, вид ранее проведенной антиангиогенной терапии. После рандомизации пациентки получали либо олапариб 800 мг в сутки, либо олапариб 400 мг в сутки и цедираниб 30 мг ежедневно до прогрессирования. Из особенностей характеристики больных стоит отметить высокое число пациенток с мутацией BRCA (52%), учитывая тот факт что наличие мутации не являлось обязательным. По данным литературы в общей популяции мутация BRCA встречается в 6-25% случаев [18]. Большинство больных не получало антиангиогенных препаратов до включения в исследование (87%). Стоит также отметить несбалансированность в подгруппах в зависимости от числа ранее проведенных линий химиотерапии. Например в подгруппе больных, получавших

комбинацию, больше половины пациенток получили только одну линию химиотерапии (59%), а при рецидивах после второй и третьей линий – 41%. Тогда как в группе монотерапии олапарибом одну линию химиотерапии получила только треть больных (37%), а две-три линии – 63%. Этот факт свидетельствует о более длительном безрецидивном интервале после 2-й линии химиотерапии по сравнению с этим интервалом после второй и третьей линий. Такое различие скорее всего скажется в будущем на продолжительности жизни больных, поскольку анализ отдаленных результатов проводится от рандомизации в исследование, что может привести к длительной выживаемости в той группе больных, где большинство пациенток включались в исследование при наступлении первого рецидива. Более того, медиана маркера СА 125 перед началом лечения в группе монотерапии олапарибом оказалась выше: 115 и 68 Ед/мл. Это косвенно свидетельствует о большем распространении опухолевого процесса в группе монотерапии. Поэтому не стоит забывать, что пациенты, получающие комбинацию из двух таргетных препаратов имеют более благоприятный прогноз по сравнению с пациентами, входящими в группу монотерапии олапарибом. Итак, перейдем к анализу отдаленных результатов: добавление к олапарибу цедираниба у больных с платиночувствительным рецидивом статистически значимо увеличивает медиану ВДП с 9 мес. до 17,7 мес. (p=0,005; HR 0,42). Хочется приобщиться к докладу, который сделал профессор Lederman, который отметил что это единственное исследование на сегодняшний день, где получено такое высокое значение медианы ВДП без использования цитостатической терапии и препаратов платины! Неоднозначен тот факт, что предложенная комбинация имеет преимущество у больных без мутации BRCA: 16,5 и 5,7 мес. (p=0,008). Число больных, вошедших в эту подгруппу слишком

Таблица 2. Исследования III фазы по изучению таргетной терапии при распространенном раке яичников.

	Первая линия				Платино-чувств. рецидив (>6 мес.)			6-12мес.	Платино-резист.
	GOG218 ⁷ Bev	ICON7 ¹ Bev	AGO ⁸ Paz	AGO ⁹ Nint	OCEANS ¹⁰ Bev	ICON6 ¹¹ Ced	PARP ¹² Ola	Trinova ¹³ Tre	AURELIA ¹⁴ Bev
ВДП*	+3,8	+2,4	+5,6	+1,7	+3,7	+2,4	+3,6	+1,8	+3,3
ВДП HR	0,71	0,93	0,76	0,83	0,45	0,57	0,35	0,66	0,48
ПЖ	+3,2	+0,9	---	---	-0,3	+6,0	+2,0	+1,7	+3,3
ПЖ HR	0,88 (NS)	0,99 (NS) (финал)	0,99 (NS)	---	0,96 (NS)	0,70 (S)	0,88 (NS)	0,86 (NS)	0,86 (NS) (финал)

* ВДП – время до прогрессирования, ПЖ – продолжительность жизни, Bev – бевацизумаб, Nint – нинтеданиб, Paz – пазопаниб, Ced – цедираниб, Ola – олапариб, NS – статистически незначимо, S – статистически значимо

