ФОКУС НА РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
С. 3-5

ФОКУС НА РАК ЛЕГКОГО
С. 6-14

СОБЫТИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ КОНЦА 2013
С. 15

ПРОГРАММА RUSSCO В 2014 ГОДУ
С. 16

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ RUSSCO КАЗАНЬ, 14.02.2014

RUSSCO
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ
Официальная газета общества | Выпуск 1 • 2014

2014 ГОД ОТКРЫВАЕТ БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO «РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ»

В 2014 году Общество онкологов-химиотерапевтов расширяет свою образовательную деятельность. Первым и одним из главных мероприятий становится Большая конференция «Рак молочной железы», которая проводится RUSSCO при содействии Ассоциации онкологов России и РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 22-24 января 2014 г. Как уже отмечалось, в работе конференции принимают участие 700 онкологов и 60 лекторов из различных стран.

Почему Общество делает эту конференцию приоритетной?

С одной стороны, сегодня достигнуты несомненные успехи во всех направлениях лечения рака молочной железы, о которых хочется рассказать.

С другой стороны, проблема остается актуальной и требует обсуждения в профессиональном сообществе.

Так, по данным А.Д. Каприна и соавторов («Заболеваемость и смертность в России в 2012 году»), рак молочной железы (20,7%) остается ведущей онкологической патологией у женского населения. Абсолютное число заболевших женщин в 2012 году составило 59.037, что выше по сравнению с 2002 годом (45.857 человек). Среднегодовой темп прироста абсолютного числа заболевших составил 2,51%, прирост за 10 лет - 29,06%. Стандартизованный показатель прироста заболеваемости за десятилетие также приближается к 20% (19,94%) и является статистически значимым. Женщины заболевают в достаточно активном возрасте. Отрицательная динамика касается и кумулятивного риска развития рака молочной железы, который вырос с 4,27% до 5,93% с 2002 по 2012 годы. Под кумулятивным риском понимается риск развития злокачественного заболевания, которому подверглось бы лицо в течение жизни до 75 лет при условии отсутствия всех причин смерти.

Какая же ситуация со смертностью от этой опухоли в 2012 году? К сожалению, рак молочной железы входит в пятерку «лидеров», занимая третье место с объемом 8,1% (первое место - 17,3% - опухоли трахеи, бронхов, легкого; второе место - рак желудка - 11,1%), и первое место среди всех опухолей - у женщин (17,1%). У женщин работоспособного возраста 30-39, 40-49, 50-59 лет злокачественные опухоли молочной железы являются основной причиной смерти, занимая второе и первые места среди всех злокачественных новообразований (16,8%, 23,7%, 23,5% соответственно). Не лучше ситуация и в других возрастных группах (60-69 и 70 лет и старше), в которых опухоль держит первое место (19,1% и 13,4%). Таким образом, можно с уверенностью сказать, что среди всех злокачественных опухолей рак молочной железы у женщин - лидер по показателям смертности. Абсолютные показатели смертности высоки в течение 10 лет и составили 21.873 погибших в 2002 году и 22.936 - в 2012 году с приростом 4,89% по абсолютному числу пациентов и достоверным уменьшением -6,43% по стандартизованному показателю.

Основываясь на этих данных, необходимо активнее внедрять в практику новые методы диагностики, скрининга, хирургического лечения, лекарственной и лучевой терапии, которые, несомненно, повлияют на общую ситуацию. Важно правильно использовать ресурс, найти нужное место каждому из методов.

Поэтому одной из задач Большой конференции RUSSCO «Рак молочной железы» является обсуждение Национальных рекомендаций по лечению опухоли. 24 января ведущие специалисты обсудят с аудиторией проект рекомендаций. Все участники смогут высказать свое мнение по каждому пункту путем голосования и принять участие в обсуждении.

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В ЕВРОПЕ В ПЕРИОД 1999-2007 Г. (РЕЗУЛЬТАТЫ ПОПУЛЯЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ EUROCARE-5).

Показатели продолжительности жизни онкологических больных являются ключевым критерием эффективности системы здравоохранения. EUROCARE — крупнейшее кооперированное популяционное исследование продолжительности жизни онкологических пациентов в Европе, включившее 107 регистров 29 европейских стран, содержащих сведения о 10 000 000 пациентов, 46 типах злокачественных новообразований, прослеженных в период 1999-2007 годы.

Основной результат - 5-летняя относительная выживаемость улучшается со временем среди всех европейских стран. Самые лучшие показатели достигнуты для рака предстательной железы (повышение с 73,4% в период 1999-2001 г. до 81,7%), неходжкинской лимфомы (53,8% и 60,4%) и рака прямой кишки (52,1% и 57,6%) в период 2005-2007 г. Отмечено, что продолжительность жизни снижается с возрастом, хотя эта зависимость может отличаться по регионам и типам опухоли.

Выживаемость в Восточной Европе была ниже среднеевропейской, а самые лучшие показатели достигнуты в Северной, Центральной и Южной Европе. Показатели выживаемости в Великобритании и Ирландии заняли промежуточную позицию для рака прямой кишки, рака молочной железы, рака предстательной железы, меланомы кожи и неходжкинской лимфомы, но оказались низкими для рака почки, рака желудка, рака толстой кишки, рака яичников и рака легкого. Для рака легкого выживаемость в Великобритании и Ирландии оказалась особенно низкой за все периоды в сравнении с другими странами.

Ученые считают, что основными факторами, повлиявшими на выживаемость и обусловившими различия между странами, являются уровень диагностики, наличие программ скрининга, а также биология опухоли. Социоэкономические отличия, отличия в системе здравоохранения также могут играть определенную роль. Будущие исследования должны внести ясность в полученные результаты.

Источник: Roberta De Angelis et al. The Lancet Oncology, Volume 15, Issue 1, Pages 23 - 34, January 2014



АДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: НОВЫЕ ИДЕИ, СТАРЫЕ ПОДХОДЫ



В.Ф. Семиглазов
Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Существует и набирает силу диаметрально противоположный взгляд на целесообразность применения адъювантной химиотерапии в некоторых группах больных раком молочной железы (РМЖ). Эта дискуссия, касающаяся в основном гормонозависимых (люминальных А и В) подтипов РМЖ с позитивными (любого уровня) рецепторами стероидных гормонов (ER+ и/или PR+), выплеснулась на страницы журнала клинической онкологии (J. Clin. Oncol, 2012, vol. 30). Две короткие статьи, опубликованные в этом журнале в 2012 г. (1,2) в сущности отражают взгляд ведущей группы экспертов конференции St. Gallen и аналитиков, ориентирующихся на мета-анализ и периодическую публикацию Оксфордского обзора мета-анализа группы экспертов EBCTCG (3,4).

Оксфордский международный обзор испытаний при раннем РМЖ, проводимый группой EBCTCG определенно продемонстрировал, что химиотерапия способна сократить частоту рецидива заболевания на 30 % и снизить смертность от РМЖ на 20% безотносительно возраста пациента, диаметра опухоли (pT1 или pT2-3), состояния регионарных лимфоузлов (pN0 или pN+), степени гистологической злокачественности (G) и статуса рецепторов стероидных гормонов (ER/PR+ или ER-/PR-).

Интерпретация выигрыша 10-летней выживаемости из-за сокращения смертности от РМЖ на одну треть зависит от абсолютного риска смертности без адъювантной химиотерапии. Например, для ER+ заболевания – это риск, оставшийся после эндокринотерапии. Низкий абсолютный риск означает низкую абсолютную пользу адъювантной химиотерапии.

Важно отметить, что еще 10-15 лет назад из Оксфордского мета-анализа следовало, что химиотерапия (CMF) в основном эффективна у женщин моложе

50 лет (возможно благодаря подавлению функции яичников) и почти неэффективна в постменопаузе при ER+ опухолях (5). Последний мета-анализ EBCTCG (2012) опровергает этот вывод: «адъювантная химиотерапия эффективна во всех подгруппах».

Многие члены Панели экспертов St. Gallen 2011 и 2013 не согласны с трактовкой Оксфордской группы эффективности адъювантной химиотерапии (6,7). Основываясь на представлениях о биологических подтипах РМЖ, отличающихся по прогнозу и ответу на системное лечение, более 90% экспертов St. Gallen-2011 полагают, что цитотоксическая химиотерапия не эффективна и не показана при люминальном А подтипе, за исключением случаев «с массивным поражением лимфатических узлов». При голосовании на конференции St. Gallen-2013 показания к дополнительной химиотерапии при люминальном А раке сформулированы точнее. Относительные показания для дополнительной химиотерапии (до эндокринотерапии) при люминальном А РМЖ изложены так: (1) высокая 21-генная шкала риска (RS>25); (2) высокий риск по 70-генной сигнатуре (если эти две методики доступны); (3) 3-я степень гистологической злокачественности (G3); (4) метастазы в 4 и > лимфоузлах (метастазы в 1-3 лимфоузлах по мнению некоторых членов панели). Панель разделилась поровну по вопросу, является ли молодой возраст сам по себе (per se) показанием для дополнительной химиотерапии.

Большинство членов Панели убеждены, что люминальный А рак «менее чувствителен к химиотерапии», но это лечение должно быть добавлено к эндокринотерапии «основываясь на большом объеме опухоли, оценке риска рецидива и предпочтений пациента». Панель не избрала специфический режим химиотерапии для этих пациентов, но поддержала взгляд, что любой из стандартных режимов, включая режимы первого-второго поколения (CMF, AC, TC) приемлемы для назначения.

Панель считает показанной проведение химиотерапии у больных с люминальным В (HER2-негативным) подтипом опухоли. Большинство Панели считает, что режимы химиотерапии должны включать антрациклины и (чуть больше половины) поддерживает включение таксанов, по крайней мере, шесть циклов. Панель не поддерживает режимы большой плотности (dose dense) для этой группы пациентов.

В противовес мнению о том, что все гормон-рецептор позитивные опухоли (ER+/PR+) резистентны к химиотерапии, появилась и стремительно обосновывается концепция высокого и низкого риска ER+ рака молочной железы. Эта гипотеза первоначально исследовалась в основном с помощью геномного профилирования и выделения различных генных «сигнатур». Так 21-генная шкала риска (RS), основанная на экспрессии 16 генов, имеющих отношение к раку, и пяти референсных генов, примененная в валидационном исследовании проспективного испытания NSABP-B-14, ретроспективно разделила больных ER+ опухолями в группы низкого, промежуточного и высокого риска рецидива.

В группе высокого рецидива (RS>30) показатели 10-летней безрецидивной выживаемости оказались значительно ниже, чем в группе низкого риска (RS<18) [69.5% против 93.2%, соответственно p<0,001] (8,9,10). Шкала риска (RS), обозначаемая сейчас как Oncotype DX, была также апробирована (как валидационное исследования) в качестве предсказания риска у больных с ER+ pNO, получивших адъювантную химиотерапию по схеме CMF и больных с pN+, получивших химиотерапию по схеме CAF, а так же у постменопаузальных женщин с ER+ опухоль pNO или pN+, получавших тамоксифен или ингибиторы ароматазы (10,11,12).

Другие генные сигнатуры, такие как 70-генная сигнатура (маркетинговое обозначение MammaPrint), PAM50 – классификатор биологических подтипов, индекс степени генной экспрессии (Gene Expression Grade Index [GGI), также ретроспективно оценены в качестве прогностических маркеров при раннем РМЖ, хотя только 21 генная шкала риска (RS-21) исследована на рандомизированных данных для своей валидизации (13,14,15,16,17,18). Оценка MammaPrint ® у больных РМЖ с 4-9 метастатическими лимфоузлами показала, что 70 – генная сигнатура имеет лишь дополнительное прогностическое значение (19). В подгруппе люминальных А опухолей MammaPrint ® оказался независимым прогностическим маркером у больных РМЖ с наличием 4-9 позитивных лимфоузлов и рекомендован с целью отбора больных, нуждающихся в более агрессивных терапевтических подходах (19). В исследовании Trans ATAC риск отдалённых метастазов увеличивался линейно с увеличением значений 21-генной шкалы риска (RS). Для любого значения RS риск отдалённого метастазирования был выше для pN+, чем для pN0, и для больных с более чем 4 метастатическими лимфоузлами в сравнении с 1-3 метастатическими лимфоузлами (12).

Благодаря геномике оказалось возможным идентифицировать больных РМЖ, имеющих люминально-А-подобные опухоли, где «пропорциональная» польза от адъювантной химиотерапии минимальна независимо от стадии. Поэтому многие исследователи (15) рекомендуют избегать назначение адъювантной химиотерапии у больных люминальным А раком с негативными лимфоузлами (pN0). У больных с поражением лимфоузлов (pN+), хотя пропорциональная польза невысока, а абсолютная польза вообще не ясна,всё же рекомендуется обсуждение с пациентом вопроса о назначении химиотерапии дополнительно к эндокринотерапии.

Использование молекулярных классификаторов в рутинной клинической практике может быть ограничено из-за их высокой стоимости и сложности. Альтернативно, люминальный А и люминальный В РМЖ могут быть определены иммуногистохимически по уровням экспрессии рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PgR), HER2 и Ki–67. Предложены разнообразные критерии, хотя всё ещё нет согласия о наилучшем методе оценки (6,16,17,18).

Молекулярные детерминанты поздних рецидивов все ещё остаются в фазе исследований. В будущем, если станет возможным точно идентифицировать пациентов с более высоким риском позднего рецидива, можно ожидать, что именно эти пациенты выиграют от продлённой (расширенной) эндокринотерапии в большей степени, чем от дополнения к стандартной гормонотерапии адъювантной химиотерапии.

В оригинальных исследованиях генной экспрессии кластерный анализ продемонстрировал, что РМЖ может быть отнесен в различные биологические подтипы: люминальный А и В, HER2 –позитивный и базально-подобный (20). Классификация индивидуальных опухолей в одну из групп определяется экспрессией генов, относящихся к ER, HER2 и пролиферации. Это разделение на подтипы РМЖ позволяет характеризовать спектр опухолей от высоко эндокринозависимых и относительно резистентных к химиотерапии (люминальный А) до эндокринонезависимых и высоко чувствительных к химиотерапии (базально-подобный рак). Во многих отношениях определение подтипа свидетельствует о биологическом статусе опухоли в большей мере, чем разделение по системе TNM. Хотя существует значительное совпадение при различных оценках подтипов РМЖ, каждый из них отличается от других в отношении индивидуальных опухолевых характеристик и предсказании исхода заболевания (21-29.) В настоящее время 21-генная шкала риска (RS) наиболее полно изучена для специфических показаний предсказания чувствительности или резистентности к адъювантной химиотерапии (10,11,30). Некоторые эксперты (1) полагают, что имеющиеся данные вполне достаточны, чтобы поддержать гипотезу о резистентности к химиотерапии люминального А рака, если даже имеются анатомические отягощающие прогностические особенности, такие как позитивные (метастатические) лимфоузлы и большой размер опухоли. Это означало бы, что следует прекратить назначение химиотерапии больным с метастазами в лимфаузлы, если они имеют низкий риск рецидива (RS<18) или люминальный А рак, основываясь, таким образом, больше на предиктивных чем прогностических критериях (31).

За последние 20 лет отмечено постепенное снижение смертности от РМЖ, связываемое в значительной мере с широким применением стратегии адъювантной химиотерапии, особенно у пациентов с высоким риском рецидива. Как полагает Hayes (2) в этих усилиях персонифицировать лечение РМЖ следует осторожно, чтобы не ослабить эти впечатляющие результаты.

Не вызывает сомнения, что подавляющее большинство больных

Продолжение на стр. 4

Применение бисфосфонатов в адъювантном режиме у больных ранним раком молочной железы в постменопаузе

Результаты крупнейшего мета-анализа, проведенного группой EBCTCG, были представлены на симпозиуме «Рак молочной железы» в Сан-Антонио, 10-14 декабря 2013.

В мета-анализ были включены 22.982 больных РМЖ, получавших бисфосфонаты в адъювантном режиме в рамках 36 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. 11.306 женщин были с ранним раком молочной железы (РМЖ) в постменопаузе.

При применении бисфосфонатов в адъювантном режиме по сравнению с плацебо риск рецидива РМЖ в кости у больных в постменопаузе снижался на 34% (P<0,00001), а риск смерти от РМЖ - на 17% (P = 0,004). Кроме того, риск смерти от любой причины снижался до 3,4% (P = 0,007). В общей группе всех больных с ранним РМЖ статистически значимых отличий выявлено не было. Таким образом, авторы делают вывод, что применение бисфосфонатов в адъювантном режиме улучшает общую выживаемость и снижает риск рецидива болезни в кости у больных ранним РМЖ в постменопаузе.

Источник: R. Coleman et al. 2013 San Antonio Breast Cancer Symposium, Abstract S4-07

Начало на стр. 3

РМЖ, получающих адъювантную химиотерапию, или не нуждаются в ней или не отвечают на неё. Но многие пациенты, особенно с метастастатическими лимфоузлами, нуждаются в ней и получают пользу. Отказ от адъювантной химиотерапии у таких пациентов произвел бы сильное воздействие на клиническую практику, на необходимы доказательства первого уровня для безопасного изменения стандартов адъювантной химиотерапии.

Все доказательства теории резистентности к химиотерапии люминального А РМЖ базируются на двух ретроспективных незапланированных подгрупповых анализах давно приведенных клинических испытаний (NSABP-20 и SWOG 8814 [10,11]). Наиболее подходящее для этих дебатов является испытание SWOG 8814, включавшее N позитивных пациентов, получавших химиотерапию по схеме CAF (11). Однако это коррелятивное исследование ретроспективного типа с небольшим числом включенных для анализа пациентов и отсутствием таксанов в адъювантной химиотерапии .

Второе ретроспективное исследование Andre (32) не подтвердило гипотезу, что опухоли, отобранные по уровням ER, HER 2 и степени пролиферации, отличаются по чувствительности к химиотерапии, включающей доцетаксел. Точно так же, уже упоминавшийся обзор группы EBCTCG (4), включающий мета-анализ всех ретроспективных рандомизированных испытаний адъювантной химиотерапии, включая дополнение антрациклинов к схеме CMF или дополнение таксанов к антрациклинам, подтвердил относительную пользу химиотерапии независимо от возраста, состояния лимфоузлов, диаметра опухоли, её дифференцировки и ER-статуса. Даже у пациентов с высоким уровнем рецепторов эстрогенов (ER) наблюдался достоверный позитивный эффект, хотя необязательно в такой же степени, как при менее позитивных или негативных ER. К сожалению, сейчас уже недоступны архивные препараты опухолей из старых исследований адъювантной химиотерапии в сравнении с контролем.

Все сказанное свидетельствует о необходимости новых проспективных рандомизированных исследований, в дизайн которых должна включатся информация о различных биомаркерах (33,34,35). Такого рода исследование (испытание Rx PONDER, протокол S 1007) в настоящее время проводится группой SWOG в содружестве с другими североамериканскими и международными группами. Протокол S1007 включает женщин с метастатическими лифоузлами (pN+), ER+ опухолями, у которых 21-генная шкала риска (RS) меньше 25 (т.е. пациенты со средним и низким риском рецидива по Oncotype DX[RS]). Все пациенты получают современную эндокринотерапию и рандомизируются на получение дополнительной химиотерапии против одной эндокринотерапии. Это сложное и дорогостоящее исследование, но оно в конечном итоге должно определенно продемонстрировать, можно ли идентифицировать группу женщин с метастатическими лимфоузлами, не имеющих пользу даже от современной адъювантной химиотерапии. Если это так, мы сможем избежать от назначения избыточного лечения (over-treatment) в этой группе, сосредоточившись на исследовании других молекулярных патогенетических путей для улучшения эффективности эндокринотерапии. До тех пор, после мы не располагаем результатами испытания RxPONDER, многие исследователи (4) настойчиво рекомендуют назначение адъювантной химиотерапии женщинам с метастатическими подмышечными лимфоузлами (p N+) безотносительно биологии опухоли.