На вышеприведенной таблице видно, что вне зависимости от механизма действия препарата направленного действия, увеличение безрецидивного периода оказывается приблизительно одинаковым и не превышает 4 мес. для всех больных, принявших участие в исследованиях. При этом практически во всех случаях не получено статистически достоверных данных о приросте продолжительности жизни больных, получающих поддерживающую терапию третьими агентами. Большинство экспертов ссылаются на перекрестный прием этих препаратов при последующих линиях терапии. Однако такое объяснение не является убедительным для регуляторных органов, например FDA. В тоже же время в исследовании ICON6 отмечается статистически значимое увеличение медианы продолжительности жизни. Это было первое озвученное исследование, где таргетный агент увеличивал медиану продолжительности жизни больных. В данной работе пациентки (N=456) с платиночувствительным рецидивом (>6 мес.) получали во второй линии только платиносодержащую комбинацию, либо химиотерапию и цедираниб в период проведения химиотерапии, либо цедираниб продолжался во время специфического лечения с препаратами платины и после в течение 18 мес. или до прогрессирования. Максимальная выгода в продолжительности жизни была получена от длительного лечения цедиранибом и составила 26,3 и 20,6 мес. соответственно (p=0,004). Напомню, что цедираниб является мультитаргетным ингибитором тирозинкиназы, обладающим большей тропностью к VEGFR-2. В тоже время схожий мультикиназный ингибитор пазопаниб, предварительные результаты по изучению которого были озвучены на ASCO в прошлом году, не показал аналогичных преимуществ в увеличении продолжительности жизни больных. Более того, на сайте компании производителя вывешено объявление от 31 марта 2014 года, в котором сказано, что про-

ство (EMA). Однако дополнительный анализ полученных результатов будет продолжен с научной целью. Также на ASCO в этом году не было слышно дальнейшего анализа по результатам исследования с нинтеданибом, который также является тирозинкиназным ингибитором. Такое различие результатов в трех исследованиях по изучению препаратов из одной группы озадачивает. Одним из объяснений могут служить различия в наборе больных в исследованиях. Скорее всего существует большее разнообразие молекулярно-генетических особенностей, о которых мы не знаем, но в тоже время они подразделяют больных на большее число подгрупп, совершенно разных по течению и ответу на системную и таргетную терапию, что приводит к несбалансированным когортам пациенток в исследованиях. Поэтому с каждой трибуны любого конгресса обсуждается особая значимость и необходимость поиска маркеров предикторов ответа на таргетную терапию, позволивших с большей долей вероятности продлить жизнь больной, а также снизит накаленность обсуждений экономической целесообразности назначения того или иного таргетного агента. В отсутствие вышеупомянутых биологических маркеров проводится попытка выделения клинических и прогностических признаков для индивидуализации лечения. Такой прием продемонстрирован в исследовании ICON7, о чем говорилось выше. Помимо этого существует многообещающий подход, связанный с PARP ингибиторами, например с олапарибом. В прошлом году на ASCO был представлен дополнительный анализ исследования II фазы, где больные платиночувствительным рецидивом рака яичников после эффективной платиносодержащей терапии получали олапариб либо плацебо в качестве поддержки до прогрессирования. Напомню, что был проведен ретроспективный анализ по оценке эффективности терапии олапарибом в зависи-

исследовании Lederman с соавторами было показано, что при наличии герминальной и соматической мутации BRCA в опухоли отмечалось увеличение медианы ВДП с 4,3 до 11,2 мес. у больных, получавших олапариб (p<0,00001, HR 0,18), в то время как у больных без мутации не было получено преимуществ от добавления олапариба. Анализ продолжительности жизни оказался не столь оптимистичным, в группе больных с мутацией BRCA не отмечалось статистически значимого преимущества от терапии олапарибом: 34,9 и 31,9 мес. (p=0,208). Объяснением может служить тот факт, что анализ носил ретроспективный характер и необходимо проспективное исследование на популяции с мутацией BRCA, что сейчас проводится в исследованиях III фазы; либо обусловлено перекрестным назначением олапарибом в 23% случаев больным в группе плацебо; или может оказаться совсем иное объяснение. В любом случае препарат олапариб привлекателен четким

Таблица 3. Отдаленные результаты лечения больных при платиночувствительном рецидиве рака яичников

Исследование	Медиана ВДП, мес.	Первый рецидив (%)	БРИ 6-12 мес. (%)	
OCEANS ¹⁰	C/Gem	8,4	100	42
	C/Gem/Bev	12,4	100	41
CALYPSO ¹⁹	C/Ptx	9,4	83	36
	C/PLD	11,3	83	36
ICON4 ²⁰	C/Ptx	12,0	90	25
OVAR 2.5 ²¹	C/Gem	8,6	100	40
ICON6 ¹¹	XT с платиной	8,7	100	36
	XT с платиной + Ced	11,1	100	30
OVA 30122	PLD	5,5**	100	27
	PLD/Trab	7,4**	100	36
	Ola	9,0	37	57
	Ola + Ced	17,7	59	52