В последнее время опубликовано ряд работ, касающихся ДНК-репарационных генов (DNA repair genes) как прогностических и предсказывающих (predictive) факторов при различных молекулярных подтипах РМЖ (36). Известно, что ДНК-репарационные механизмы помогают выжить опухолевым клеткам с поврежденной ДНК, вызванной химиотерапией. По данным Santarpia и соавт. (36) двадцать два сверхэкспрессирующих гена (DNA repair genes) идентифицируются при ER-негативных РМЖ и пять генов при ER+ опухолях. Не было выявлено отличий в их экспрессии в зависимости от HER2-статуса.

При ER+/HER2- (люминальных) опухолях экспрессия девяти генов (BUB1, FANCI, MNAT1, PARP2, PCNA, POLQ, PRA3, TOP2A, UBE2V2) ассоциируется с плохим прогнозом, а экспрессия одного гена (ATM) ассоциируется с хорошим прогнозом. Как уже упоминалось при ER+/HER2 (-) опухолях предложено несколько маркеров пролиферации: Oncotype DX, Mamma Print, MapQuant Dx Genomic Grade и др. Только гены ATM MNAT1 не коррелировали с этими пролиферативными маркерами. Судя по всему экспрессия гена ATM имеет отношение в большей степени к клеточной дифференцировке. И высокая экспрессия гена ATM связана с благоприятным прогнозом. Наоборот, экспрессия генов BUB1 и TOP2A отражает пролиферативную активность клеток и ассоциируется с высокой частотой рецидива люминального (ER+/HER2-) РМЖ (37).

Ген RECQL4 с бимодальным распределением также ассоциируются с клиническим исходом заболевания. Высокая экспрессия RECQL4 свидетельствовала о плохом прогнозе, но высокой частотой полных патоморфологических регрессов опухоли (pCR) после неоадъювантной химиотерапии (таксаны + антрациклины) у больных с ER+/HER2- опухолями. Такая же тенденция наблюдалась при трижды негативных (ER-/PR-/HER2-) опухолях (36).

Следует отметить, что все используемые в настоящее время прогностические факторы для раннего РМЖ основаны на исследовании первичной опухоли. В то время как нарастает осведомленность о прогностической роли “периферических” факторов, таких как маркеры микрометастатического заболевания. Оценка этих “периферических” факторов должна обеспечить всеобъемлющий подход к определению риска рецидива у больных ранним РМЖ.

Обнаружение микрометастазов может оказаться возможным с помощью анализа диссемированных опухолевых клеток (DTC), при оценке костного мозга, циркулирующих опухолевых клеток (CTC), клеток без ДНК (cf – DNA – cell free - DNA), плазменных микро-РНК (plasma micro-RNAs) (38-41).

Большое число исследований показало, что наличие DTC в костном мозге влияет на прогноз и может быть использованию в качестве маркера риска рецидива заболевания. Точно так же оценка циркулирующие опухолевых клеток (CTC) может предсказать низкую выживаемость после неоадъювантной терапии или при хирургическом удалении первичного РМЖ, в то время как высокая концентрация cf-DNA и mic-RNA ассоциируется с рецидивом раннего РМЖ. Эти новые методы могут в перспективе использоваться в предсказании риска рецидива заболевания, улучшая раннее обнаружение рецидива. Все же необходимо дальнейшее подтверждение этих тестов на больших когортах пациентов до рутинного их использования при ранних РМЖ. В будущем эти подходы в комбинации с анализом биологией опухоли и её геномной характеристики обеспечат более точное прогнозирование риска рецидива у конкретного пациента.

Заключение

В прошлом решение в отношении адъювантной химиотерапии при раннем (операбельном) раке молочной железы принималось всецело на основании клинико-патоморфологических признаков. Растущая осведомлённость о биологической гетерогенности опухоли и возможность определения молекулярного подтипа РМЖ позволяет идентифицировать больных, опухоли которых менее чувствительны или резистентны к цитотоксической химиотерапии.

Не вызывает сомнений необходимость проведения адъювантной химиотерапии у больных трижды негативным (ER-, PR-, HER2-) и HER2-позитивным РМЖ.

Наибольшие сложности при планировании адъювантного системного лечения возникают при т.н. гормонозависимых (ER+ и/или PR+) люминальных опухолей, составляющих 60-70% от всей популяции больных РМЖ.

По мнению большинства экспертов St. Gallen – 2013 адъювантная химиотерапия должна быть назначена всем пациентам люминальным В (HER2-негативным) РМЖ из-за «высокой пролиферативной активности этих опухолей».

Панель St. Gallen – 2013 убеждена, что пациенты с люминальным А РМЖ менее чувствительны к химиотерапии, но данный вид лечения может быть добавлен к эндокринотерапии при наличии следующих признаков: большой объём опухоли, высокая 21-генная шкала риска (RS>25), высокий риск по 70-генной сигнатуре Mamma Print, 3-я степень злокачественности (G3), метастазы в 4 и > лимфоузлах (метастазы в 1-3 лимфоузлах по мнению части Панели), молодой (< 35 лет) возраст. Панель экспертов пришла к выводу, что только 21-генная шкала Oncotype DX «может надёжно предсказывать ответ опухоли на химиотерапию», хотя некоторые эксперты также одобрили использование PAM50 или 70-генной сигнатуры для этой цели. Фактически эта рекомендация основывается на результатах ретроспективных исследований мультигенных сигнатур.

Поэтому представляются более важными результаты проспективных исследований, которые определят значение химиотерапии в дополнении к эндокринотерапии у пациентов с люминальным раком молочной железы без поражения лимфоузлов (TAILORx, MINDACT) и с метастазами в лимфоузлах (MINDACT, RxPONDER). А пока можно полностью согласиться с общим заключением Панели экспертов St. Gallen, что при ER+ позитивных HER2-негативных опухолях нет необходимости в использовании методов молекулярной диагностики у больных с «минимальной» опухолью (1 см или менее) при негативных лимфатических узлах (p T1a-bN0), так как проведение химиотерапии в этом случае не планируется. Аналогично, пациенты с опухолью размером больше 5 см (T3), воспалительной формой рака молочной железы, с наличием метастатических (>3) лимфатических узлов, или с низким уровнем экспрессии ER (например, 5%) также не нуждаются в проведении сложной и дорогостоящей молекулярно-генетической диагностики, поскольку химиотерапия будет предложена в любом случае.

Литература

1. Coates A, Colleoni M, Goldhirsch A. Is adjuvant chemotherapy useful for women with luminal A breast cancer? J Clin Oncol.2012, – vol.30 – pp. 1260-1263.

2. Hayes D. Targeting adjuvant chemotherapy: a good idea that needs to be proven. J Clin Oncol. 2012; vol. 30: p.1264-1267.

3. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. Lancet 2005 – vol. 365 – pp. 1687-1717.

4. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group, Peto R, Davies C. et at:
Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta analyses of long-term outcome among 100.000 women in 123 randomised trials. Lancet 2012 – vol. 379 – pp. 432-444

5. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Effects of adjuvant
tamoxiten and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. N Engl J Med 1988 – vol. 319 – pp. 1681-1692.

6. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Onco/. 2011 vol. 22 pp.1736-1747.

7. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Perzonalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol 2013. – vol.24. – pp:1-18.

8. Paik S, Shak S, Tang G. et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. N Engl J Med. 2004 vol. 351 pp. 2817-2826.

Окончательные результаты исследования 3 фазы WSG-ARA: влияние дарбпоэтина альфа в адъювантном режиме на бессобытийную выживаемость больных ранним РМЖ

В исследовании WSG-ARA оценивалось влияние адъювантного режима дарпоэтина альфа на исходы рака молочной железы (РМЖ) с метастазами в лимфатические узлы.

1234 пациентки были рандомизированы в группу химиотерапии плюс дарбпоэтин (N=615) или только химиотерапии (N=619). Дарбпоэтин использовался в дозе 500 мкг 3 раза в неделю у больных с гемоглобином <13.0 г/дл и отменялся при достижении уровня гемоглобина ≥14.0 г/дл. Первичной конечной точкой эффективности была бессобытийная выживаемость (БСВ); вторичной – токсичность, качество жизни и общая выживаемость (ОВ).

Частота венозных тромбозов была достоверно выше в группе дарбпоэтина (3% против 1%, P=0,013). При этом частота тромбоэмболии легочной артерии между группами не отличалась (0,3%). Медиана уровня гемоглобина осталась стабильной при назначении дарбпоэтина (12,6 г/дл) и снизилась у больных, не получавших препарат (11,7 г/дл). Повышение концентрации гемоглобина выше 15 г/дл выявили в 0,8% циклов его применения. Параметры качества жизни достоверно между группами не отличались.

При медиане наблюдения 39 мес. достоверных отличий в БСВ (89,3% и 87,5% событий – для групп с дарбпоэтином и без него соответственно, P=0,55) и в ОВ (95,5% и 95,4%, P=0,77) не отмечено.

Таким образом, дарбпоэтин альфа в адъювантном режиме не влияет на БСВ и ОВ у больных ранним РМЖ.

Источник: Nitz et al. Ann Oncol, 2014. 25(1): 75-80.

9. Семиглазов В.Ф. Новые подходы к лечению рака молочной железы. // Вопросы онкологии. – 2013. – N3. – с.288-291.
10. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen-receptor-positive breast cancer. / Clin Oncol. 2006 vol. 24 pp. 3726-3734.
11. Albain KS, Paik S, van't Veer I. Prediction of adjuvant chemotherapy benefit in endocrine responsive, early breast cancer using multigene assays. Breast 2009 vol. 18 (Suppl):S141-S145.
12. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, et al. Prediction of risk of distant recurrence in receptor using the 21-gene recurrence score in node-negative and node. positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. / Clin Oncol. 2010 vol.28 pp. 1829-1834.
13. van t Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. Nature. 2002 vol. 415 pp. 530-536.
14. Sotiriou C. Wirapati P, Loi S, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. / Natl Cancer Inst. 2006 - vol. 98 - pp.262-272.
15. Turner N., Biganzoli B., Malorni L., Di LeoA. Adjuvant chemotherapy: which patients, what regiment? ASCO Educational Book., 2013. – p. 3-8.
16. Bhargava R, Beriwal S, Dabbs DJ, et al. Immunohistochemical surrogate markers of breast cancer molecular classes predicts response to neoadjuvant chemotherapy: a single institutional experience with 359 cases. Cancer 2010 vol. 116 pp.1431-1439.
17. Cheang MC. Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. / Nutl Cancer inst. 2009 vol. 101 pp. 736-750.
18. Dawood S, Hu R, Homes MD, et al. Defining breast cancer prognosis based on molecular phenotypes: Results from a large cohort study. Breast Cancer Res Treat. 2011 vol. 126 pp. 185-192.
19. Saghatchian M, Mook S, Pruneri G. Additional prognostic value of the 70-gene signature (MammaPrint®) among breast cancer patients with 4—9 positive lymph nodes. The Breast 2013, - Vol.22. - pp.682-690.
20. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al: Molecular portraits of human breast
tumours. Nature 2000 – vol. 406 0 pp. 747-752
21. Sorlie T, Perou CM, Tibshtrani R. et al: Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sa USA 2001 – vol. 98 – pp. 10869-10874
22. van 't Veer U, Dai H, van de Veer MJ, et at: Gene expression profiling
predicts clinical outcome of breast cancer Nature 2002 – vol. 415 – pp.530-536
23. Parker JS. Mullins M. Cheang MC, et al: Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes J Clin Oncol 2009 – vol. 27 – pp. 1160-1167
24. Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, et al: Basal-like breast cancer defined by
five biomarkers has superior prognostic; value than triple-negative. Clin Cancer Res 2008 – vol. 14 – pp. 1368-1376
25. Dowsett M, Salter J, Zabaglo L, et al: Predictive algorithm for adjuvant therapy. TransATAC. Steroids 2011 – vol.76 – pp.777-780
26. AJCC: Breast, in Edge SB, Byrd OR, Compton C, et at (eds): AJCC Staging
Manual (ed Seventh). New York. Dordrecht, Heidelberg, London. Springer, 2010
27. Fan C, Oh DS, Wessels L, et at: Concordance among gene-expression based predictors for breast cancer. N End J Med 2006 – vol. 355 – pp.560-569
28. Weigett B, Mackay A, A'Hern R, et al: Breast cancer molecular profiling with single sample predictors; A retrospective analysis. Lancet Oncol 2010 – vol.11 – pp.339-349
29. Nielsen TO, Parker JS, Leung S. et al; A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistri and clinical prognostic factors in
tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. Clin Cancer Res
2010 – vol. 16 – pp. 5222-5232
30. Gianni L, Zambetti M, dark K, et al: Gene expression profiles in paraffinembedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer. J Clin Oncol 2005 – vol. 23 – pp. 7265-7277
31. Henry NL, Hayes DF: Can biology trump anatomy? Do all node-positive patients with breast cancer need chemotherapy? J Clin Oncol 2007 – vol. 25 – pp. 2501-2503
32. Andre F, Broglio K, Roche H, et al: Estrogen receptor expression and efficacy of docetaxel-containing adjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: Results from a pooled analysis. J Clin Oncol 2008 – vol. 26 –pp. 2636-2643
33. Sargent DJ, Contey BA, Altegra C, et al: Clinical trial designs for predictive marker validation in cancer treatment trials. J Clin Oncol 2005 – vol. 23 – pp. 2020-2027
34. Freidlin B, McShane LM, Korn EL; Randomized clinical trials with biomarkers: Design issues. J Natl Cancer inst 2010 –vol. 102 – pp.152-160
35. Curtis C. Shah SP, Chin SF, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. Nature. 2012 vol. 486 pp.346-352.
36. Santarpia L, Iwamoto T, DiLeo A et al. DNA repair gene patterns as a prognostic and predictive factors in molecular breast cancer subtypes. The Oncologist 2013. – vol.18. – N.10. – pp,1063-1073.
37. Sparano J, Goldstein L, Davidson N, et al. TOP2A RNA expression and recurrence in estrogen receptor-positive breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2012. – vol.134. – pp.751-757.
38. Pierga JY, Bidard FC. Mathiot C, et al. Circulating tumor cell detection predicts early metastatic relapse after neoadjuvant chemotherapy in large operable and locally advanced breast cancer in a phase II randomized trial. Clin Cancer Res. 2008 vol. 14 pp.7004-7010.
39. Rack BK, Schindlbeck C. Andergassen A, et al. Use of circulating tumor cells (CTC) in peripheral blood of breast cancer patients before and after adjuvant chemotherapy to predict risk of relapse: The SUCCESS trial. / Clin Oncol. 2010 vol. 28:15s (suppl; abstr 1003).
40. Huang ZH, Li LH, Hua D. Quantitative analysis of plasma circulating DNA at diagnosis and during follow-up of breast cancer patieois. Cancer Lett. 2006 vol. 243 pp. 64-70.
41. Wu X, Somlo G, Yu Y, et al. De novo sequencing of circulating miRNAs identifies novel markers predicting clinical outcome of locally advanced breast cancer. / Transl Med. 2012vol.10 pp. 42.

Апрепитант против дексаметазона для профилактики отсроченной рвоты у больных раком молочной железы: рандомизированное двойное слепое исследование

Комбинация апрепитанта, антагониста 5-НТ3-рецепторов и дексаметазона является рекомендованной в качестве профилактики острой или отсроченной рвоты, индуцированной антрациклинами и циклофосфамидом у больных раком молочной железы (РМЖ). Цель настоящего рандомизированного исследования было сравнить эффективность апрепитанта с дексаметазоном в этой группе пациентов.

До химиотерапии все пациенты начинали получать палоносетрон 0,25 мг, дексаметазон 8 мг и апрепитант 125 мг. Спустя 2 дня пациенты были распределены в группу дексаметазона 4 мг дважды в день или группу апрепитанта 80 мг один раз в день. Главным критерием эффективности была частота полных ответов (отсутствие рвоты или необходимости в дополнительном лечении) в течение 2-5 дней после химиотерапии.

580 пациентов были включены, из которых 551 оценен: 273 - в группе дексаметазона и 278 - в группе апрепитанта. В первый день полный ответ был достигнут у 87,6% и 84,9% больных, получающих дексаметазон и апрепитант соответственно (P<0,39). Во 2-5 дни полный ответ также был одинаковый в обеих группах - 79,5%, P<1,00. Частота инсомнии (2,9% против 0,4%, P<0,02) и изжоги (8,1% против 3,6%, P<0,03) была достоверно выше в группе дексаметазона во 2-5 дни.

У больных РМЖ, получающих антрациклины в комбинации с циклофосфамидом, дексаметазон не превосходит и имеет ту же эффективность, что и апрепитант для профилактики отсроченной рвоты.

Источник: F. Roila et al. JCO, Published online before print December 9, 2013, doi: 10.1200/JCO.2013.51.4547

2014 СТАНЕТ ДЛЯ RUSSCO ГОДОМ БОРЬБЫ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Общество онкологов-химиотерапевтов планирует провести ряд образовательных мероприятий по раку молочной железы в 2014 году.

22-24 января в Москве, в гостинице Рэдиссон Славянская проводится Большая междисциплинарная конференция «Рак молочной железы». На конференции ученые со всей России детально рассмотрят вопросы скрининга, диагностики, хирургического, лекарственного и лучевого лечения заболевания. Конференцию посетят известные специалисты из Европы и США. Всего более 70 лекторов примет участие. В рамках конференции состоится пациентская сессия. По решению Правления оргвзнос за участие не взимается.