* ВДП – время до прогрессирования, БРИ – безрецидивный интервал, C – карбоплатин, Gem – гемцитабин, Bev – бевацизумаб, Ptx – паклитаксел, PLD – пегилированный липосомальный доксорубицин, Trab – трабектидин, Ced – цедираниб, Ola – олапариб

** данные по ВДП даны для всей популяции больных с платино-резистентными и платино-чувствительными рецидивами.

низкое, чтобы можно было сделать выводы (N=24). А в группе с мутацией BRCA не получено статистически значимых различий: 19,4 мес. в группе, получающих комбинацию и 16,5 мес. – получающих монотерапию (p=0,16) (N=23). Токсичность по мнению авторов была управляема; в основном наблюдались нежелательные явления 3 ст., а именно гипертензия (39%), диарея (46%), тошнота (27%), гипотиреозидизм (14%). В тоже время, если посмотреть официальные подробные критерии включения в исследование, которые опубликованы на сайте Trial.gov становится не очень понятным, что за категория больных попала в анализ. Один из критериев включения гласит, что терапия изучаемыми препаратами может быть начата по крайней мере через 3 нед. после последней дозы химио- или гормонотерапии. Тогда напрашивается вопрос: при таком коротком светлом промежутке рецидив не может позиционироваться как платино-чувствительный, либо больные продолжали получать поддерживающую терапию неплатиновым цитостатиком, что сейчас редко встречается, либо после проведения химиотерапии с включением препаратов платины минимум через 3 недели можно было начать поддерживающую терапию изучаемыми таргетными агентами? При этом еще один из критериев включения гласит, что при проведении химиотерапии с препаратами платины необходимым условием было достижение объективного эффекта. При таком условии высокие значения медианы времени до прогрессирования могут быть объяснены. Помимо этого еще напрашивается этический вопрос, можно ли оставить больных с платино-чувствительным рецидивом, тем более при светлом промежутке более 12 мес (43-47% пациентов) без препаратов платины? Авторы нам демонстрируют, что возможно. Будем с нетерпением ждать подробной публикации исследования. На мой взгляд любопытно будет посмотреть на результаты лечения в подгруппе больных с частично платиночувствительным рецидивом (безрецидивным интервалом 6-12 мес.). В нескольких работах было показано, что увеличение длительности бесплатинового интервала за счет назначения химиотерапии, не содержащей препараты платины, может привести к увеличению продолжительности жизни больных. Приведу в пример исследование OVA-301, где больные получали во второй линии химиотерапии пегилированный липосомальный доксорубин (ПЛД) или ПЛД + трабектидин [22]. Сразу обращаю внимание, что анализ носил ретроспективный характер. В подгруппе с безрецидивным интервалом 6-12 мес. отсрочка начала платиновой комбинации на 2 мес. за счет назначения бесплатинового режима позволила увеличить медиану ПЖ на 3,5 мес: с 9,8 мес. до 13,3 мес. (p=0,03). Тогда как при отсрочке лечения препаратами платины на 4 мес. увеличение медианы ПЖ составило 8,7 мес.: с 9,9 мес. до 18,6 мес. (p=0,0169). Считается, что используя такую тактику может быть

достигнута большая чувствительность к препаратам платины в последующей линии химиотерапии. Поэтому комбинация с включением олапариба и цидираниба может занять свою нишу с целью увеличения бесплатинового интервала. Однако в России, как и во всем мире, назначение такой комбинации может носить трудности экономического характера, поскольку стоимость лечения при использовании двух таргетных агентов возрастает с геометрической прогрессией. С нетерпением ожидалось результаты исследования по изучению светлоклеточного рака яичников, на которое возлагали надежды многие химиотерапевты. Как известно, светлоклеточный рак яичников встречается довольно редко (6%) у европейской расы, а у японской популяции в 4 раза чаще и составляет 20% от всех гистологических типов рака яичников и характеризуется частым выявлением на ранних стадиях и низкой чувствительностью к известным цитостатикам [23]. На ASCO в этом году был представлен постер по чувствительности к различным цитостатическим агентам при рецидивах светлоклеточного рака, где было показано, что монотерапия неплатиновыми агентами и комбинациями с включением платины имеют приблизительно одинаковую частоту объективного ответа (4-18%) [24]. Результаты исследования японских авторов ожидалось, поскольку предполагалось, что данная работа может повлиять на стандарты лечения этого гистологического подтипа. В исследовании III фазы JGOG 3017 было включено 326 пациенток со светлоклеточной аденокарциномой яичников I-IV стадий [25]. После хирургического этапа больные рандомизировались на две группы: в одном случае пациенты получали стандартное лечение – 6 курсов паклитаксел 175 мг/м² и карбоплатин AUC6 каждые 3 недели, в другом – цисплатин 60 мг/м² 1-й день и иринотекан 60 мг/м² 1, 8, 15 дни каждые 4 недели. Первая стадия заболевания встречалась в 66,4% случаев, и соответственно, число оптимальных циторедуктивных операций было высоким и составило 87,9%. Оказалось, что 2-х летняя безрецидивная выживаемость в обеих группах была равнозначной и равнялась 73% в группе стандартного лечения и 77,6% в исследуемой группе (p=0,303). Та же тенденция наблюдалась при сравнении 2-летней общей выживаемости больных: 85,5% в группе стандартного лечения и 87,4% в группе цисплатина и иринотекана (p=0,4). При анализе 2-х летней безрецидивной выживаемости в зависимости от стадии заболевания оказалось, что при I стадии цифры имеют одинаковые значения: 88,9% и 89,1% (p=0,89), а при II-IV стадиях отмечена тенденция к преимуществу стандартного лечения (52,5%) по сравнению с экспериментальным режимом (42,6%) (p=0,199). Авторы делают выводы, что режим паклитаксел и карбоплатин все же остается неизменным стандартом для этого гистологического подтипа, но комбинация цисплатин и иринотекан, учитывая разный профиль токсич-