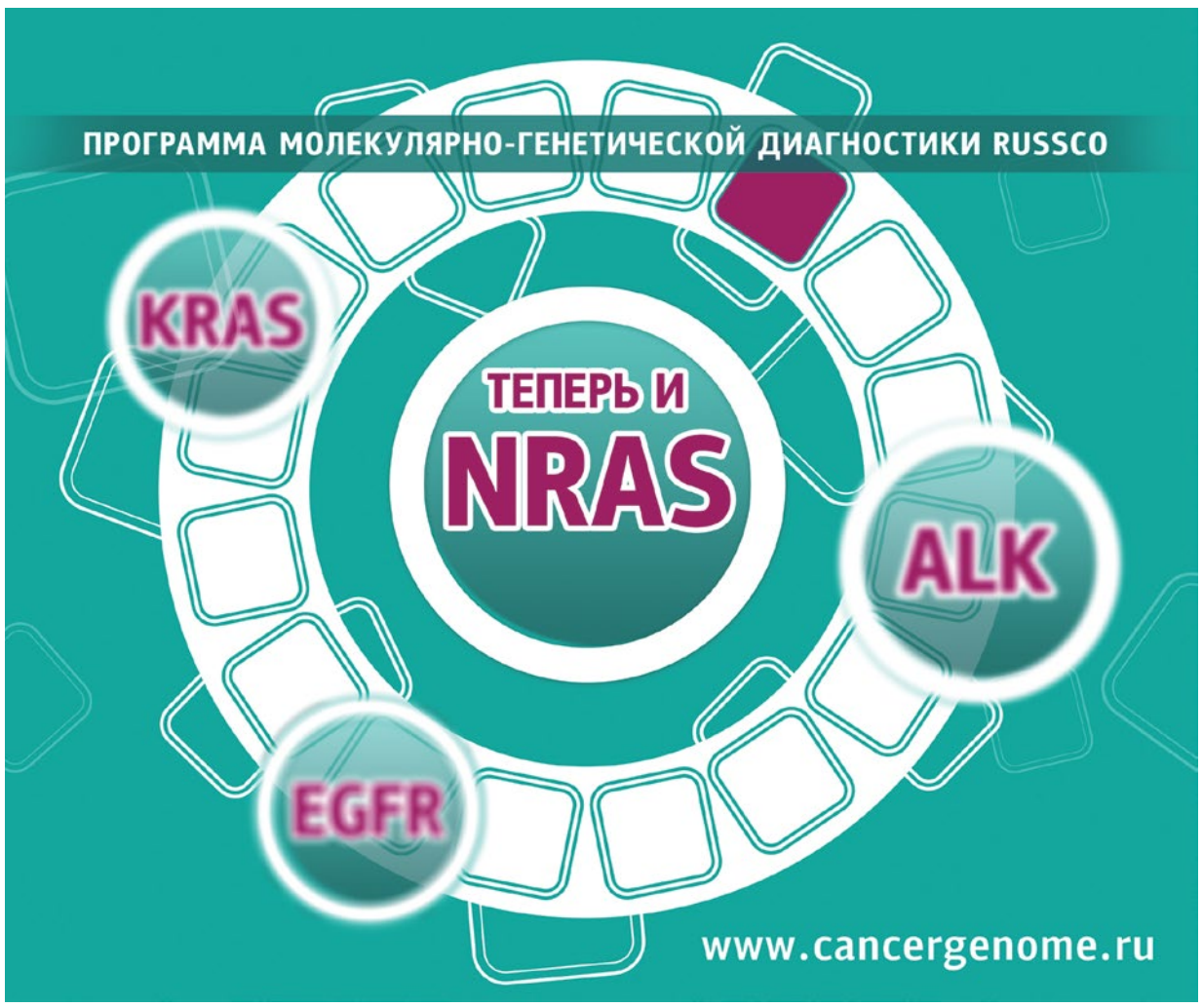
В первый день мероприятия RUSSCO организует пресс-конференцию для журналистов, задачей которой является рассказать о достижениях в лечении рака молочной железы дабы изменить стереотип о невозможности терапии этой опухоли.

В течение года Общество онкологов-химиотерапевтов проведет цикл семинаров в 15 городах России. Каждый семинар будет включать 3-4 лекции по лекарственному лечению. После семинара участники получат Сертификаты.

В программе RUSSCO запланировано несколько телеконференций по раку молочной железы.

В газете и на сайте Общества будут выходить статьи и заметки о заболевании на постоянной основе. Члены Общества могут публиковать интересные клинические случаи и подавать статьи по адресу: director@russco.org

В январе на Правлении RUSSCO будут обсуждаться дополнительные активности Общества в отношении заболевания.



СУЩЕСТВЕННОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ НЕПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ



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

Поддерживающая терапия – малопопулярный метод лечения в нашей стране. Этот вид терапии возможен у больных, у которых на момент окончания первой линии отсутствуют признаки прогрессирования. В этом случае им в качестве поддержки используется один из компонентов первой линии химиотерапии (например, паклитаксел после окончания лечения карбоплатином или паклитакселом при раке яичников) или комбинацией компонентов (например, 5-фторурацил и лейковорин после окончания FOLFOX при колоректальном раке). В некоторых случаях поддерживающей терапией называют и назначение препарата, не входившего в схему первой линии (например, таксотера при немелкоклеточном раке легкого), хотя, с моей точки зрения, данный подход более правильнее называть ранней инициацией второй линии химиотерапии. Целью поддерживающей терапии является увеличение времени до прогрессирования и, соответственно, продолжительности жизни. Однако, проведенные исследования при лечении различных злокачественных опухолей показали, что поддерживающая терапия достоверно увеличивает время до прогрессирования, однако это мало сказывается на общей продолжительности жизни. При этом проведение поддерживающей терапии сопровождается серьезной токсичностью, которая ухудшает качество жизни, что является основной причиной досрочного ее окончания.

Ситуация начала меняться с появлением таргетных препаратов, которые не обладают серьезной кумулятивной токсичностью и в большинстве случаев рекомендованы для проведения поддерживающей терапии после окончания первой линии (например, трастузумаб при раке молочной железы или бевацизумаб при колоректальном раке). Кроме того, для лечения больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) стал использоваться препарат пеметрексед (Алимта), который, обладая высокой эффективностью, одновременно хорошо переносится больными. Комбинация цисплатина и пеметрекседа по данным исследования Scagliotti et al. [1] является наиболее эффективной при лечении больных НМРЛ при наличии аденокарциномы (неплоскоклеточный рак). Сразу три исследования III фазы были посвящены возможности использования таргетного препарата (бевацизумаб), пеметрекседа или их комбинации в качестве поддерживающей терапии у больных неплоскоклеточным раком легкого.

В исследовании PARAMAUNT 939 получали в качестве индукции 4 цикла химиотерапии цисплатином в дозе 75 мг/м2 и пеметрекседом в дозе 500 мг/м2 каждые 3 недели 4 курса [2]. Больных, у которых не отмечено прогрессирования процесса, рандомизировали на поддержку пеметрекседом либо плацебо до признаков прогрессирования заболевания. Аналогично в исследовании AVAPERL 376 больных получили 4 курса химиотерапии цисплатином и пеметрекседом (75 мг/м2 и 500 мг/м2 соответственно каждые 3 недели) в сочетании с бевацизумабом (7,5 мг/кг каждые 3 недели); затем 253 из них без признаков прогрессирования болезни были рандомизированы на проведение поддерживающей терапии либо бевацизумабом (7,5 мг/кг каждые 3 недели) либо комбинацией бевацизумаба и пеметрекседа (7,5 мг/кг и 500 мг/м2 каждые 3 недели), которую продолжали до признаков прогрессирования [3]. В обоих исследованиях основным критерием эффективности была медиана времени до прогрессирования, вторичными – продолжительность жизни и токсичность.

В исследовании PARAMAUNT медиана числа проведенных курсов пеметрекседа и плацебо составила 4 (1-19). Поддерживающая терапия пеметрекседом достоверно увеличила медиану времени до прогрессирования (от момента начала индукционной терапии) с 5,6 месяцев до 6,9 месяца (HR=0,59, p<0.001) и медиану продолжительности жизни с 14 месяцев до 16,9 месяцев (HR=0,78, p=0.019). Польза от назначения поддерживающей терапии наблюдалась во всех группах больных, в том числе, независимо от эффекта проведенной индукционной терапии с включением карбоплатина и пеметрекседа. Примерно 60% больных в каждой группе после прогрессирование на фоне поддержки получали вторую линию терапии. Наиболее часто назначали ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидерм аульного фактора роста или таксаны. В группе пеметрекседа достоверно чаще наблюдали 3-4 степень повышения печеночных трансаминаз, анемии, ней тропики и слабости. Прекращение лечения вследствие токсичности проведено у 5% и 3% больных в группе пеметрекседа и плацебо соответственно (p=0.39). Авторы делают вывод об эффективности и относительной безопасности пеметрекседа в качестве поддерживающей терапии у больных неловко клеточным раком легкого с отсутствием прогрессирование после индукционной терапии.

В исследовании AVAPERL медиана времени до прогрессирования составила при поддержке пеметрекседом и комбинацией пеметрекседа и бевацизумаба 6,6 и 10,2 месяца соответственно (HR=0,5, p<0.001), медиана продрлжительности жизни при среднем сроке наблюдения 11 месяцев составила 15,7 месяцев в группе бевацизумаба и не достигнута в группе комбинации (HR=0,75, p=0.22). От проведения поддержки комбинацией выигрывали все пациенты независимо от возраста, общего состояния, курения и эффекта от проведенной индукции). В группе бевацизумаба 24% прекратили досрочно поддержку по разным причинам, среднее число курсов составило 9. В группе комбинации 37,6% больных досрочно прекратили бевацизумаб и 36,8% пеметрексед, среднее число курсов в группе комбинации составило 11.

Таблица 1. Эффективность индукционной химиотерапии цисплатином и пеметрекседом только или в сочетании с поддерживающей терапией у больных неплоскоклеточным раком легкого.

Исследование / Комбинация	Поддержка	PFS	OS
Scagliotti et al. (2008)			
Цисплатин + пеметрексед	-	5,3 мес.	11,8 мес.
PARAMAUNT			
Цисплатин + пеметрексед	-	5,6 мес.	14,0 мес.
Цисплатин + пеметрексед	пеметрексед	6,9 мес.	16,9 мес.
AVAPERL			
Цисплатин + пеметрексед + бевацизумаб	бевацизумаб	6,6 мес.	15,7 мес.
Цисплатин + пеметрексед + бевацизумаб	бевацизумаб + пеметрексед	10,2 мес.	18,9 мес.
PointBreak			
Карбоплатин + паклитаксел + бевацизумаб	бевацизумаб	6,9 мес.	15,7 мес.
Карбоплатин + пеметрексед + бевацизумаб	бевацизумаб + пеметрексед	8,6 мес.	17,7 мес.

Исследование PointBreak имело несколько другой дизайн, так оценивало эффективность и токсичность различных индукционных режимов в сочетании с различными видами поддерживающей терапии [4]. Здесь рандомизация проводилась перед проведением индукционной терапией. Больные неплоскоклеточным раком легкого получали каждые 3 недели либо химиотерапию комбинацией карбоплатина (AUCx6), паклитаксела (175 мг/м2) и бевацизумабом (15 мг/кг) до признаков прогрессирования или серьезной токсичности, после чего больные с отсутствием признаков прогрессирования получали поддержку бевацизумабом в той же дозе и стой же периодичностью. Другая группа получала комбинацию карбоплатина (AUC x 5), пеметрекседа (500 мг/м2) и бевацизумаба (15 мг/кг) каждые 3 недели с последующей поддержкой больных без признаков прогрессирования комбинацией пеметрекседа и бевацизумаба в тех же дозых и с той же периодичностью. Основным критерием эффективности была общая продолжительность жизни. В исследование было включено 939 больных IIIB и IV стадиями неплоскоклеточного раза легкого. Медиана проведенных курсов комбинацией с включением пеметрекседа и пклитакселом составила 7 и 6 курсов соответственно, число курсов поддержки 10 и 9 курсов соответственно. Медиана продолжительности жизни в обеих группах была практически одинаковой: 12,6 мес. для комбинации с включением пеметрекседа и 13, 4 мес. для комбинации с паклитакселом (HR=1,0, p=0,949). Медиана времени до прогрессирования (PFS) минимально, но достоверно была больше в группе пеметрекседа: 6,0 мес. и 5,6 мес. соответственно (HR=0,83, p=0,012). Больные, получавшие пеметрексед чаще испытывали серьезную (3-4степень) анемию,, тромбоцитопению и слабость, в то время как при назначении паклитаксела чаще наблюдали нейтропению 3-4 степени, фебрильную нейтропению и алопеецию. Авторы делают вывод, что обе изученные комбинации обладают равной эффективностью, хорошо переносятся больными и могут быть использованы для лечения больных неплоскоклеточным раком легкого.

В статье приводится отдельный анализ результатов лечения больных, получавших поддерживающую терапию. Этот анализ изначально не был запланирован, и авторы не делают каких-либо выводов из результатов лечения данной группы. Нам это интересно, потому что позволяет в какой-то степени оценить эффективность поддерживающей терапии пеметрекседом и его комбинацией с бевацизумабом и сравнить с результатами исследований PARAMAUNT и AVAPERL (см. таблицу 1). Медиана продолжительности жизни составила 17,7 мес. и 15,7 мес., медиана времени до прогрессирования 8,6 мес. и 6,9 мес. группе пеметрекседа и паклитаксела соответственно.

Анализ результатов этих трех исследований свидетельствует о существенном увеличении продолжительности жизни больных неплоскоклеточным раком легкого при добавлении поддерживающей терапии. Продолжительность жизни была увеличена с 12 месяцев при назначении индукционной химиотерапии цисплатином и пеметрекседом с 12 месяцев до 16-18 месяцев при проведении поддерживающей терапии пеметрекседом, бевацизумабом или их комбинацией. Проводимые в настоящее время исследования должны ответить на вопрос, какая поддерживающая терапия является оптимальной у этой группы больных. В исследовании ECOG5508 у больных с отсутствием прогрессирования после индукционной химиотерапии цисплатином и пеметрекседом будет сравнена поддержка бевацизумабом или пеметрекседом только, или их комбинацией. В исследовании NCT00948675 сравнение будет проводится между больными, получавшими индукцию карбоплатином, паклитакселом и бевацизумабом и поддерживающую терапию бевацизумабом с больными, которым в качестве индукционной терапии назначали карбоплатин и пеметрексед и поддержку пеметрекседом.

Результаты этих исследований будут доступны через несколько лет. А пока следует смелее и чаще назначать поддержку либо пеметрекседом либо бевацизумабом у больных неплоскоклеточным раком легкого.

Литература

1. Scagliotti, G. V. et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy- naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J. Clin. Oncol. 26, 3543–3551 (2008).

2. Paz-Ares, L. G. et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 13, 247–255 (2012).

3. Barlesi, F. et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). J. Clin. Oncol. 2013, 31:3004-3011.

4. Patel, J.D. et al. PoinBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsqumous non-small-cell lung cancer. JCO published online on October 21, 2013; DOI:10.1200/JCO.2012.47.9626.

ПРИОБРЕТЕННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЁННЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО: НОВЫЕ ПОДХОДЫ И НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ.

Подходы к лечению больных распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМЛР) изменились: в настоящее время алгоритм выбора терапии в значительной степени определяется наличием или отсутствием онкогенных мутаций (нуклеотидных замен, вставок, делеций или хромосомных перестановок, удвоений), которые можно эффективно и специфично заблокировать таргетными препаратами. Мы имеем четкое понимание - наиболее эффективным начальным лечением для больных с активирующими мутациями в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) или перестановками в гене киназы анапластической лимфомы (ALK) будут ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) EGFR или ингибитор тирозинкиназы ALK - кризотиниб соответственно. Эти лекарственные препараты, назначаемые, как правило, при первой же возможности при обнаружении онкогенных мутаций в опухоли, с большой вероятностью приводят развитию выраженного и длительного ответа на лечение в сравнении со стандартной химиотерапией. Ответы на эти обычно хорошо переносимые препараты часто длятся более года, а иногда и намного дольше. Тем не менее, у этих же больных с онкогенными мутациями внезапно развивается прогрессирование заболевания – клиническая ситуация, которую описывают как приобретенную резистентность к ранее эффективной таргетной терапии.

Оптимальная тактика лечения таких больных по-прежнему не определена. И хотя подходы к тому, как лечить этих больных в практике могут сильно различаться, общим мнением среди ведущих исследователей является то, что по своему «происхождению» резистентность к таргетной терапии вызвана другими причинами, нежели при химиотерапии, и требует, следовательно, других способов устранения. В свою очередь, такая ситуация может быть хорошим основанием для предположений о том, что резистентность, наблюдаемая у таких больных, не абсолютна, и что последующее ингибирование сигнальных путей может оказаться эффективным. Казалось бы, продолжать терапию тем же препаратом, на фоне которого развилось прогрессирование болезни, не представляется целесообразным. Однако сегодня появляется все больше примеров восстановления эффективности лечения при применении того же класса препаратов у больных с прогрессированием. Дело в том, что часть опухолевых клонов остается чувствительной к используемому таргетному препарату. Например, явная клиническая польза трастузумаба была продемонстрирована у больных раком молочной железы с амплификацией HER-2, которые продолжили лечение препаратом на фоне прогрессирования болезни [1]. Другой пример - больные хроническим миелолейкозом, получающие лечение иматинибом после прогрессирования [2,3]. Описаны случаи эффективности сунитиниба в последующих линиях терапии рака почки, при том, что в первой линии было зафиксировано прогрессирование на препарате. В англоязычной литературе даже термин появился «rechallenge», означающий возврат к таргетному препарату.

Гетерогенность проявлений приобретенной резистентности к таргетным препаратам у больных распространенным НМРЛ

Основная сложность выбора оптимальной стратегии лечения больных распространённым НМРЛ, у которых отмечается прогрессирование на фоне таргетной терапии и у которых определена онкогенная мутация, заключается в том, что клиническая картина течения болезни в условиях приобретенной резистентности у таких пациентов весьма разнообразна. Несмотря на то, что исходные критерии, которые предложил Jackman и соавторы (4), дают базовое определение приобретенной резистентности к ИТК-EGFR, другие авторы использую менее формальное определение или более строгий подход, который подразумевает отсутствие прогрессирования на протяжении 6 месяцев или более. Более того, у пациента может отмечаться несколько типов прогрессирования: прогрессирование, при котором отдельный опухолевый узел или несколько опухолевых узлов увеличиваются или появляются вновь на фоне очень хорошего контроля над остальными проявлениями болезни; более диффузный, но все же относительно индолентный тип прогрессирования, который может не иметь клинического значения, или диффузный и быстро текущий процесс. Прогрессирование может быть обусловлено развитием новой мутации, утратой ранее обнаруживаемой онкогенной мутации или другими изменениями, которые до сих пор не известны. Не смотря на потенциальную пользу повторных биопсий для улучшения наших представлений о возможных молекулярных механизмах возникновения резистентности, подобное обследование выполняется редко. Однако благодаря повторным биопсиям удалось продемонстрировать широкий спектр механизмов развития резистентности, которые мы будет обсуждать ниже. Хотя биология мутаций EGFR и перестроек ALK различна, клиническая картина прогрессирования, наблюдаемая в случае приобретенной резистентности к соответствующим таргентым препаратам, сходна и позволяет нам разработать общие принципы, которые следует соблюдать в клинической практике.

Приобретенная резистентность к ИТК-EGFR

За последние годы появились многочисленные новые данные о лечении ингибиторами EGFR в качестве терапии первой линии EGFR-мутантного рака легкого, но еще многое следует понять об оптимальном подходе к лечению больных после развития резистентности к этим препаратам. Большая часть специалистов согласны, что в настоящее время химиотерапия является стандартом лечения таких больных, в особенности с учетом данных о более высокой чувствительности к химиотерапии в первой линии (5). Тем не менее, доказательств, полученных в проспективных исследованиях, которые бы показывали эффективность химиотерапии у больных раком легкого с мутацией EGFR и прогрессированием на фоне ИТК, недостаточно. В одной группе исследования TORCH проспективно назначали цисплатин в комбинации с гемцитабином после первой линии лечения эрлотинибом (6). Среди 13 больных с мутаций EGFR, которые получили химиотерапию после эрлотиниба, было зарегистрировано два объективных ответа на лечение (15%) при медиане выживаемости без прогрессирования 4 месяца (7). Ретроспективные наблюдения также демонстрируют сходную частоту ответов на лечение – 15-18% при назначении только химиотерапии после развития резистентности к ИТК. (8, 9) Поскольку у многих больных развивается медленное или бессимптомное прогрессирование на фоне приема ИТК-EGFR, при выявлении прогрессирования онкологи все чаще выбирают продолжение приема только ИТК с целью максимальной отсрочки перехода на химиотерапию (11). Эффективность такого подхода в отношении увеличения длительности контроля над заболеванием в настоящее время изучается в проспективном исследовании ASPIRATION (12). Одной из причин, по которой онкологии избегают отмены ИТК-EGFR при развитии признаков резистентности к препарату, является беспокойство о «синдроме отмены» или «резком обострении» болезни при прекращении приема ИТК,что может наблюдаться вследствие ускоренного роста ИТК-чувствительных опухолевых клеток. (13) В одном из исследований у больных, которые прекратили прием ИТК-EGFR для включения в клиническое исследование, у 23% было отмечено тяжелое прогрессирование, потребовавшее госпитализации, при медиане 8 дней после отмены ИТК. (14) Эти данные вынуждают многих специалистов выступать за продолжение исходно назначенной таргетной терапии вплоть до момента начала нового лечения вместо того, чтобы соблюсти период отмены препарата в течение нескольких недель. Другим вариантом является продолжение приема ИТК в дополнении к назначаемой химиотерапии. Такой подход улучшает эффективность химиотерапии в модели на клеточных линиях (13). В первом проспективном исследовании комбинации ИТК-EGFR и химиотерапии после наступления резистентности к ИТК применялся один препарат пеметрексед в комбинации с эрлотинибом и гефитинибом (15). В данном исследовании частота ответов на лечение составила 26%, а медиана выживаемости без прогрессирования составила 7 месяцев. В ретроспективном исследовании также была показана более высокая частота ответов на лечение при назначении химиотерапии одномоментно с ИТК [9]. В рандомизированном исследовании, в котором изучалась первая линия терапии, комбинация эрлотиниба с химиотерапией оказалась несколько более токсичной, чем только химиотерапия, однако никакого антагонизма не наблюдалось; эффективность у больных НМЛР с мутацией EGFR оказалась одинаковой в обеих группах [16]. Чтобы оценить, повышается ли активность химиотерапии при назначении ИТК EGFR в условиях приобретенной резистентности, было инициировано исследование IMPRESS, в рамках которого больных после развития приобретенной резистентности рандомизировали на две лечебные группы: химиотерапия в комбинации с гефитинибом и без него. Запланировано исследование с похожим дизайном и для эрлотиниба.

Таргетные препараты, изучаемые для преодоления резистентности к ИТК, часто воздействуют на мутацию T790M, ключевую мутацию, встречающуюся в 49-68% образцах опухолей, которые приобрели резистентность к ИТК [17,18]. Необратимые ингибиторы EGFR второго поколения, такие как афатиниб и дакомитиниб, ингибируют T790M в доклинических моделях, однако частота ответов на лечение в проспективных исследованиях составила менее 10% среди больных, у которых развилась резистентность к эрлотинибу или гефитинибу [19,20].

Более впечатляющие результаты – 36% объективных ответов на лечение – наблюдались при комбинировании афатиниба с цетуксимабом, моноклональным антителом против EGFR, у больных с мутацией EGFR и резистентностью к ИТК. Интересно, что частота ответов на лечение не зависела от наличия мутации T790M [21]. Дальнейшие исследования данной комбинации несколько замедлились из-за нежелательных явлений. ИТК EGFR третьего поколения высоко избирательны по отношению к T790M и в минимальной степени блокируют немутированный EGFR [22], однако эти препараты в настоящее время находятся еще на очень ранних этапах разработки.

В других исследованиях изучают пути преодоления менее частых механизмов резистентности. Так, в нескольких исследованиях изучают комбинацию ИТК EGFR с ингибиторами киназы MET [23], хотя частота амплификации MET в опухолевых образцах не превышает 10% [17,18]. В одной серии наблюдений было показано, что в условиях приобретенной резистентности мутации PIK3CA встречаются в 5% случаев [18], и в настоящее время проводятся несколько исследований комбинаций ИТК EGFR и ингибиторов PI3K [24]. Ингибитор HSP90 AUY922 также продемонстрировал признаки активности у некоторых больных с приобретённой резистентностью к ИТК EGFR [25], и в настоящее время изучается его комбинация с эрлотинибом [26]. Наиболее неожиданной находкой может стать гистологическая трансформация в мелкоклеточный рак легкого, которая наблюдается от 3% до 14% случаев приобретенной резистентности к ИТК [17,18], что еще раз подтверждает клиническое значение повторной биопсии для таких больных, поскольку в таком случае роль химиотерапии трудно недооценить.

Приобретенная резистентность к кризотинибу у больных ALK-положительным НМЛР.

Обнаружение перестроек в гене ALK у больных НМЛР привело к существенному улучшению результатов лечения у этой подгруппы больных. Лечение кризотинибом сопровождается частотой объективных ответов на лечение (ОО) приблизительно 50-60% и выживаемостью без прогрессирования 7-10 мес., кроме того, также имеются сведения об увеличении общей выживаемости [27,28]. Недавно полученные результаты также свидетельствуют в пользу того, что кризотиниб превосходит монохимиотерапию [29]. Несмотря на явные преимущества терапии кризотинибом при ALK-положительном раке легкого, у больных всегда развивается прогрессирование заболевания из-за плохого проникновения в ЦНС или из-за развития клеточной резистентности. Исследования in vitro и анализ данных клинических исследований позволили получить некоторые представления об механизмах резистентности к кризотинибу при ALK-положительном раке легкого.

Одним из первых обнаруженных механизмов возникновения резистентности стали мутации в домене ALK-киназы. В отличие от EGFR-положительного рака легкого, при котором в подавляющем большинстве случаев развитие резистентности связано с возникновением мутацииT790M, у больных с ALK-положительным раком легкого было обнаружено множество мутаций в домене ALK с небольшим преобладанием по частоте «сторожевой мутации» L1196M, аналогичной T790M в EGFR [30].

В самом деле, в образцах опухолей пациентов с резистентностью к криотинибу были обнаружены мутации в 9 различных аминокислотных позициях в экзонах 22, 23 и 25 домена киназы ALK [31]. Дополнительные мутации также были обнаружены в ходе исследований in vitro в экзонах 21-25 гена ALK, соответствующих домену киназы. Более сложный механизм возникновения резистентности имеет несколько практических последствий для врача и пациента. Во-первых, намного труднее разработать более или менее точный тест, который бы позволял выявлять все известные мутации, приводящие к развитию резистентности. Во-вторых, вполне вероятно, что в опухоли может возникать сразу несколько мутаций, обусловливающих резистентность. Первый случай при-

Продолжение на стр. 9

Начало на стр. 7

обретенной резистентности к кризотинибу, опубликованный в литературе, был связан с возникновением двух различных мутаций в одном образце опухоли (C1156Y и L1196M) [32]. При хроническом миелолейкозе в образцах крови больных с приобретенной резистентностью к дасатинибу или нилотинибу при проведении масс-спектрометрии обнаруживается до 10 различных мутаций, обусловливающих возникновение резистентности, многие из которых можно пропустить при выполнении прямого секвенирования [33]. Таким образом, в образцах опухоли, в которых возникает множество мутаций, можно не обнаружить ни одной при использовании метода прямого секвенирования вследствие феномена разведения аллелей, при этом может быть распознана лишь доминирующая мутация, встречающая в большинстве опухолевых клеток. Наконец, многие мутации, приводящие к резистентности и обнаруживаемые на сегодняшний день в гене ALK, судя по всему, не приводят к ухудшению течения болезни в отсутствии ингибиторов ALK, в отличие от мутации в гене EGFR T790M {34-35]. Таким образом, повторный ответ на лечение, который иногда развивается у некоторых больных с мутациями в гене EGFR, может не так часто наблюдаться после повторного назначения кризотиниба у больных с мутациями ALK. Недавно опубликован клинический пример, в котором продемонстрирован ответ на повторное назначение кризотиниба у больного с мутацией ALK в опухоли, хотя механизм действия кризотиниба в данном случае не изучен [36].

Увеличение числа копий гибридного гена ALK, что вначале было обнаружено на ALK+ клеточных линиях, может придавать опухолевым клеткам устойчивость к кризотинибу [37]. Также были получены свидетельства того, что у пациентов с приобретенной резистентностью к кризотинибу может быть увеличено число копий этого гена, что также предполагает участие этого механизма в развитии опухолевой резистентности [34,38]. В случае появления мутаций в киназном домене гена ALK или увеличения числа копий гибридного гена ALK, сигнализация через путь ALK сохранится и можно ожидать, что опухолевые клетки по-прежнему будут сохранять свой онкогенный потенциал вследствие активации ALK-пути. В связи с этим, более мощные ингибиторы ALK второго поколения могли бы преодолевать описанные механизмы резистентности. Такой тип резистентности называют ALK-доминирующей резистентностью [31]. Наконец последний тип резистентности может быть описан как ALK-независимый(недоминирующий), при котором возникает активация других, не связанных напрямую с ALK сигнальных путей, что означает, что ингибирования ALK будет недостаточно для подавления опухолевого роста. Было обнаружено множество альтернативных сигнальных путей. Установлено наличие активирующих мутаций в генах EGFR и KRAS в опухоли больных, получавших и не получавших лечение кризотинибом.

Исследования in vitro продемонстрировали, что EGFR и тирозинкиназы других рецепторов семейства HER также могут опосредовать резистентность путем лиганд-обусловленной активации этих рецепторов. Добавление ИТК EGFR приводило к восстановлению чувствительности опухолевых клеток к кризотинибу [39-41]. В поддержку этого механизма свидетельствует также следующее наблюдение: в клетках опухоли, резистентной к кризотинибу, наблюдаются более высокие концентрации фосфорилированного EGFR по сравнению с образцами опухоли до воздействия кризотиниба [38]. Еще одним возможным механизмом резистентности, обнаруженным in vitro, может быть активация тирозинкиназы рецептора KIT фактором стволовых клеток (SCF): при помощи реакции флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) была выявлена амплификация гена KIT в опухоли, а при помощи иммуногистохтимического окрашивания было установлено повышение содержания фактора стволовых клеток в резистентных опухолях [38].

Гетерогенность опухоли может создавать серьезные сложности для преодоления резистентности к кризотинибу при ALK+ раке легкого. В самом деле, гетерогенность опухоли в отношении механизмов резистентности к препарату уже можно считать установленным фактом. В образце опухоли одного больного были обнаружены две различные мутации в киназном домене, при этом в некоторых опухолевых клетках вообще не было обнаружено каких-либо мутаций [32]. Увеличение количества копий гена и возникновение мутации также были обнаружены в одном образце опухолево ткани, хотя остается неясным, присутсвовали ли обе генетические аномалии в одних и тех же клетках [34]. Наконец, у одного больного, которому выполнили биопсию двух отдельных опухолевых узлов, были получены совершенно различные молекулярно-генетические портреты для каждого образца [34]. Подобные результаты порождают неизбежный вопрос: являются ли результаты молекулярно-генетических исследований одного опухолевого образца репрезентативными для всех проявлений заболевания у данного больного? Позволят ли сегодняшние весьма ограниченные молекулярно-генетические исследования получить представления обо всех механизмах опухолевой резистентности?

Ингибиторы ALK следующего поколения, такие как CH5424802, демонстрируют активность на доклиническом этапе исследований в отношении опухолевых клеток с гибридным геном EML4-ALK и также обладают эффектом в отношении многих мутаций в киназном домене ALK, резистентных к кризотинибу [38]. Данные ранних клинических исследований препаратов LDK378, AP26113, CH5424802 свидетельствую о том, что эти препараты проявляют активность у больных как получавших, так и и не получавших кризотиниб, более того, имеются редкие сообщения об их действии на метастазы в головном мозгу [42-44]. Следующее поколение ингибиторов ALK может стать оптимальным средством для преодоления ALK-доминантной резистентности, при которой сигнальный путь ALK сохраняет свое значение для процессов канцерогенеза. EML4-ALK связывается с HSP90, и некоторые препараты этого класса также демонстрируют клиническую активность [45, 46]. Следует отметить, что AUY-922 также показал клиническую активность как в отношении EGFR+ рака легкого, так и при отсутствии мутаций в генах EGFR, KRAS, ALK, что делает этот препарат весьма привлекательным для изучения способов преодоления ALK-независимой резистентности [25]. Режимы терапии со включением пеметрекседа демонстрируют заметную активность при ALK+ раке легкого, что может стать основанием для использования этих схем лечения в качестве стандарта терапии таких больных в отсутствии клинических исследований [29,47]. Вопрос о том, следует ли продолжать прием кризотиниба на фоне хиимиотерапии, остается пока без ответа, однако проводится клиническое исследование, призванное его разрешить. Еще одним интересным решением может быть локальная аблация отдельных опухолевых узлов, в том случае когда резистентность к кризотинибу проявляется в виде роста одного или небольшого количества метастазов («олигопрогрессирование») [48].

Применение результатов ранних исследований в клинической практике

Поскольку не существует каких-либо данных, полученных в результате рандомизированных исследований, которые бы позволили разработать рекомендации по тактике ведения больных с приобретенной резистентностью к ИТК, следует применять индивидуализированный подход с учетом клинической картины прогрессирования заболевания, его скорости и объема опухолевого поражения.

Важнейшим принципом при лечении приобретенной резистентности к ингибиторам EGFR, ALK или резистентности, связанной с другими онкогенными мутациями генов, которая может появиться в будущем, следует считать то, что такая резистентность часто неполная, то есть часть имеющихся опухолевых клеток по-прежнему ингибирована той таргетной терапией, на фоне которой отмечается прогрессирование заболевания. Перед тем, как произвести какое-либо изменение режима лечения, следует четко разграничить понятия клинически значимого прогрессирования и минимально обнаруживаемого прогрессирования. Это важно, поскольку у многих больных с приобретенной резистентностью к лечению могут выявляться минимальные, бессимптомные признаки прогрессирования заболевания, но при этом объем опухолевого поражения по-прежнему будет меньше в сравнении с тем, что был до начала лечения. Наблюдения феномена «отмены», который иногда возникает после отмены таргетных препаратов, на фоне приема который у пациента было отмечено прогрессирование заболевания, и последующий ответ на лечение при возобновлении приема этого же препарата или препарата того же класса, говорят о том, что продолжение таргетной терапии часто позволяет эффективно подавлять рост хотя бы части опухолевых клеток, которые сохраняют к ним чувствительность, даже несмотря на то, что прогрессирование заболевания означает, что часть опухолевых клеток приобрела резистентность к проводимой терапии. Более того, такая резистентность может быть частичной не только в том смысле, что часть опухолевых клеток в организме пациента потеряла чувствительность к назначенному препарату, но она также может быть частичной и по отношению к самим этим клеткам. Это означает, что менее чувствительные клетки могут быть по-прежнему отчасти ингибированы таргетным препаратом при продолжении лечения по сравнению с той ситуацией, когда препарат отменяется совсем.

Частые наблюдения того, что прогрессирование болезни происходит в каком-либо одном или небольшом числе метастазов на фоне хорошего контроля над остальными проявлениями заболевания, может служить обоснованием для проведения локальных способов воздействия на растущие опухолевые очаги (например, облучения, хирургического удаления, радиочастотной аблации) и для продолжения таргетной терапии, которая обеспечивает контроль над всеми проявлениями болезни. Эта тактика чаще всего применяется для лечения метастазов в головном мозгу, где недостаточный контроль над заболеванием может быть следствием плохой проницаемости лекарств через гематоэнцефалический барьер. Несколько исследовательских групп описывают положительные результаты при продолжении применения таргетных препаратов после лучевой терапии на головной мозг. Имеются основания предположить, что данный подход может быть перенесен и за пределы ЦНС, хотя такого опыта пока накоплено недостаточно.

Для больных, у которых отмечается системное прогрессирование опухолевого заболевания, вопрос о прекращении таргентной терапии или ее продолжении в комбинации с альтернативными методами системного лечения – обычно с химиотерапией – следует решать на основании собственного клинического суждения. В отсутствии сколько-нибудь значимых клинических данных, котрые бы помогли разрешить эту проблему, авторы описывают различные собственные подходы и оставляют этот вопрос для самостоятельного решения лечащим врачом. Очевидно, что клинические исследования в этой области чрезвычайно востребованы. В настоящее время нет каких-либо данных о том, какую именно системную терапию начинать в таких случаях, хотя авторы склонны отдавать предпочтение подходу, который применяется при выборе лечения первой линии у больных без активирующих мутаций. В связи с этим, дублеты с препаратами платины применяются наиболее часто, а соотвествующие режимы модифицируют с учетом таких факторов, как сопуствующие заболевания, общее состояние, а также предпочтения пациента.

Отмена таргетных препаратов у больных с приобретенной резистентностью наиболее целесообразна среди больных с быстрым и «диффузным» прогрессированием на фоне терапии, так как такой вариант прогрессирования говорит о том, что проводимое лечение оказывает минимальный ингибирующий эффект на опухоль или не оказывает его вовсе. У больных с подобным вариантом течения болезни повторные биопсии опухоли могут дать клинически важную информацию об изменении гистологического типа опухоли или появлении новых мутаций, на которые можно эффективно воздействовать уже другими доступными на фармацевтическом рынке или исследуемыми препаратами.

Появление таргетной терапии для определенной популяции пациентов с соответствующими молекулярными мишенями в опухоли изменило наши представления о возможностях лечения распространенного НМЛР, одна-



В 2014 году RUSSCO продолжит проведение образовательного цикла «Рациональные лечебные подходы при метастатическом почечно-клеточном раке». На фото: Оргкомитет конференции в Грозном, Чеченская Республика.

ко эти возможности все еще сильно ограничены практически неизбежным развитием приобретенной резистентности. Хотя роль повторных биопсий в настоящее время может давать, а может и не давать «практического» результата, наше понимание механизмов, приводящих к возникновении приобретенной резистентности, существенно улучшилось за последние годы именно благодаря этим небольшим усилиям. Концентрируя усилия на проведении повторных биопсий и на изучении молекулярных изменений в растущих опухолевых очагах у больных с выявленными онкогенными мутациями в опухоли и с приобретенной резистентностью к таргетным препаратам, мы можем реально ожидать получения дополнительной клинической пользы для этих больных, равно как и существенно более глубокого понимания сложно биологии молекулярной эволюции в клетках рака легкого, которое в последствии можно будет перенести на более широкую когорту больных.