ности, может быть альтернативной комбинацией. От себя хочу добавить, что вероятнее всего платиновые агенты вносят существенный вклад в I линию лечения рака яичников, а не его компаньон, каким бы он ни был. В заключение, если обсуждать глобально наметившуюся тенденцию в лечении рака яичников, то это попытка эмпирического исследования различных таргетных агентов, эффективных при других видах опухолей, в надежде на попадание и улучшение отдаленных результатов лечения при отсутствии маркеров предикторов ответа на добавление дорогостоящих лекарственных препаратов. Однако, крупных достижений практически нигде не было получено, что в какой-то степени заставляет нас задуматься о направлении научной мысли. Попытки изучения молекулярно-генетической структуры рака яичников показали, что почти в 100% случаев среди серозных опухолей с высокой степенью злокачественности встречаются мутации p53 и по разным данным в 15%-50% мутации BRCA1/2 (герминальные и соматические). Но важно отметить, что другие типы мутаций встречаются крайне редко, например те, которые характерны для других видов злокачественных опухолей. Для примера, по данным The Cancer Genome Atlas (TCGA), известные нам активирующие мутации наблюдаются в низком проценте случаев: ERBB2 (4%), EGFR (4%), c-met (4%), PIK3CA (2 случая), KRAS (2 случая), BRAF (1 случай) и т.д. [26]. Это наводит на мысль, что таргетная терапия и персонализация лечения в том виде как мы ее сейчас понимаем является сложной задачей для такого вида опухоли, как рак яичников. Поскольку низкое число мутаций и геномная нестабильность, широко представленная при серозном раке яичников, будут определять неудачи при использовании таргетной терапии в том виде, в котором мы привыкли ее видеть. В тоже время низкокодифференцированный рак яичников характеризуется большим числом геномных нарушений, а именно делеций и амплификаций ДНК. Причем многие альтерации содержат в себе сотни генов. Следовательно, подход к таргетной терапии рака яичников должен быть особенным и отличным от других видов опухолей. Важно понять биологическую роль этих выявленных характерных нарушений для поиска терапии направленного действия. Необходимы работы по выделению и изучению драйверных генов, а также их места и роли в важнейших сигнальных путях. Такой новый подход с идентификацией наиболее значимых драйверных генов для характерных молекулярно-генетических нарушений может привести к более эффективной терапии направленного действия у больных раком яичников.

Литература:

1. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365: 2484–2496.
2. Oza AM, Perren TJ, Swart AM et al.