Литература

1. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 study. J Clin Oncol. 2009;27:1999-2006.
2. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. N Engl J Med. 2006; 353:2542-51.
3. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, et al. Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. Blood. 2003;101:473-5.
4. Jackman D, Pao W, Riely GJ, et al. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2010;28:357-60.
5. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatinpaclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009;361:947-57.
6. Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, et al. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced nonsmall-cell lung cancer: The TORCH randomized trial. J Clin Oncol. 2012;30:3002-11.
7. Gridelli, C. Response rate 15% and median progression-free survival of 4 months with chemotherapy following erlotinib in EGFR mutationpositive patients on TORCH trial. Personal communication (GRO), 2012.
8. Wu JY, Shih JY, Yang CH, et al. Second-line treatments after first-line gefitinib therapy in advanced nonsmall cell lung cancer. Int J Cancer. 2010;126:247-55.
9. Goldberg SB, Oxnard GR, Digumarthy S, et al. Chemotherapy with erlotinib or chemotherapy alone in advanced NSCLC with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKI). J Clin Oncol. 2012; 30:A#7524.
10. Oxnard GR, Arcila ME, Sima CS, et al. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutant lung cancer: Distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation. Clin Cancer Res. 2011;17:1616-22.
11. Oxnard GR, Lo P, Jackman DM, et al. Delay of chemotherapy through use of post-progression erlotinib in patients with EGFR-mutant lung cancer. J Clin Oncol. 2012; 30: A#7547.
12. Park K, Tsai C-M, Ahn M-j, et al. ASPIRATION: Phase II study of continued erlotinib beyond RECIST progression in Asian patients (pts) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive nonsmall cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol. 2012; 30: A#TPS7614.
13. Chmielecki J, Foo J, Oxnard GR, et al. Optimization of dosing for EGFRmutant non-small cell lung cancer with evolutionary cancer modeling. Sci Transl Med. 2011;3: 90ra59.
14. Chaft JE, Oxnard GR, Miller VA, et al. Disease flare after tyrosine kinase inhibitor (TKI) discontinuation in patients with EGFR mutant lung cancer and acquired resistance. J Clin Oncol. 2011; 29:A#e18001.
15. Yoshimura N, Okishio K, Mitsuoka S, et al. Prospective assessment of continuation of erlotinib or gefitinib in patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib followed by the addition of pemetrexed. J Thorac Oncol. 2013;8:96-101.
16. JaËnne PA, Wang X, Socinski MA, et al. Randomized phase II trial of erlotinib alone or with carboplatin and paclitaxel in patients who were never or light former smokers with advanced lung adenocarcinoma: CALGB 30406 Trial. J Clin Oncol. 2012;30:2063-69.
17. Arcila ME, Oxnard GR, Nafa K, et al. Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay. Clin Cancer Res. 2011;17:1169-80.
18. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and Histological Evolution of Lung Cancers Acquiring Resistance to EGFR Inhibitors. Sci Transl Med. 2011;3: 75ra26.
19. Campbell A, Reckamp KL, Camidge DR, et al. PF-00299804 (PF299) patient (pt)-reported outcomes (PROs) and efficacy in adenocarcinoma (adeno) and nonadeno non-small cell lung cancer (NSCLC): A phase (P) II trial in advanced NSCLC after failure of chemotherapy (CT) and erlotinib (E). J Clin Oncol. 2010; 28: A#7596
20. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. Lancet Oncol. 2012;13: 528-538.
21. Janjigian YY, Groen HJM, Horn L, et al. Activity and tolerability of afatinib (BIBW 2992) and cetuximab in NSCLC patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 7525^)
22. Zhou W, Ercan D, Chen L, et al. Novel mutant-selective EGFR kinase inhibitors against EGFR T790M. Nature. 2009;462:1070-4.
23. Wakelee HA, Gettinger SN, Engelman JA, et al. A phase Ib/II study of XL184 (BMS 907351) with and without erlotinib (E) in patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol. 2010; 28: A#3017.
24. Cohen RB, Janne PA, Engelman JA, et al. A phase I safety and pharmacokinetic (PK) study of PI3K/TORC1/TORC2 inhibitor XL765 (SAR245409) in combination with erlotinib (E) in patients (pts) with advanced solid tumors. J Clin Oncol. 2010; 28: A#3015.
25. Garon EB, Moran T, Barlesi F, et al. Phase II study of the HSP90 inhibitor AUY922 in patients with previously treated, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol. 2012; 30: A#7543.
26. Johnson ML, Yu HA, Hart EM, Worden R, Rademaker A, Gupta R, et al. A phase I dose-escalation study of the HSP90 inhibitor AUY922 and erlotinib for patients with EGFR-mutant lung cancer with acquired resistance (AR) to EGFR tyrosine kinase inhibitors (EGFR TKIs). J Clin Oncol. 2012; 30: A#3083.
27. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: Updated results from a phase 1 study. Lancet Oncol. 2012;13:1011-9.
28. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: A retrospective analysis. Lancet Oncol. 2011 11:1004-12.
29. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Phase III study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) (PROFILE 1007). ESMO Congress 2012, A#LBA1_ PR. 2012.
30. Lovly CM, Pao W. Escaping ALK Inhibition: Mechanisms of and Strategies to Overcome Resistance. Sci Transl Med. 2012;4:120ps2.
31. Camidge DR, Doebele RC. Treating ALK-positive lung cancer-early successes and future challenges. Nature Rev Clin Oncol. 2012;9:268-277.
32. Choi YL, Soda M, Yamashita Y, et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. N Engl J Med. 2010;363: 1734-9.
33. Parker WT, Lawrence RM, Ho M, et al. Sensitive detection of BCRABL1 mutations in patients with chronic myeloid leukemia after imatinib resistance is predictive of outcome during subsequent therapy. J Clin Oncol. 2011;29:4250-9.
34. Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2012;18:1472-82.
35. Sasaki T, Koivunen J, Ogino A, et al. A novel ALK secondary mutation and EGFR signaling cause resistance to ALK kinase inhibitors. Cancer Res. 2011;71:6151-6160.
36. Browning ET, Weickhardt AJ, Camidge DR. Response to crizotinib rechallenge after initial progression and intervening chemotherapy in ALK_ lung cancer. J Thorac Oncol. In press.
37. Katayama R, Khan TM, Benes C, et al. Therapeutic strategies to overcome crizotinib resistance in non-small cell lung cancers harboring the fusion oncogene EML4-ALK. Proc Nat Acad of Sci USA. 2011;108:7535-40.
38. Katayama R, Shaw AT, Khan TM, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung Cancers. Sci Transl Med. 2012;4: 120ra17.
39. Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. Clin Cancer Res. 2008;14:4275-83.
40. Sasaki T, Koivunen J, Ogino A, et al. A novel ALK secondary mutation and EGFR signaling cause resistance to ALK kinase inhibitors. Cancer Res. 2011;71:6051-60.
41. Tanizaki J, Okamoto I, Okabe T, et al. Activation of HER family signaling as a mechanism of acquired resistance to ALK inhibitors in EML4-ALK-positive non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2012;18: 6219-26.
42. Shaw AT, Camidge DR, Felip E, et al. Results of a first-in-human phase I study of the ALK inhibitor LDK378 in advanced solid tumors. Ann Oncol. 2012; 23: A#ix153.
43. Nishio M, Kiura K, Nakagawa K, et al. A phase I/II study of ALK inhibitor CH5424802 in patient s with ALK-positive NSCLC: Safety and efficacy interim results of the phase II portion. Ann Oncol. 2012; 23: A#ix153.
44. Gettinger S, Weiss GJ, Salgia R, et al. A first-in-human dose-finding study of the ALK/EGFR inhibitor AP26113 in patients with advanced malignancies. Ann Oncol. 2012; 23: A#ix152.
45. Normant E, Paez G, West KA, et al. The Hsp90 inhibitor IPI-504 rapidly lowers EML4-ALK levels and induces tumor regression in ALK-driven NSCLC models. Oncogene. 2011;30:2581-6.
46. Sequist LV, Gettinger S, Senzer NN, et al. Activity of IPI-504, a novel heat-shock protein 90 inhibitor, in patients with molecularly defined non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2010;28:4953-60.
47. Camidge DR, Kono SA, Lu X, et al. Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangements in non-small cell lung cancer are associated with prolonged progression-free survival on pemetrexed. J Clin Oncol. 2011;6: 774-80.
48. Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2012;7:1807-14.

В конце 2013 года Общество онкологов-химиотерапевтов приняло участие в качестве со-организатора 8 региональных школ Российского научного медицинского общества терапевтов "Вопросы онкологии в практике врача первичного звена. Оптимизация диагностики рака легкого". В настоящее время идет совместная работа по написанию главы «Ранняя диагностика рака легкого» в справочнике терапевта. Проект реализуется при поддержке компании «Эли Лилли» и Лиги содействия клиническим исследованиям.







ALK-ПОЗИТИВНЫЙ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО: ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ.

В.В. Бредер, К.К. Лактионов
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Сегодня немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) - это термин, объединяющий заболевания, в основе которых лежат различные молекулярно-генетические механизмы. Быстро увеличивается число уже выявленных онко-ассоциированных повреждений генома и эпигенома в опухоли, как при аденокарциноме, так и при плоскоклеточном раке легкого.

Выбор варианта лечения НМРЛ все чаще определяется молекулярно-генетическими характеристиками опухоли. Ранний опыт таргетного лечения в общей (неизбирательной) популяции НМРЛ, например, применение ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) не показал ожидаемой эффективности. В противоположность, рациональное молекулярно-направленное лечение больных, в опухолях которых выявлены определенные мутации гена EGFR опухоли оказалось очень эффективным: проспективные клинические исследования гефитиниба и эрлотиниба уже в 1 линии терапии зарегистрировали > 60% объективных эффектов и значимое увеличение выживаемости без прогрессирования (ВбП).

К уже известным онкогенным мутациям EGFR, присоединился целый ряд потенциальных лекарственных мишеней таргетной терапии. Удивительно стремительной историей со счастливым концом оказалась разработка и демонстрация противоопухолевого эффекта молекулы, блокирующей патологически активированный мембранный рецептор ALK в опухоли у небольшого числа больных раком легкого.

Ген ALK кодирует мембранный тирозинкиназный рецептор (ALK), передающий активирующий сигнал через ряд других ферментов, включая фосфатидилинозитол -3-киназу (PI3K) и Янус (Janus)-киназу (JAK).[1] В нормальных условиях рецептор ALK обнаруживается в центральной нервной системе, тонком кишечнике и яичках. Хотя его функциональное значение пока не совсем понятно, предполагается, что он играет важную роль в развитии мозга.

Уже в 1990 году было показано, что ген ALK участвует в канцерогенезе. Свое название он получил от заболевания, при котором был впервые выявлен этот вариант генетического нарушения – (киназа) анапластической лимфомы.[2] Только сейчас стало понятно, что ALK приобретает онкогенные свойства различными путями: через приобретенные мутации гена ALK с повреждением его функций, через гиперэкспрессию специфического ALK-белка, или, чаще, через транслокацию хромосом. Гиперэкспрессия гена ALK сопровождается патологической активацией ALK–рецептора и нисходящих внутриклеточных путей, неконтролируемая пролиферация приводит к опухолевому перерождению клетки.

В 2007 году при исследовании культуры опухолевых клеток, полученных из аденокарциномы легкого японского мужчины (курильщика) обнаружена онкогенная перестройка (реарранжировка) гена ALK, вовлекавшая ген EML4 в положении 5'.[3] Описаны и другие 5'-партнеры транслокации гена ALK при раке легкого (KIF5B и TFG), но EML4-ALK - основной вариант реарранжировки ALK при НМРЛ. [4, 5] ,

Современные клинические руководства уже выделяют уникальную подгруппу больных НМРЛ, где опухоль содержит перестроенный ген ALK, так называемый ALK – позитивный (или ALK+) рак легкого.[6] Согласно современным оценкам, варианты перестройки ALK имеются в 3% – 5 % случаев НМРЛ, в зависимости от популяции и используемого метода выявления ALK.[6, 7]

В первых работах было отмечено, что ALK+ рак легкого в основном регистрируется в аденокарциномах, чаще у некурящих и молодых пациентов.[8, 9, 10] , , Вероятность выявления в опухоли транслокации ALK в такой особой группе больных метастатической аденокарциномой легкого без мутации EGFR составляет ~30%. [9] Но слияние EML4-ALK наблюдалось и у ранее куривших пациентов пожилого возраста.[8] В таблице №1 представлены результаты анализа, проведенного Европейским Консорциумом по известным мутациям при раке легкого.[11]

Следует отметить, что по некоторым оценкам, скрининг в ограниченной «обогащенной» популяции (аденокарцинома, некурящие) больных приводит к потере 50% случаев ALK+ НМРЛ.[12] Поэтому определение статуса ALK необходимо во всех случаях заболевания, за исключением «чистого» плоскоклеточного рака, крупноклеточного рака без ИГХ-признаков аденокарциномы.[13]

Пока неясно прогностическое значение транслокации ALK для больных НМРЛ.[14, 15, 16] , , В двух сбалансированных анализах влияния статуса ALK на продолжительность жизни и выживаемость без прогрессирования (ВбП) не выявлено достоверного различия между группами.[14, 16] Ретроспективный анализ показал достоверное уменьшение времени без прогрессирования у больных ALK-положительными опухолями, получавших ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) EGFR, в сравнении с больными ALK-отрицательным НМРЛ.[14, 16]

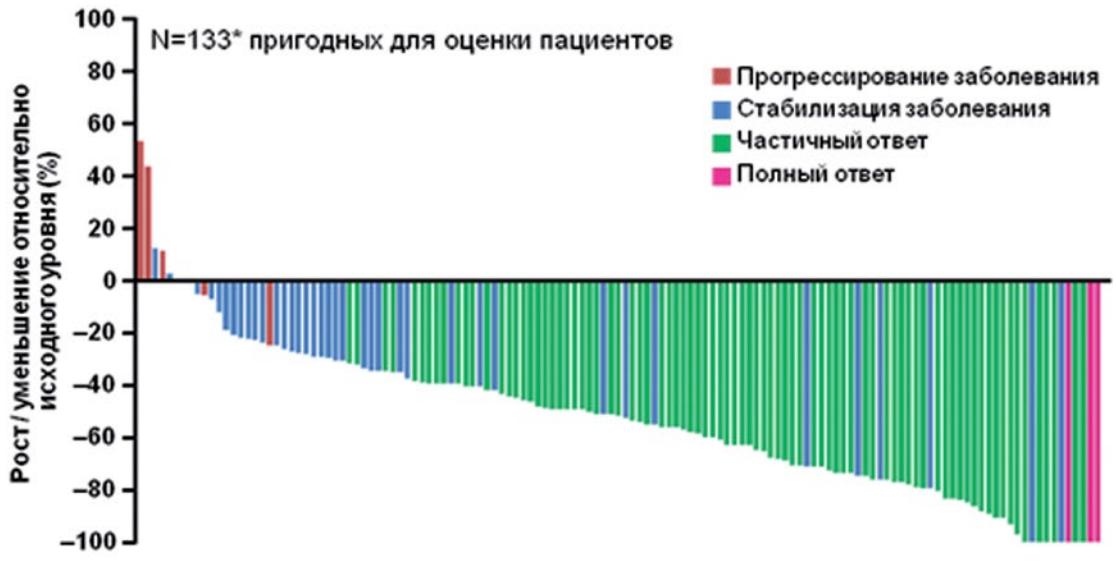


Рисунок 1. Наибольшее изменение целевых очагов относительно исходного уровня согласно оценкам исследователей

ALK – позитивный НМРЛ - особая подгруппа опухолей исходно резистентных к ИТК- EGFR, клинически схожая (гистологически аденокарцинома, мало- или некурившие) с группой пациентов, имеющих мутацию EGFR в опухоли. Выявление ALK+, как правило, исключает наличие мутаций EGFR и KRAS; однако отмечались одновременные мутации.[8, 9, 17]

Сегодня для выработки лечебной тактики во всех случаях метастатического и местно-распространенного неплоскоклеточного рака легкого необходимо достаточное для анализа (статус ALK, мутации EGFR, другие аномалии генома и биологические характеристики) количество опухолевой ткани. Предпочтительно, если образец опухоли получен до начала терапии. Хотя предварительные данные свидетельствуют о том, что биоптаты, полученные до или после завершения химиотерапии на основе препаратов платины, пригодны для анализа на транслокацию EML4-ALK. [18]

Стандартный метод выявления ALK+ НМРЛ – флюоресцентная гибридизация in situ (FISH) утвержден FDA как единственный тест, подтверждающий наличие реарранжировки ALK в опухоли. Позитивный результат FISH теста обязателен для назначения кризотиниба – внутриклеточного ингибитора ALK-рецептора. Практическое значение других методов обнаружения транслокации ALK – полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуногистохимического (ИГХ) исследования - пока не определено. Однако, ИГХ метод (с высокоспецифичными антителами) может использоваться как скрининг-тест реарранжировок ALK; положительный результат ИГХ – исследования должен быть подтвержден FISH тестом.[20, 21] ,

Кризотиниб (Ксалкори, Xalkori) конкурентный ингибитор АТФ тирозинкиназ рецепторов ALK, MET и ROS1, рекомендован комитетом по контролю продуктов и лекарств США (US Food and Drug Administration, FDA) 26 августа 2011 г для лечения распространенного ALK-положительного НМРЛ на основании результатов I фазы клинического исследования. В 2013 г NCCN рекомендовало применение кризотиниба при ALK+ и ROS1+ опухолях в первой линии лечения распространенного НМРЛ. [22]

Уже первое исследование - PROFILE 1001 – показало очень высокую противоопухолевую эффективность молекулы PF-02341066 (кризотиниб) у больных (в том числе и НМРЛ) с транслокацией гена ALK.[23] В результате исследования определены оптимальный терапевтический режим кризотиниба (250 мг внутрь 2 раза в день длительно), фармакокинетические параметры. Максимальная концентрация препарата отмечалась через 4-6 часов после приема натощак первой дозы, период полувыведения составляет 42 ч, равновесная концентрация достигается через 15 дней регулярного приема 2 раза в сутки период. Биодоступность препарата составляет 43%, прием пищи мало влияет на всасывание. Кризотиниб метаболизируется в печени системой ферментов CYP3A4/5: следовательно, ингибиторы (напр., кетоконазол) CYP3A4/5 значимо замедляют, а индукторы (напр., рифампицин) – ускоряют выведение препарата.

Непосредственная эффективность кризотиниба в группе 116 больных ALK+ НМРЛ, уже получавших несколько вариантов лекарственной терапии составила 61%; вероятность ВбП к 6 и 12 месяцам - 90 % и 81% соответственно, при медиане ВбП около 10 месяцев.[24] Рисунок №1 («водопад») дает графическое представление высокой противоопухолевой активности кризотиниба (n=133) в исследовании PROFILE 1001.[25].

Для небольшой группы (n=24) ALK+ больных НМРЛ уже в 1 линии лечения получавших кризотиниб, медиана времени до прогрессирования составила 18,3 мес. [24]

Продолжается исследование II фазы PROFILE 1005: кризотиниб в дозе 250 мг 2 р/день длительно назначается ранее леченным больным ALK+ НМРЛ (в т.ч. с метастазами в головной мозг). По данным оценки 261 (из PROFILE 1001/1005) случая лечения объективные эффекты отмечены в 59,8 %, медиана без прогрессирования составила 8,1 месяца (95 % ДИ: 6,8 – 9,7). [26] (рисунок 2). При эффективном лечении симпто-

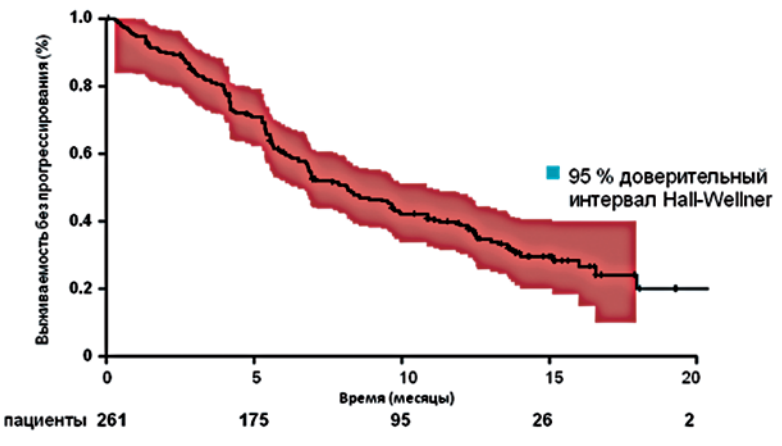


Рисунок 2. PROFILE 1005: выживаемость без прогрессирования при *ALK*+ НМРЛ

Таблица 1. Клинические характеристики больных ALK+ НМРЛ

Всего пациентов (n=901)	ALK+ (n=75)	ALK-отр (n=826)	Значение p
Средний возраст	52 года		< 0,001
Никогда не курившие	61 %	5,3 мес.	0,001
Количество пачко-лет для ранее куривших	17	5,6 мес.	0,003
Метастатическое поражение печени	23 %	6,9 мес.	0,004

Продолжение на стр. 12

Начало на стр. 11

мы заболевания быстро регрессируют (медиана 8 недель).[26, 27]

Препарат был эффективен и при метастатическом поражении головного мозга: из 18 случаев лечения зарегистрированы 2 полных плюс 2 частичных эффекта, и 12 стабилизаций.[26, 27]

Кризотиниб хорошо переносится и вызывает относительно немного побочных эффектов. Чаще всего (61% случаев), в начале лечения отмечаются преходящие нарушения зрения 1-2 степени: диплопия, фотопсия, светобоязнь, мерцание, затуманивание, накладывающиеся тени, нарушения поля зрения, ухудшение остроты, видимость посторонних предметов, изменение яркости. В условиях низкой освещенности (например, в сумерках) пациенты отмечают сохранение изображения, вспышки света, не связанные с реальными источниками света, сохранение изображений высококонтрастных предметов (например, полос).[24, 28]

Нарушения зрения отмечались чаще по утрам (46 % – 59 %) и/или вечерам (70 % – 74 %), длительность каждого эпизода составляла ≤1 минуты. Большинство пациентов сообщали, что нарушения зрения совсем не беспокоили их, или беспокоили немного, что практически не влияло на повседневную деятельность.[29] Механизмы этой токсичности пока остаются невыясненными: офтальмологическое обследование в подавляющем числе случаев не выявило значимых отклонений.

Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, боли в животе, стоматит), анорексия, слабость, лихорадка чаще всего были слабо выражены и преходящие.[6, 24, 30] Иногда тошнота и рвота значительно уменьшались при приеме препарата после еды. Периферические отеки 1-2 степени (28%) на фоне терапии кризотинибом могли усугубляться.[24]

Редко отмечались побочные эффекты 3-4 степени: повышение трансаминаз (АСТ и/или АЛТ), пневмониты и нейтропения. Снижение суточной дозы (иногда перерыв в лечении) позволяло продолжать эффективную терапию. [6, 24, 30]

Другое осложнение лечения кризотинибом - гипогонадизм, механизм которого неясен, может развиться довольно быстро. Учитывая длительность эффективной терапии необходимо активное выявление признаков снижения уровня тестостерона (астения, депрессия, снижение либидо и др.), измерение концентрации гормона в плазме и назначение заместительной терапии.[31]

По результатам рандомизированного клинического исследования (РКИ) III фазы (PROFILE 1007) во 2 линии лечения ALK+НМРЛ кризотиниб был эффективнее стандартных режимов химиотерапии доцетакселом и пеметрекседом.[32] В результате скрининга из 4967 больных аденокарциномой легкого выявлено 347 случая ALK+НМРЛ; пациенты рандомизированы в отношении 1:1 — 173 на терапию кризотинибом и 174 на химиотерапию (доцетаксел или пеметрексед) Непосредственная противоопухолевая эффективность кризотиниба составила 65% (95% ДИ, 58 -72), а химиотерапии (доцетаксел или пеметрексед) – 20% (95% ДИ, 14 - 26) (P<0.001). Эффективность кризотиниба - 66% (95% ДИ, 58 - 73) достоверно выше и пеметрекседа - 29% (95% ДИ, 21 - 39) и доцетаксела - 7% (95% ДИ, 2 - 16). Для пациентов получавших кризотиниб медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,7 мес, при химиотерапии - 3 мес (расчетная вероятность прогрессирования или смерти на кризотинибе (отношение шансов ОШ=0.49; 95% ДИ 0.37 - 0.64; P<0.001).

На момент проведения анализа из всех рандомизированных на лечение умерли 49 (28%) больных из группы кризотиниба и 47 (27%) получавших химиотерапию пациентов. Медиана продолжительности жизни в сравниваемых группах не отличалась и составила 20.3 мес (95% ДИ, 18.1 – не достигнута) для кризотиниба и 22.8 мес (95% ДИ, 18.6 – не достигнута) при химиотерапии (ОШ смерти 1.02; 95% ДИ, 0.68 - 1.54; P = 0.54). Из 174 больных получавших химиотерапию 112 (64%) при прогрессировании (по выбытии из исследования) в последующем получали кризотиниб; 34 больных (20%) после окончания химиотерапии не получили кризотиниб. Вероятно, именно последующее лечение кризотинибом значительной части больных из группы химиотерапии исказило результаты сравнительного анализа общей выживаемости: различий в продолжительности жизни для сравниваемых групп не выявлено. Пациенты отмечали более выраженный симпомный эффект кризотиниба, сопровождаемый значимым улучшением качества жизни.

Продолжают принимать кризотиниб 85 пациентов (49%), химиотерапия проводится 28 больным (16%).

Ожидаются результаты проспективного РКИ III фазы PROFILE 1014 (сравнение эффективности кризотиниба с режимом цис/карбоплатин + пеметрексед) при распространенном непоскоклеточном ALK+ раке легкого в первой линии лечения.

Прогрессирование заболевания на лечении кризотинибом

Практически неизбежно развивается резистентность опухоли к кризотинибу. Иногда она проявляется только метастазами в головной мозг, возможно вследствие низкой проницаемости препарата в центральную нервную систему.[33] В таком случае оправдано локальное лечение, направленное на очаги в головном мозге (лучевая терапия) и продолжение лечения кризотинибом для контроля нецеребральных опухолевых проявлений.

Уже описан целый ряд вторичных мутаций ALK-киназного домена, отвечающих за снижение эффективности кризотиниба.[34] Увеличение числа копий транслоцированного гена ALK (copy number gain - CNG) в опухолевой клетке иногда в сочетании с другими мутациями киназного домена рассматриваются как основные причины приобретенной резистентности.[35, 36, 37] , ,

При анализе случаев кризотиниб-резистентного заболевания описаны и несколько различных вторичных повреждений генома в тех же клетках с ALK-транслокацией и уникальные онкогенные мутации в новых опухолевых клонах (где исчезает исходная реарранжировка ALK). В этих случаях теоретически возможна и деактивация ALK-сигнального пути.[34] К вариантам таких вторичных или уникальных мутаций можно отнести и мутации EGFR и K-ras, увеличение числа копий гена KIT, и лиганд-зависимые варианты активации «дикого» типа EGFR и HER2.[35, 36, 38] Согласно консервативной оценке случаи не-ALK–зависимых вариантов резистентности к кризотинибу встречаются также часто, как и мутации и увеличение копийности ALK.

Что далее? Перспективы и проблемы

Целый ряд ALK- ИТК находятся на разных стадиях исследований; некоторые молекулы оказались эффективными против опухолей как с увеличением числа копий ALK, так и некоторых типичных мутациях ALK, определяющих резистентность к кризотинибу.[39, 40] , Ингибиторы ALK–киназы - LDK378 (Novartis) и AP26113 (ARIAD)—уже изучаются в терапии ALK+ НМРЛ (в т.ч. и при неэффективности кризотиниба). Ганетеспиб (STA-9090; Synta Pharmaceuticals) – блокатор Hsp90 (белок теплового шока 90) и ретаспимицин (IPI-504; Infinity Pharmaceuticals) проявили клиническую эффективность как при ALK+ НМРЛ (кризотиниб-наивном) так и в предклинических моделях опухолей с типичными ALK-мутациями, отвечающими за резистентность к кризотинибу.[41, 42] ,

Уже активно изучаются в клиниках представители второго поколения ингибиторов ALK and ROS1. На ASCO 2013 представлены предварительные результаты применения молекулы AP26113 - ALK и ROS1 блокатора, показавшего in vitro активность против активирующей мутации EGFR и T790M. Непосредственная эффективность препарата в группе ALK+ кризотиниб-резистентных больных составила 75%, в том числе и при метастазах в головной мозг.

Теоретически, усовершенствование собственно ALK-направленной лечебной стратегии при не-ALK–зависимом типе резистентности малоэффективно, поэтому многие исследования новых молекул требуют повторной биопсии для выяснения причин и механизмов резистентности, определяющих клинический исход. Возможно, лучшие результаты в таком случае принесет сочетание молекулярно-направленных агентов с различными мишенями или сочетание с химиотерапией. Уже была отмечена высокая эффективность пеметрекседа (в т.ч. в сочетании с платиновыми производными) при ALK+ NSCLC.[44, 45] , В РКИ PROFILE 1007 также отмечена высокая непосредственная эффективность пеметрекседа - 29% - при ALK+ NSCLC во второй линии терапии в сравнении с общей популяцией больных аденокарциномой легкого (12.8%) [47, 48] ,

— но медиана выживаемости до прогрессирования составила лишь 4.2 месяца.[32]

Пока неизвестно, влияют ли и механизмы приобретенной лекарственной резистентности к кризотинибу на эффективность химиотерапии, если да, то как. Независимо от вида резистентности, при изолированных проявления прогрессии (например, метастазы в мозг, локальное прогрессирование - т.н. «олигометастатический» процесс) можно рассматривать разные варианты локального аблятивного воздействия (стереотаксическая лучевая терапия, метастазэктомия) при продолжении терапии кризотинибом в целях сохранения контроля за непрогрессирующими очагами.[24]

Кризотиниб (Ксалкори) одобрен для лечения ALK+НМРЛ клиническими руководствами ASCO, ESMO, и NCCN. 29 ноября 2012 г Кризотиниб (Ксалкори) одобрен МЗ РФ для терапии распространенного НМРЛ, экспрессирующего киназу анапластической лимфомы (ALK+). Препарат назначается в дозе 250 мг 2 раза в день внутрь длительно. При развитии нежелательных явлений доза препарата может быть снижена до 200 мг 2 раза в день.

Ксалкори – эффективный таргетный препарат, зарегистрированный в РФ для лечения строго определенной группы больных ALK-положительным распространенным немелкоклеточным раком легкого. Он характеризуется отличным профилем побочных эффектов, которые лучше переносятся и поддаются коррекции, сравнительно с монохимиотерапией. Кризотиниб лучше химиотерапии уменьшает выраженность проявлений рака легкого и повышает качество жизни больных относительно исходного уровня. Эти результаты свидетельствуют в пользу возможности применения Ксалкори в качестве стандартной терапии распространенного ALK+ НМРЛ.

Для оптимального использования высокоэффективного индивидуального лечения НМРЛ необходимо развивать и применять молекулярно-генетическую диагностику опухоли на разных этапах опухолевой прогрессии. Пока лишь для небольшой группы пациентов со специфическими, молекулярно-детерминированными подвидами опухолей уже применяемые и перспективные (клинические исследования) таргетные препараты дают возможность высокоэффективного лечения и продления жизни.

Литература

1 Webb TR, Slavish J, George RE, et al. Anaplastic lymphoma kinase: role in cancer pathogenesis and small-molecule inhibitor development for therapy. Expert Rev Anticancer Ther. 2009;9(3):331-356

2 Le Beau MM, Bitter MA, Larson RA, et al. " The t(2;5)(p23;q35): a recurring chromosomal abnormality in Ki-1-positive anaplastic large cell lymphoma." Leukemia, 3(12) 1989: 866-870

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

4 Rikova K, Guo A, Zeng Q, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. Cell. 2007;131(6):1190-1203

5 Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y, et al. KIF5B-ALK, a novel fusion oncokinase identified by an immune-histochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer. Clin Cancer Res. 2009; 15 (9):3143-3149.

6 Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer.et al. N Engl J Med.2010; 363 (18):1693–1703

7 Garber K. ALK, lung cancer, and personalized therapy: portent of the future [published online ahead of print May 11, 2010]. J Natl Cancer Inst. 2010;102(10):672-675. doi: 10.1093/jnci/djq184

8 Rodig et al., Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population Clin Cancer Res. 2009; 15:5216-5223

9 Shaw A, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK.J Clin Oncol. 2009; 27:4247-4253

10 Varella-Garcia et al., IASLC 2011; Abs #O05.01

11 Varella-Garcia et al., ASCO 2012; Abs 7589

12 Atherly AJ, Camidge DR. The cost-effectiveness of screening lung cancer patients for targeted drug sensitivity markers. . Br J Cancer. 2012;106(6):1100-1106.

13.Lindeman NI, et al. Molecular Testing Guideline for Selection of Lung Cancer Patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology J Thor Oncol 2013, doi;10.1097/JTO.0b013e318290868f

14 Lee et al., Comparative analyses of overall survival in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive and matched wild-type advanced nonsmall cell lung cancer. Cancer 2011; 118:3579–3586

15 Yang P, Kulig K, Boland J M et al. Worse Disease-Free Survival in Never-Smokers with ALK+ Lung Adenocarcinoma, J Thorac Oncol 2012; 7:90–97

16 Kim et al., Distinct clinical features and outcomes in never-smokers with nonsmall cell lung cancer who harbor EGFR or KRAS mutations or ALK rearrangement. Cancer 2012; 118:729–39

17 Zhang et al. Fusion of EML4 and ALK is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression.
Molecular Cancer 2010, 9: Article 188

18 Huang et al., Changes in molecular profile following platinum chemotherapy in NSCLC.
ASCO 2011; abstr 10518

19 Camidge DR, Kono SA, Flacco A, et al. Optimizing the detection of lung cancer patients harboring anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangements potentially suitable for ALK inhibitor treatment. Clin Cancer Res. 2010; 16(22):5581-5590.

20 Thunnissen E, et al. EML4-ALK testing in non-small cell carcinomas of the lung: a review with recommendations. Virchows Arch. 2012; 461(3): 245-57

21 Mino-Kenudson M, Chirieac LR, Law K et al. A Novel, Highly Sensitive Antibody Allows for the Routine Detection of ALK-Rearranged Lung Adenocarcinomas by Standard Immunohistochemistry .Clin Cancer Res. 2010; 16(5):1561-71. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2845

22 NCCN guidelines, ver. 2, 2013. www.nccn.org

23 Tan W et al. Pharmacokinetics (PK) of PF-02341066, a dual ALK/MET inhibitor after multiple oral doses to advanced cancer patients. J Clin Oncol 2010; 28:15S abstr 2596

24 Camidge DR, Bang Y, Kwak EL, et al. Progression-free survival from a phase I study of crizotinib (PF-02341066) in patients with ALK-

positive non-small cell lung cancer. J Clin Oncol.2011;29(suppl): abstr 2501.
25 Camidge DR Bang Y, Kwak EL et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study Lancet Oncol 2012; 13:1011-1019
26 Kim et al., Updated Results of a Global Phase II Study with Crizotinib in Advanced ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) ESMO 2012; abstr 1230PD
27 Riely G, et al. IASLC Chicago Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology 2012; abstr 166
28 Solomon et al., Preliminary Characterization of Visual Events Reported by Patients Receiving Crizotinib for the Treatment of Advanced ALK-positive Non-small Cell Lung CancerECCO-ESMO 2011; Abs 3030
29 Besse et al. Visual Disturbances in Patients (Pts) with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated with Crizotinib ESMO 2012; Abstr. 1268P
30 Crinò L, Kim D, Riely GJ, et al. Initial phase II results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005. J Clin Oncol. 2011;29(suppl): abstr 7514
31 Weickhardt AJ, Rothman MS, Salian-Mehta S, et al. Rapid onset hypogonadism secondary to crizotinib use in men with metastatic non-small cell lung cancer. Cancer. In press.
32 Shaw AT, Kim D-W,Nakagawa K, et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. N Engl J Med 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1214886
33 Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. J Clin Oncol. 2011;29(15):e443-e445
34 Camidge DR, Doebele RC. Treating ALK-positive lung cancer—early successes and future challenges. Nat Rev Clin Oncol. 9, 268-277 (May 2012) | doi:10.1038/nrclinonc.2012.43.)
35 Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2012;18(5):1472-1482.
36 Katayama R, Shaw AT, Khan TM, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancers. Sci Transl Med. 2012;4 (120):120ra17
37 Katayama R, Khan TM, Benes C, et al. Therapeutic strategies to overcome crizotinib resistance in non-small cell lung cancers harboring the fusion oncogene EML4-ALK. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(18):7535-7540
38 Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. Clin Cancer Res. 2008;14(13):4275-4283.)
39 Zhang S, Wang F, Keats J, et al. Crizotinib-resistant mutants of EML4-ALK identified through an accelerated mutagenesis screen. Chem Biol Drug Des. 2011;78(6):999-1005.
40 Heuckmann JM, Hölzel M, Sos ML, et al. ALK mutations conferring differential resistance to structurally diverse ALK inhibitors. Clin Cancer Res. 2011;17(23):7394-7401
41 Sequist LV, Gettinger S, Senzer NN, et al. Activity of IPI-504, a novel heat-shock protein 90 inhibitor, in patients with molecularly defined non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol.2010; 28(33):4953-4960.
42 Wong K, Koczywas M, Goldman JW, et al. An open-label phase II study of the Hsp90 inhibitor ganetespib (STA-9090) as monotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol. 2011;29(suppl): abstr 7500.
43 Camidge DR, Bazhenova L, Salgia S, et al. First-in-human dose-finding of the ALK/EGFR inhibitor AP26113 in patients with advanced malignancies: Updated results. Program and abstracts of the 2013 ASCO Annual Meeting; May 31-June 4, 2013; Chicago, Illinois. Abstract 8031
44 Camidge DR, Kono SA, Lu X, et al. Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangements in non-small cell lung cancer are associated with prolonged progression-free survival on pemetrexed. J Thorac Oncol. 2011;6(4):774-780
45 Lee JO, Kim TM, Lee SH, et al. Anaplastic lymphoma kinase translocation: a predictive biomarker of pemetrexed in patients with non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2011;6(9):1474-1480
46 Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004;22:1589-97
47 Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. Oncologist 2009; 14:253-63.

РАК ЛЕГКОГО: НЕКОТОРЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, НЕОПУБЛИКОВАННЫЕ В ГАЗЕТЕ RUSSCO В 2013 ГОДУ

Подготовлено Орловой К.В., РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Рандомизированное исследование III фазы, сравнивающее эффективность комбинации пеметрекседа с карбоплатином с последующей поддерживающей терапией пеметрекседом и эффективность комбинации паклитаксела, карбоплатина, бевацизумаба с последующей поддерживающей терапией бевацизумабом у больных с распространенным неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого.