ICON7: Final overall survival results in the GCIg phase III randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian cancer. *Eur. Journal of Cancer.* 2013; 49 (Suppl 3) LBA6.
3. Tothill RW, Tinker AV, George J et al. Novel molecular subtypes of serous and endometrioid ovarian cancer linked to clinical outcome. *Clin Cancer Res* 2008;14:5198-5208.
4. Konecny GE, Wang C, Winterhoff B et al. Prognostic relevance of gene signatures in high-grade serous ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2013; 31:(suppl; abstr 5510).
5. Winterhoff B. et al. Bevacizumab and improvement of progression-free survival (PFS) for patients with the mesenchymal molecular subtype of ovarian cancer. *JCO* 2014; 32, Issue 15S: Abstr. 5509.
6. Gourley C. et al. Molecular subgroup of high-grade serous ovarian cancer (HGSOC) as a predictor of outcome following bevacizumab. *JCO* 2014; 32, Issue 15S: Abstr. 5502.
7. Burger RA, Brady MF, Bookman MA et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2473-83.
8. Du Bois A, Floquet A, Kim AW et al. Randomized, double-blind, phase III trial of pazopanib vs placebo in women who have not progressed after first line chemotherapy for advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: results of an international intergroup trial (AGO-OVAR16). *J Clin Oncol* 2013; 31:(suppl; abstr LBA 5503).
9. Du Bois A. et al. AGO-OVAR 12: a randomized placebo-controlled gcig/engot- intergroup phase III trial of standard frontline chemotherapy +/- nintedanib for advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23 (Suppl. 8), Abstract.
10. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA et al. OCEANS: A randomized double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patient with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *JCO* 2012; 30: 1-7.
11. Lederman J., Perren T., Raja F. et al. Randomized double-blind phase III trial of Cediranib (AZD2171) in relapsed platinum sensitive ovarian cancer result of the ICON6 trial. *Eur J Cancer* 2013; 49 (Suppl. 3): LBA10.
12. Lederman JA, Harter P, Gourley C et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation. *J Clin Oncol* 2013; 31:(suppl; abstr 5505).
13. Monk BJ, Vergote I, Raspagliesi F et al. A phase III, randomized, double-blind trial of weekly paclitaxel plus the angiopoietin 1 and 2 inhibitor, trebananib, or placebo in women with recurrent ovarian cancer: TRINOVA-1. *Eur J Cancer* 2013; 49 (Suppl. 3): LBA41.
14. Pujade-Lauraine E, Hilpert F,

Weber B et al. Bevacizumab combined with chemotherapy platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *JCO* 2014 32(13): 1302-1308.
15. Press JZ, De Luca A, Boyd N et al. Ovarian carcinomas with genetic and epigenetic BRCA 1 loss have distinct molecular abnormalities. *BMC Cancer* 2008; 8:17.
16. Havrilesky LJ, Fountain C. Can we maximize both value and quality in gynecologic cancer care? A work in progress. *ASCO* 2014; Educational book: e268-275.
17. Lui J. et al. a randomized phase 2 trial comparing efficacy of the combination of the PARP inhibitor olaparib and the antiangiogenic cediranib against olaparib alone in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. *JCO* 2014; 32, Issue 15S: LBA 5500.
18. George S., Shaw P. BRCA and early events in the development of serous ovarian cancer. *Frontiers in oncology* 2014; 4(5): 1-8.
19. Wagner U, Marth C, Largillier R et al. Final overall survival results of phase III GCIg CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer.* 2012; 107(4):588-91.
20. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet.* 2003 Jun 21;361(9375):2099-106.
21. Pfisterer J, Plante M, Vergote I. et al. Gemcitabine Plus Carboplatin Compared With Carboplatin in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: An Intergroup Trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *JCO* 2006; 24 (29): 4699-4707.
22. Kaye SB., Colombo N., Monk BJ et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer delays third-line chemotherapy and prolongs the platinum-free interval. *Annals of Oncology* 22: 49–58, 2011.
23. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. *Annals of Oncology* 2012; 23 (Supplement 10): x111–x117.
24. Peng Tan DS et al. Analysis of outcomes in patients with recurrent ovarian cancer cell carcinoma: time to rethink our approach to treatment. *JCO* 2014; 32, Issue 15S: Abstract 5548.
25. Okamoto A. Randomized phase III trial of paclitaxel/carboplatin (PC) versus cisplatin/ irinotecan (CPT-P) as first-line chemotherapy in patients with clear cell carcinoma (CCC) of the ovary: A Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG)/GCIg study. *JCO* 2014; 32, Issue 15S: Abstract 5507.
26. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature.* 2011; 474: 609-615.

Газета Общества онкологов-химиотерапевтов	Издается 1 раз в месяц. Выпуск 5.2014 – тираж 2000 экз. Заказ 150.
Адрес редакции: 123317 Москва, Пресненская набережная, дом 12 Москва-Сити, башня «Федерация», 27 этаж, офис 13 email: subscribe@rosoncweb.ru	Распространяется бесплатно.
	При перепечатке материалов необходимо получить разрешение редакции.