Пеметрексед/карбоплатин (PemC) и паклитаксел/карбоплатин/бевацизумаб (PCB) являются режимами, которые используются в качестве терапии первой линии в лечении распространенного неплоскоклеточного (НП) немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Первичной целью было сравнение выживаемости без прогрессирования (ВПБ) при отсутствии токсичности 4 степени (G4ВБП) между режимами с использованием двух и трех препаратов в лечебных группах.

В исследование были включены пациенты в возрасте ≥18 лет, имеющие IV стадию НП НМРЛ (в соответствии с системой стадирования AJCC v7.0), и общим состоянием по шкале ECOG 0/1. Пациенты были рандомизированы (1:1) на получение 4 циклов индукционной терапии (группа PemC: Pem, 500 мг/м2 и C, AUC = 6; группа PCB: P, 200 мг/м2, C, AUC = 6, и B, 15 мг/кг) с продолженной поддерживающей терапией Pem (группа PemC) или B (группа PCB) при отсутствии прогрессирования болезни или досрочного завершения терапии. Вторичными конечными точками были ВБП, общая выживаемость (ОВ), общая частота ответов, а также частота контроля опухоли (ЧКО). Данные об эффективности были анализированы на основании полной выборки в зависимости от исходно назначенного лечения. Оценка данных безопасности проводилась в соответствии с общими критериями токсичности CTCAE версия 3 для пациентов, которые получили ≥ 1 дозы лечения в рамках исследования.

Пациенты были рандомизированы на получение PemC (N = 182) или PCB (N = 179). Пациенты были сбалансированы по исходным характеристиках в обеих группах: средний возраст 66/66лет; % женщин 42/42; % пациентов с общим состоянием по шкале ECOG 0 = 47/47; % пациентов с IV M1a стадией составил 29/30. В группах PemC и PCB медиана G4ВБП составила 3.91 и 2.86 мес. (ОР = 0.85, 90% ДИ 0.7, 1.04, p = 0.176); ВБП и ОВ имела ОР = 1.06 (95% ДИ 0.84, 1.35), p = 0.610, и ОР = 1.07 (95% ДИ 0.83, 1.36), p = 0.616, соответственно. В группах PemC и PCB частота ответов была 23.6% и 27.4%; ЧКО- 59.9% и 57.0%, соответственно. Анемия 3/4 степени (18.7% против 5.4%) и тромбоцитопения (24.0% против 9.6%) чаще наблюдались в группе PemC; в то время как нейтропения 3/4 степени (48.8% против 24.6%) и алопеция 1/2 степени (28.3 против 8.2%) чаще наблюдались в группе PCB.

Группа PemC по сравнению с группой PCB не показала улучшения в отношении G4ВБП. Достоверных различий в ВБП и ОВ между двух- и трехкомпонентными режимами также получено не было. Непредвиденных нежелательных реакций в ходе исследования не наблюдалось. Профиль токсичности был различен между группами, но оба режима продемонстрировали удовлетворительную переносимость.

Zinner et al. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr LBA8003)

Рандомизированное исследование III фазы комбинации пеметрекседа и бевацизумаба по сравнению с комбинацией пеметрекседа, бевацизумаба и карбоплатина в качестве терапии первой линии пожилых пациентов с распространенным неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (НП НМРЛ): пациенты старше 65 лет.

Пеметрексед (P) и бевацизумаб (B) являются эффективными препаратами при лечении НП НМРЛ. В данном исследовании были изучены преимущества комбинации PB с карбоплатином (C) у пожилых пациентов ≥ 65 лет с НМРЛ.

В многоцентровое (27 центров в Германии), открытое исследование III фазы включали пациентов с IIIb/IV стадией НП НМРЛ. Пациенты были рандомизированы в отношении 1:1 в группу P в дозе 500 мг/м2 + B в дозе 7.5 мг/кг или в группу P+B+C (AUC5) в день 1 каждые 3 недели, от 4 до 6 циклов терапии, с последующей поддерживающей терапией B или P+B. Первичной конечной точкой была оценка выживаемости без прогрессирования (ВБП). Вторичные конечные точки включали оценку общей выживаемости (ОВ), 1-летней выживаемости, общей частоты ответа (ЧО), а также переносимость терапии (нежелательные явления/серьезные нежелательные явления, НЯ/СНЯ).

С сентября 2009 года по январь 2012 года в исследование был включен 271 пациент, из которых 251 - оценен. Группы были сбалансированы по исходным характеристикам (PB 118 пациентов, PBC 133 пациента). Средний возраст был 71 год в группе PB и 72 года в группе PBC. Медиана ВБП составила 4.8 мес. в группе PB и 6.8 мес. в группе PBC. Сравнение лечения для подгрупп пациентов с общим состоянием ECOG 0-1 в группах (PB 112 пациентов, PBC 126 пациентов): p=0.0426 (Тест Уилкоксона), отношение рисков (ОР) = 1.31 (95% ДИ 0.99-1.73). ЧО составила 31.4% в группе PB по сравнению с 44.4% в группе PBC (p=0.0343). Медиана ОВ составила 11.6 мес. в группе PB по сравнению с 15.2 мес. в группе PBC. Сравнение лечения для подгрупп пациентов с общим состоянием ECOG 0-1: p=0.2050, ОР = 1.20 (95% ДИ 0.85-1.70). Показатели 1-летней выживаемости были 48.2% и 58.8%, соответственно. Медиана ОВ в небольшой группе пациентов с общим состоянием по шкале ECOG –2 составила 11.5 мес. в группе PB по сравнению с 3.8 мес. в группе PBC. Профиль НЯ 3/4 степени и СНЯ был сопоставим в обеих группах, 76 пациентов (64.4%) имели НЯ 3/4 степени в группе PB и 87 пациентов (65.4%) в группе PBC; 58 (49.2%) пациентов имели СНЯ в группе PB и 64 пациента (48.1%) в группе PBC.

Комбинация PBC продемонстрировала убедительную эффективность с медианой ОВ в 15.2 мес. и приемлемым профилем токсичности для пожилых больных НП НМРЛ. Добавление карбоплатина рекомендуется для пациентов, соответствующих критериям назначения этого препарата. Несмотря на это, введение карбоплатина у пациентов с общим состоянием по шкале ECOG – 2 должно быть тщательно оценено.

Schuette et al. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 8013)

Рандомизированное исследование III фазы по изучению эрлотиниба против химиотерапии в качестве терапии второй линии у пациентов с неоперабельным немелкоклеточным раком легкого с использованием стратификации по протеомному анализу (PROSE).

В качестве второй линии терапии пациентов с распространенной формой НМРЛ после прогрессирования на фоне платина-содержащих режимов обычно используют химиотерапию (ХТ) или эрлотиниб (Е). Улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП) среди пациентов, получающих Е, связано с наличием мутации в гене EGFR. Тем не менее, исследование оптимизирующее лечение пациентов без мутации в гене EGFR или с неизвестным статусом гена EGFR или с плоскоклеточным гистологическим типом опухоли имеет клиническое значение. VeriStrat (VS) является тестом на определение сывороточного белка, который в соответствии с классификацией может быть «хороший» (VSG) или «плохой» (VSP) и демонстрирует прогностическое и предиктивное значение. PROSE является мультицентровым, проспективным, рандомизированным исследованием, оценивающим биомаркеры, которое было спланированное чтобы оценить способность VS предсказывать выживаемость пациентов с НМРЛ, получающих в качестве второй линии терапии Е или ХТ. Это первое завершенное проспективное рандомизированное исследование после проекта MARVEL (Freidlin et al.JNCI. 2010).

285 пациентов, стратифицированные по общему состоянию по шкале ECOG, статусу курения и заслепленные в соответствии с классификацией VS перед началом лечения, были рандомизированы 1:1 на получение Е или ХТ в стандартных дозах. Первичной конечной точкой была общая выживаемость (ОВ) и первичной гипотезой было значительное взаимодействие между статусом VS и лечением. Размер выборки был рассчитан на основе предполагаемого отношения 65%/35% для VSG/VSP и отношения рисков для взаимодействия 2.35 с ошибкой первого рода для двустороннего критерия (α=0.05) и 90% мощностью.

263 пациента (129 – Е, 134 – ХТ) были включены в первичный анализ популяции в соответствии с протоколом. В соответствии с классификацией 68% пациентов из группы ХТ и 72% пациентов из группы Е имели VSG. Анализ проводили при наличии 226 событий. Исследование достигло первичной конечной цели: значительного взаимного влияния между лечением и VeriStrat классификацией со значением взаимодействия p=0.037. Пациенты в группе VSP показали ухудшение на Е по сравнению с ХТ (ОР: 1.72, 95% ДИ: 1.08-2.74); значительных различий в ОВ между лечебными группами в группе VSG получено не было (ОР: 1.09, 95% ДИ:0.79-1.50). Материал, для проведения исследования на наличие мутации в генах EGFR и KRAS был доступен у 194 пациентов из 198 с гистологическим подтверждением диагноза.

Продолжение на стр. 14

Начало на стр. 13

Результаты позволяют предположить, что VS статус является предиктором различий в улучшении ОВ для Е по сравнению с ХТ во второй линии лечения, дополняя результаты ретроспективного анализа NCIC BR.21, где прогностический характер VS был доказан (Carbone et al. JTO. 2012).

Lazzari et al. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr LBA8005)

Рандомизированное исследование III фазы по изучению эрлотиниба против доцетаксела в качестве терапии второй или третьей линии у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и наличием мутации EGFR или без нее: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA).

Эрлотиниб (E) и доцетаксел (D) являются стандартом оказания помощи пациентам, которые ранее получали лечение по поводу распространенного НМРЛ. Несмотря на то, что E показал значительное клиническое улучшение по сравнению с оптимальной поддерживающей терапией у пациентов без мутации EGFR, остается неизвестным, какой из препаратов будет более активен в отношении болезни: E или D.

В открытое многоцентровое исследование III фазы пациенты были рандомизированы на получение E (150мг, ежедневно) или D (60 мг/м2, каждые 3 недели) путем метода минимизации в соответствии с полом, общим состоянием, гистологическим типом опухоли и учреждением. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП), а вторичная конечная точка включала общую выживаемость (ОВ), частоту ответов, безопасность и анализ опухолей без мутации EGFR. В исследование включали пациентов с морфологически верифицированным НМРЛ стадии IIIB или IV (AJCC версия 6), которые ранее получили одну или две линии химиотерапии включая хотя бы один платин-содержащий препарат, имеющие измеряемые очаги и общее состояние по шкале ECOG 0-2. Целевой размер выборки был рассчитан на 280 пациентов исходя из того, что E был лучше по сравнению с D в отношении ВБП (3.5 мес. v 2.5 мес., α =0.05 [двусторонний критерий], β =0.80).

С августа 2009 по июль 2012 был включен 301 пациент из 41 института. В популяции с учетом назначенного лечения 150 и 151 пациент был рандомизирован на получение E и D, соответственно, включая 109 (73%, E) и 89 (59%, D) пациентов без мутации EGFR. Медиана ВБП и ОВ для группы E по сравнению с D составили: 2.0 мес. (95% ДИ: 1.3-2.8) против 3.2 мес. (2.8-4.0, log-rank p=0.092; ОР=1.22, 95% ДИ: 0.97-1.55), и 14.8 мес. (9.0-19.4) против 12.2 мес. (9.0-15.5, p=0.527; ОР=0.91, 95% ДИ: 0.68-1.22). ВБП и ОВ для пациентов без мутации EGFR в группе E по сравнению с D составили 1.3 мес. против 2.9 мес. (p=0.013; ОР =1.44, 95% ДИ: 1.08-1.92), и 9.0 мес. против 9.2 мес. (p=0.914; ОР =0.98, 95% ДИ: 0.69-1.39). Основной токсичностью 3/4 степени была сыпь (13.3% [E] v 0.7% [D]) и лейкопения (5.4% [E] v 62.9% [D]).

E не удалось продемонстрировать улучшение ВБП по сравнению с D. Вместе с тем, ВБП была значительно дольше у пациентов без мутации EGFR, получающих D, по сравнению с E, но эти различия не обуславливали изменения ОВ в этом исследовании.

Okano et al. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 8006)

Рандомизированное, двойное-слепое исследование III фазы LUME Lung 1: Нинтеданиб (BIBF 1120) в комбинации с доцетакселом у пациентов с НМРЛ, которые имели прогрессирование болезни после первой линии химиотерапии

Нинтеданиб (N) является ингибитором VEGFRs, PDGFRs, и FGFRs. LUME Lung 1 - это плацебо (P) контролируемое исследование III фазы по изучению комбинации N с доцетакселом (D) у пациентов с местнораспространенным/метастатическим НМРЛ после прогрессирования болезни на фоне терапии первой линии.

Пациенты с IIIB/IV стадией или рецидивом НМРЛ (стратификация проводилась по гистологическому типу, общему состоянию по шкале ECOG, предшествующему лечению бевацизумабом и метастатическому поражению головного мозга) были рандомизированы на получение N в дозе 200 мг два раза в день + D 75 мг/м2 каждые 21 день (количество пациентов 655) или на получение P и D в том же режиме (количество пациентов 659). Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП) после 713 событий (двусторонний стратифицированный лог-ранковый критерий, α=5%, β=10%). Вторичной конечной точкой была общая выживаемость (ОВ).

Группы были сбалансированы по характеристикам пациентов. Комбинация N с D увеличивала ВБП по сравнению с группой P и D (ОР 0.79; ДИ: 0.68, 0.92; p=0.0019; среднее значение 3.4 против 2.7 мес.) независимо от гистологического типа опухоли (плоскоклеточный тип: ОР 0.77, p=0.02; аденокарцинома: ОР 0.77, p=0.02). ОВ была больше среди всех пациентов с аденокарциномой (HR 0.83; p=0.0359; медиана 12.6 против 10.3 мес.) с наибольшим улучшением, которое наблюдалось среди пациентов с аденокарциномой с T<9мес. (ОР 0.75; p=0.0073; медиана 10.9 против 7.9 мес.). Тенденция к улучшению ОВ была отмечена у всех пациентов (ОР 0.94; p=0.272; медиана 10.1 vs 9.1). Значительное преимущество ОВ наблюдалось среди всех пациентов с поправкой на СНД (ОР 0.88; ДИ: 0.78, 0.99; p=0.0365). Частота контроля опухоли была лучше в группе пациентов получающих N + D с аденокарциномой (отношение шансов [ОШ] 1.93; p<0.0001), среди пациентов с аденокарциномой при T<9мес. (ОШ 2.90; p<0.0001) и среди всех пациентов (ОШ 1.68; p<0.0001). Наиболее частыми нежелательными явлениями были диарея (любой степени: 42.3 против 21.8%; ≥3 степени: 6.6 против 2.6%) и повышения уровня АЛТ (любая степень: 28.5 против 8.4%; ≥3 степени: 7.8 против 0.9%), по группам соответственно. Частота развития нежелательных явлений ≥3 была 71.3 против 64.3%. Прекращение терапии, связанное с развитием нежелательных явлений ≥3 степени, таких как повышение АД, кровотечение или тромбоз, было одинаковым в обеих группах (22.7 против 21.7%).

Комбинация N + D улучшает ВБП независимо от гистологического типа опухоли, а также увеличивает ОВ среди пациентов с аденокарциномой легкого. Нежелательные явления контролировались путем редукции дозы или проведением симптоматической терапии.

Reck et al. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr LBA8011)

Промежуточные результаты исследования II фазы BRF113928 препарата дабрафениб у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с мутацией в гене BRAF V600E.

Активирующие мутации BRAF V600E при НМРЛ встречаются в < 2% опухолей, преимущественно в аденокарциномах. Ингибитор BRAF- дабрафениб продемонстрировал свою активность при меланоме кожи с мутацией BRAF V600. Авторы представили промежуточные данные об эффективности и безопасности, полученные на 17 пациентах, включенных в исследование II фазы BRF113928 у пациентов с IV стадией НМРЛ с мутацией BRAF V600E, которые получали ранее и имели прогрессирование болезни (ПБ) на фоне хотя бы одной линии химиотерапии. Дабрафениб назначался в дозе 150 мг перорально 2 раза в день, ежедневно. Первичной конечной точкой было оценить общую частоту ответов (ЧО) в соответствии с критериями RECIST 1.1 на основании оценки исследователями.

Средний возраст 17 пациентов составил 69 лет (51-77). Большинство пациентов были мужчины (12/17), все пациенты были белой расы, имели по гистологическому типу – аденокарциному, а также 13 пациентов ранее были курильщиками. Все пациенты получали ранее хотя бы одну линию химиотерапии и имели ПБ, 5 пациентов получали ≥ 2 линий терапии. Оценка эффекта проведена для 13 пациентов. Лучшим ответов для всех этих пациентов был частичный ответ у 7 пациентов; 1 пациент имел стабилизацию болезни и 4 пациента – ПБ; 1 пациент был снят с лечения из-за серьезного нежелательного явления (реакция гиперчувствительности) до оценки ответа опухоли на лечение. Таким образом, ЧО составила 54%. Среднее время продолжительности лечения составило 9 недель (от 1 до 69 недель). Среди 5 пациентов с подтвержденным ЧО, продолжительность ответа составила 29 и 49 недель для 2х пациентов, которые уже имеют прогрессирование заболевания, а остальные 3 пациента продолжают получать терапию на 6+ до 24+ неделе. Безопасность дабрафениба среди пациентов с НМРЛ соответствует тому, что наблюдалось ранее. Наиболее частыми нежелательными явлениями были снижение аппетита, утомляемость, астения, одышка и тошнота, в основном 1-2 степени. 5 пациентов (29%) имели нежелательные явления 3 степени, и 1 пациент (6%) имел серьезное нежелательное явление 4 степени (кровотечение).

Таким образом, дабрафениб продемонстрировал раннюю противоопухолевую активность в отношении пациентов с НМРЛ с мутацией BRAF V600E, ранее получавших лечение, с ЧО 54%. В исследовании отмечена самая большая продолжительность ответа на сегодняшний день, которая составила 49 недель. Дабрафениб обычно хорошо переносится в этой группе больных. Исследование будет продолжено.

Planchard et al. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 8009)

Клиническая активность ALK ингибитора LDK378 при распространенном ALK-позитивном немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ)

При НМРЛ встречается реаранжировка в области локализации гена ALK. Опухоль становится чувствительной к ингибиторам тирозинкиназы (ТКИ), таким как кризотиниб, но резистентность неизбежно развивается. LDK378 является новым ТКИ этой группы.

В многоцентровое исследование I фазы был включен 131 пациент с распространенными злокачественными новообразованиями и с генетическими перестройками в области гена ALK, включая 123 пациента с НМРЛ с реаранжировкой гена ALK (ALK+) (установленная при проведении FISH реакции). LDK378 назначали в дозе от 50 до 750 мг перорально, 1 раз в день, ежедневно. У всех пациентов оценивали фармакокинетику, ответ опухоли на лечение и нежелательные явления (НЯ). Биопсия опухоли была выполнена у >20 пациентов с кризотиниб-резистентной болезнью до начала лечения LDK378 с целью выявления кризотиниб-резистентных мутаций.

С 08 ноября 2012 года был включен 131 пациент (38% мужчин, средний возраст составил 53 года), включая 59 пациентов в фазе с эскалацией дозы, в течение которой была установлена максимальная переносимая доза (МПД) - 750 мг однократно ежедневно, а также 72 пациента в расширенной когорте с МПД. Среди 88 пациентов с НМРЛ, подлежащих оценке, которые получали LDK378 в дозе 400-750 мг ежедневно, общая частота ответов составила 70%, с 40 подтвержденными и 22 неподтвержденными ответами. ЧО в подгруппе кризотиниб-резистентных пациентов (N=64) составила 73%, с 31 подтвержденным и 16 неподтвержденными ответами. По состоянию на 08 ноября 2012 года 50% пациентов с неподтвержденными ответами продолжили лечение. Ответы наблюдались у пациентов с различными кризотиниб-резистентными мутациями, также как и у пациентов без выявленных мутаций. Кроме того, отмечались ответы у пациентов с метастазами в ЦНС, ранее не получавших лечение по этому поводу. Среди пациентов с НМРЛ и подтвержденным ответом средняя продолжительность ответа была 7.4 мес. (95% ДИ, 6.7 – NR), и 78% имели продолжительность ответа ≥6 мес. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 8.6 мес. (95% ДИ, 4.3 – 19.3) среди всех 123 пациентов с НМРЛ. Наиболее частыми НЯ были тошнота (72%), диарея (69%), рвота (50%) и утомляемость (31%). Наиболее частыми НЯ 3/4 степени были повышение уровня АЛТ (12%) и АСТ (6%), диарея (7%).

LDK378 вызывает продолжительные ответы у большинства пациентов с распространенным ALK+ НМРЛ, включая пациентов, резистентных к кризотинибу и наличием или отсутствием кризотиниб-резистентных мутаций.

Tsang Shaw et al. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 8010)

Рандомизированное исследование по изучению ганетеспиба, ингибитора белка теплового шока 90, в комбинации с доцетакселом по сравнению с доцетакселом в монотерапии у пациентов с аденокарциномой легкого в качестве терапии второй линии (GALAXY-1).

Белок теплового шока 90 (Hsp90) имеет решающее значение для биологической эффективности ряда белков. Ганетеспиб (G) представляет собой мощный ингибитор (Hsp90) второго поколения с благоприятным профилем безопасности и клинической активности в монотерапии.

На основании доклинических данных о взаимодействии между доцетакселом (D) и G было спланировано рандомизированное (1:1), международное открытое исследование по сравнению D в монотерапии и в комбинации с G. В исследование были включены пациенты с распространенной формой аденокарциномы легкого, которые ранее получили одну линию химиотерапии, с общим состоянием по шкале ECOG 0/1. D пациенты получали в режиме 75 мг/м2 в день 1, каждые 3 недели. В исследовательской группе, пациенты также получали D в день 1 и G по 150 мг/м2 в дни 1 и 15. Равными первичными конечными точками были выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов с повышением уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) или опухоли с мутацией KRAS. Ключевой вторичной конечной точкой были общая выживаемость (ОВ) и ВБП среди всех пациентов с аденокарциномой легкого. Планируемый набор составил 240 пациентов с аденокарциномой, 120 – с повышением уровня ЛДГ и 80 с мутацией в гене KRAS. Для статистической обработки использовали односторонний критерий.

С ноября 2012 года было включено 255 пациентов с аденокарциномой легкого; результаты приводятся для этой группы пациентов. Группы лечения были сбалансированы по характеристикам пациентов (средний возраст 60 лет, мужчины ~60%, общее состояние по шкале ECOG 0 ~40% и никогда не курившие пациенты составили ~25%). Среднее количество циклов лечения для D+G против D составило 5 против 4; нежелательными явлениями 3/4 степени были: нейтропения 38% против 37%; утомляемость 4% против 3%; анемия 7% против 6%; диарея 3% против 0; повышение температуры с нейтропенией 8% против 2%, соответственно. На момент публикации первых результатов ОР для ОВ составило 0.69 (90% ДИ от 0.48 до 0.99, p=0.093), ОР для ВБП составило 0.70 (90% ДИ от 0.53 до 0.94, p = 0.012), а общая частота ответов составила 15% против 11% в пользу режима D + G. Для пациентов, которые были включены в исследование более 6 месяцев от момента постановки диагноза «распространенный НМРЛ» (N=175; 69%), это был заранее определенный фактор стратификации, ОР в отношении ОВ составило 0.41 (90% ДИ от 0.25 до 0.67, p=0.0009),ОР в отношении ВБП составило 0.47 (90% ДИ от 0.32 до 0.69, p=0.0005), а общая частота ответов была 16% против 12%. Обновленные результаты для обеих популяций, описанных выше, а также для подгрупп пациентов с повышением уровня ЛДГ и мутацией в гене KRAS будут представлены.

Комбинация D и G продемонстрировала улучшение ОВ, ВБП и общей частоты ответов по сравнению с монотерапией D в качестве второй линии лечения аденокарциномы легкого. Исследование III фазы: 2 линия лечения для пациентов с распространенной аденокарциномой легкого (более 6 месяцев от момента постановки диагноза) продолжается (GALAXY-2).

Ramalingam et al. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr CRA8007)

ГЛАВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СОБЫТИЯ В МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ КОНЦА 2013 ГОДА



Е.Н. Имянитов
Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Robinson et al., 2013 и Toy et al., 2013 опубликовали результаты исследований, демонстрирующие один из механизмов приобретённой резистентности ER-позитивных опухолей молочной железы к ингибиторам ароматазы. Они обнаружили, что в значительной части нечувствительных к гормональной депривации карцином выявляются активирующие мутации в гене ESR1, кодирующем рецептор эстрогенов. Подобные генетические нарушения наблюдаются, как правило, в лиганд-связывающем домене и приводят к эстроген-независимой активации рецептора. Примечательно, что даже мутированный рецептор не становится полностью автономным, и, в частности, может сохранять чувствительность к высоким дозам тамоксифена. Не вызывает сомнений, что работы Robinson et al., 2013 и Toy et al., 2013 открывают перспективы для поиска новых подходов к лечению рака молочной железы.

Отдельного внимания заслуживают аналитические обзоры, опубликованные в ноябре 2013 г. Edwards et al., 2013 выпустили программную статью, посвящённую функциональным аспектам GWAS (genome-wide association studies). Прошедшее десятилетие ознаменовалось появлением возможности для полногеномного сканирования популяционных вариаций последовательности ДНК – т.н. аллельных полиморфизмов. В результате были идентифицированы десятки полиморфных сайтов, достоверно ассоциированных с небольшими индивидуальными различиями в риске тех или иных заболеваний, или особенностями ответа на определённые лекарственные препараты. Главной неожиданностью подобных исследований является тот факт, что большинство значимых SNP (single nucleotide polymorpshisms) оказались расположенными в некодирующих областях генома. По-видимому, многие из этих полиморфизмов принимают участие в регуляции работы генов. Edwards et al., 2013 обсуждают подходы, направленные на изучение функции GWAS-идентифицированных аллелей.

Filippo G. Giancotti обсуждает механизмы интереснейшего биологического явления - феномена существования дормантных («спящих») метастазов [Giancotti, 2013]. Многочисленные клинические наблюдения указывают на тот факт, что манифестация метастатических очагов у прооперированных онкологических больных характеризуется неравномерным распределением во времени; например, пики постоперационных рецидивов рака молочной железы приходятся на сроки 10 и 30 месяцев после хирургического вмешательства. У многих пациентов отдалённые метастазы начинают проявлять себя спустя десятки лет после радикального лечения, что никак не согласуется с поступательным ростом отдалённых отсевов трансформированных клеток. Giancotti, 2013 представляет механизмы, позволяющие эффективно сдерживать метастатический рост опухоли на протяжении длительных промежутков времени, и иллюстрирует возможные пути активации прогрессии злокачественных клонов.

Удивительное по своей оригинальности наблюдение опубликовали Joseph et al., 2013. Известно, что некоторые разновидности аутоиммунного заболевания – склеродермы (системного склероза) – ассоциированы с повышенным риском развития онкологических заболеваний. В частности, подобная взаимосвязь наблюдается для тех пациентов со склеродермой, у которых выявляются аутоантитела к белку RPC1 (продукту гена POLR3A). Joseph et al., 2013 предположили, что выработка антител является не причиной возникновения рака, а её следствием – иммунной реакцией организма на появление трансформированных клеток с мутацией в гене POLR3A. Экспериментальные данные убедительно подтвердили эту остроумную гипотезу: 6 из 8 новообразований, полученных от пациентов с антителами к белку RPC1, содержали соматические генетические повреждения в локусе POLR3A, в то время как в опухолях от других категорий больных системным склерозом (в частности, с антителами к белкам TOP1 или CENPB) эти соматические мутации отсутствовали.

Arora et al., 2013 представили работу, открывающую новые перспективы для поиска методов лечения гормон-резистентного рака предстательной железы. Они продемонстрировали, что резистентность клеток карцином простаты к андрогенной аблации по крайней мере отчасти сопряжена с компенсаторной активацией рецептора глюкокортикоидных гормонов. Примечательно, что подобная закономерность была проиллюстрирована как на различных экспериментальных моделях, так и на клиническом материале. Исследование Arora et al., 2013 свидетельствует о целесообразности предклинических и клинических испытаний антагонистов рецептора глюкокортикоидных гормонов для терапии рака простаты.

Литература

Edwards SL, Beesley J, French JD, Dunning AM. Beyond GWASs: illuminating the dark road from association to function. Am J Hum Genet. 2013 Nov 7;93(5):779-97.

Giancotti FG. Mechanisms governing metastatic dormancy and reactivation. Cell. 2013 Nov 7;155(4):750-64.

Robinson DR, Wu YM, Vats P, Su F, Lonigro RJ, Cao X, Kalyana-Sundaram S, Wang R, Ning Y, Hodges L, Gursky A, Siddiqui J, Tomlins SA, Roychowdhury S, Pienta KJ, Kim SY, Roberts JS, Rae JM, Van Poznak CH, Hayes DF, Chugh R, Kunju LP, Talpaz M, Schott AF, Chinnaiyan AM. Activating ESR1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer. Nat Genet. 2013 Dec;45(12):1446-51.

Toy W, Shen Y, Won H, Green B, Sakr RA, Will M, Li Z, Gala K, Fanning S, King TA, Hudis C, Chen D, Taran T, Hortobagyi G, Greene G, Berger M, Baselga J, Chandarlapaty S. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer. Nat Genet. 2013 Dec;45(12):1439-45.

Arora VK, Schenkein E, Murali R, Subudhi SK, Wongvipat J, Balbas MD, Shah N, Cai L, Efstathiou E, Logothetis C, Zheng D, Sawyers CL. Glucocorticoid receptor confers resistance to antiandrogens by bypassing androgen receptor blockade. Cell. 2013 Dec 5;155(6):1309-22.

Joseph CG, Darrah E, Shah AA, Skora AD, Casciola-Rosen LA, Wigley FM, Boin F, Fava A, Thoburn C, Kinde I, Jiao Y, Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B, Rosen A. Association of the Autoimmune Disease Scleroderma with an Immunologic Response to Cancer. Science. 2013 (in press).

Журнал «Практическая онкология» — лучший онкологический журнал России.

На сайте электронной бибилиотеки ELIBRARY.ru стал доступен рейтинг медицинских журналов, рассчитанный на основании импакт-фактора РИНЦ (Российский индекс научного цитирования). Импакт-фактор (ИФ, или IF) — численный показатель важности научного журнала. В соответствии с ИФ оценивают уровень журналов, качество статей, опубликованных в них, дают финансовую поддержку исследователям и принимают сотрудников на работу (Википедия).

Согласно этому рейтингу среди 6424 журналов на медицинскую тематику на 6 месте находится журнал «Практическая онкология» (www.practical-oncology.ru), главным редактором которого является Владимир Михайлович Моисеенко. Журнал издается издательством «Центр ТОММ» (г. Санкт-Петербург), руководит которым Денис Владимирович Пеховский. Содержание конкретного номера определяется программой Отечественной школы онкологов (ОШО), которые посвящены различным аспектам диагностики и лечения злокачественных опухолей. Они носят обзорный характер, авторами являются наиболее авторитетные российские и зарубежные онкологи. Несмотря на отсутствие статуса «ваковского журнала», список авторов свидетельствует об престижности публикации в «Практической онкологии». Журнал издается уже 15 лет ежеквартально. Архив журнала доступен на сайте. С этого года содержание журнала можно загружать на мобильные устройства, работающие под управлением iOS и Android.

Столь высокий импакт-фактор определил лидирующие позиции «Практической онкологии» среди журналов онкологической тематики.

Общество онкологов-химиотерапевтов является партнером Отечественной школы онкологов, совместно организуя выездные школы в различных регионах России. Мы поздравляем редакцию журнала и его издателя с замечательным успехом и надеемся на дальнейшее плодотворное сотрудничество!

Таблица 1. Рейтинг медицинских журналов по данным импакт-фактора РИНЦ.

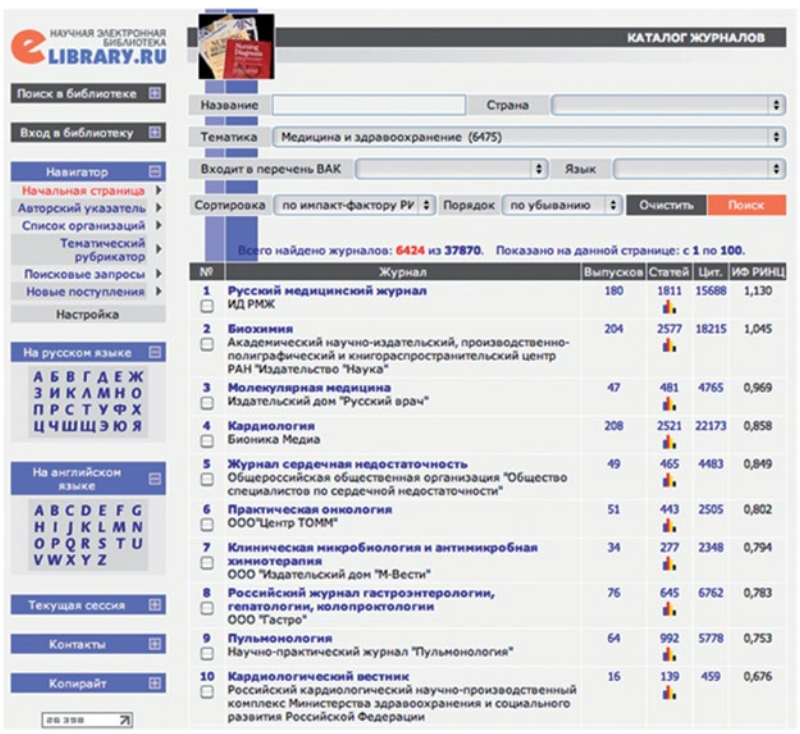


Таблица 2. Рейтинг журналов онкологической тематики по данным импакт-фактора РИНЦ («горячая десятка»).

Номер в рейтинге РИНЦ	Журнал	Импакт-фактор РИНЦ
6	Практическая онкология	0,802
35	Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН	0,452
78	Онкогематология	0,318
110	Российский биотерапевтический журнал	0,257
122	Вопросы онкологии	0,212
125	Онкоурология	0,208
129	Российский онкологический журнал	0,202
130	Сибирский онкологический журнал	0,202
147	Клиническая онкогематология	0,181
155	Современная онкология	0,177

ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА ОБЩЕСТВА ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ В 2014 ГОДУ

Программа мероприятий RUSSCO

Дата	Название	Место проведения
22-24 января 2014	Большая конференция «Рак молочной железы»	Москва
14-15 марта 2014	Большая конференция «Рак шейки матки»	Москва
Март 2014	Опухоли желудочно-кишечного тракта	Н.Новгород
Апрель 2014	ОШО «Таргетная терапия»	Оренбург
Апрель 2014	Лечение опухолей головного мозга	Казань
Май 2014	Рак легкого	Ханты-Мансийск
Начало июля 2014	Лучшее по материалам международных конференций и симпозиумов 2014: «Запад-Восток»»	Светлогорск
Конец сентября 2014		Владивосток
Сентябрь 2014	Рак легкого	Архангельск
Декабрь 2014	Рак яичников	Ростов-на-Дону

XVIII РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

11-13 ноября 2014, Москва

Прием заявок на лекции/доклады: 10.02.2014-19.05.2014

Прием тезисов: 28.04.2014-01.09.2014

Бесплатная регистрация: 28.04.2014-15.09.2014

Название	Количество мероприятий
Рак молочной железы	15
Рак почки	6
Школы по поддерживающей терапии	6

СПИСОК МОСКОВСКИХ СЕМИНАРОВ

Курс для молодых лекторов (навыки представления данных) — март 2014
Школа по диагностике и лечению рака предстательной железы для химиотерапевто - апрель 2014

Месяц (каждый первый и последний четверг месяца)	Тема
30 Января	Лекарственная терапия рака желудка.
6 февраля	Адъювантная терапия колоректального рака. Практические аспекты.
27 февраля	Метастатический колоректальный рак
Март	Место лекарственной терапии при раке поджелудочной железы
Март	Как лечить рак пищевода? Общие принципы лечения.
Апрель	Адъювантная терапия НМРЛ: кому и когда?
Апрель	Лечение местно-распространенного НМРЛ. Значение мультидисциплинарного подхода
Май	Рак прямой кишки: аспекты хирургического лечения и химиолучевой терапии. Тамразов, Федянин
Июнь	Рак эндометрия
Сентябрь	Рак яичников: как лечить больную с впервые выявленным образованием
Сентябрь	Лечение рецидивов рака яичников
Октябрь	Герминогенные опухоли: - опухоли яичек -опухоли яичников
Октябрь	Лекарственная терапия метастатического рака почки
Декабрь	Роль таргетной терапии при НМРЛ.
Декабрь	Кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы: гормонотерапия или химиотерапия

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ КУРСЫ В МОСКВЕ

Курс для молодых лекторов (навыки представления данных) — март 2014
Школа по диагностике и лечению рака предстательной железы для химиотерапевтов - апрель 2014

Вебинары 2014

1. Мелкоклеточый рак легкого
2. Меланома кожи:
   - место адьювантной терапии в клинической практике.
   - лекарственная терапия метастатических форм
3. Молекулярная биология в онкологии:
   - что необходимо знать клиницисту?
4. Саркомы мягких тканей:
   - современные представления о лекарственной терапии
5. Поддерживающая терапия в онкологии:
   - Поддерживающая терапия. Лучшее по материалов конференций 2013 г.
   - Проблема кожной токсичности и повреждения слизистых на фоне лекарственной терапии
7. ГИСТ: различные аспекты хирургического и лекарственного лечения
8. Рак щитовидной железы
9. Вопросы этики и деонтологии в онкологии
10. Основы биомедицинской статистики: акцент на дизайне клинических исследований в онкологии
11. Нейроэндокринные опухоли: вопросы диагностики и лекарственного лечения
12. Гепатоцеллюлярный рак: малоинвазивные и лекарственные методы лечения

Газета Общества онкологов-химиотерапевтов

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

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 1.2014 – тираж
4000 экз. Заказ 3500.

Распространяется
бесплатно.

При перепечатке материалов
необходимо получить
разрешение редакции.