

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

3
2012

*онкология, гематология
и радиология*

Тема номера: таргетная терапия

Профессор А.М. ГАРИН: «Таргетная терапия продолжает успешное развитие»

Возможности таргетных препаратов при лечении диссеминированного немелкоклеточного рака легкого

Иматиниб: применение у больных с гастроинтестинальными стромальными опухолями

Сунитиниб в терапии гепатоцеллюлярного рака

Перспективные подходы к лечению метастатического рака почки

Антиангиогенные таргетные препараты при раке толстой кишки

Медицинский форум

Круглый стол по множественной миеломе

Ингибиторы тирозинкиназы: ведущая роль в лечении хронического миелолейкоза

ТЕПЕРЬ ВЫ МОЖЕТЕ СДЕЛАТЬ БОЛЬШЕ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ХМЛ!

СПРАЙСЕЛ® в дозе 100 мг в сутки.*1

- способствует достижению более быстрого и глубокого ответа, чем иматиниб
- отличается благоприятным профилем безопасности, подходящим для многолетнего приема

СПРАЙСЕЛ®

**ПРЕВОСХОДСТВО И
ЭФФЕКТИВНОСТЬ
с самого начала!**

1-я линия терапии ХМЛ в ХФ

*по сравнению с иматинибом в дозе 400 мг в сутки

(1) Kantarjian H et al. N Engl J Med. 2010;362(24):2260-2270

(2) СПРАЙСЕЛ® Инструкция по медицинскому применению, февраль 2012

ЛСР 000256/08, ЛСР 008175/10

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:²

- Впервые выявленный хронический миелолейкоз в хронической фазе;
- Хронический миелолейкоз в хронической фазе, фазе акселерации или фазе миелоидного или лимфоидного бластного криза при резистентности или непереносимости предыдущей терапии, включая иматиниб;
- Острый лимфобластный лейкоз с положительной филадельфийской хромосомой при резистентности или непереносимости предыдущей терапии.

 **Bristol-Myers Squibb**

Россия, 105064, Москва, ул. Земляной Вал, д. 9
Тел.: +7 (495) 755-92-67, факс: +7 (495) 755-92-62

На правах рекламы

SPRYCEL®
dasatinib

Эффективная
фармакотерапия.
Онкология, гематология
и радиология. 3/2012

Генеральный директор
издательского дома
Группы компаний «Медфорум»
А. СИНИЧКИН
(sinmed@mail.ru)

Руководитель проекта
М. ЕРЕМИНА
(medin@webmed.ru)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
М.Е. АБРАМОВ, Б.Я. АЛЕКСЕЕВ,
Е.В. АРТАМОНОВА, А.С. БАРЧУК,
Н.С. БЕСОВА, М.Б. БЫЧКОВ,
И.В. ВЫСОЦКАЯ, А.М. ГАРИН,
В.А. ГОРБУНОВА, А.К. ГОЛЕНКОВ,
С.Л. ГУТОРОВ, В.Б. МАТВЕЕВ,
Г.Л. МЕНТКЕВИЧ, И.В. ПОДДУБНАЯ,
В.В. ПТУШКИН, А.Н. ТУРКИНА,
С.А. ТЮЛЯНДИН

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА
шеф-редактор
О. ПАРПАРА

выпускающий редактор
М. ЧИРКОВА

корректор
Е. САМОЙЛОВА

набор
Е. ВИНОГРАДОВА

дизайнер
Н. НИКАШИН

фотосъемка
И. ЛУКЬЯНЕНКО

подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА
(podpiska@webmed.ru)

Издательский дом
Группы компаний «Медфорум»:
127422, Москва,
ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3
Тел. (495) 234-07-34, www.webmed.ru
Тираж: 10 тыс. экз.

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охране культурного наследия
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Любое воспроизведение
материалов и их фрагментов возможно только
с письменного разрешения редакции журнала.
Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов.

Содержание

Тема номера: таргетная терапия

Слово научного редактора

А.М. ГАРИН

Введение в проблему таргетной терапии опухолей 2

Лекции для врачей

А.М. ГАРИН, Р.Ю. НАСЫРОВА

Таргетная терапия немелкоклеточного рака легкого 8

Клиническая эффективность

М.П. НИКУЛИН

Стромальная опухоль желудочно-кишечного тракта 12

И.С. БАЗИН, Р.Ю. НАСЫРОВА

Применение таргетной терапии в лечении больных
гепатоцеллюлярным раком 22

Обзор литературы

М.Ю. ФЕДЯНИН, А.А. ТРЯКИН, С.А. ТЮЛЯНДИН

Таргетные препараты в терапии рака толстой кишки 30

С.Л. ГУТОРОВ, Е.И. БОРИСОВА, А.Р. ТАНДЕЛОВА

Новые лекарства в лечении метастатического рака почки 38

Медицинские новости 41

Медицинский форум

Конгресс гематологов России

Круглый стол по множественной миеломе
при поддержке компании «Янссен»

Бортезомиб: новые подходы к лечению пациентов
с множественной миеломой 42

Сателлитный симпозиум компании «Бристол-Майерс Свибб»

Ингибиторы тирозинкиназы: ведущая роль
в лечении хронического миелолейкоза 54

Список литературы 58



Введение в проблему таргетной терапии опухолей



*Август Михайлович ГАРИН, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник
РОНЦ им. Н.Н. Блохина, отделение клинической фармакологии
и химиотерапии*

Уважаемые коллеги и дорогие читатели!

Этот выпуск журнала «Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология» посвящен многообещающему направлению современных лекарственных методов лечения рака – таргетной терапии.

Современное понимание сути рака основано на центральном догмате: рак – это заболевание клеточного генома, возникающее как клон клеток, который нерегулируемо растет из-за соматических мутаций генов, обуславливающих разрывы и абнормальную структуру ДНК, изменение ее сегментов при копировании. Человеческий организм, построенный из $\sim 10^{14}$ клеток¹, находится «под обстрелом» мутагенных факторов внешней и внутренней среды в течение всей жизни.

В ближайшее время будет завершено составление мирового каталога соматических мутаций различных генов и белков, число которых достигает нескольких сотен тысяч. Большинство из них «пассажи́рские» (passengers), то есть не имеющие отношения к возникновению опухолей; однако тысячи других (главные) способны превратить нормальные гены в онкогены, изменить контроль пролиферации клеток, их дифференцировки, клеточной смерти, гомеостаз и микросреду в тканях²⁻⁴. В начале XXI века был расшифрован человеческий геном, на сегодня известно около 40 000 генов и осуществлена полная идентификация генома некоторых опухолей. Только 2% мутированных генов связано с возникновением опухолей.



Слово научного редактора

С онкогенезом ассоциированы более 520 белков, секретируемых в клетке.

Современные характеристики свойств и признаков опухолевых клеток сводятся к следующему:

- опухолевые клетки нуждаются в пролиферативных сигналах, которые в результате генных мутаций не контролируются;
- опухолевые клетки уклоняются от сигналов супрессорных генов, которые, в отличие от нормальных клеток, подчиняются этим сигналам и перестают делиться, сохраняя гомеостаз;
- в опухолях мутационно изменены гены, регулирующие апоптоз, который в нормальных тканях является механизмом гибели клеток с неисправимыми повреждениями ДНК;
- для опухолевых клеток характерен нелимитированный потенциал репликаций, тогда как в нормальных клетках репликации ограничиваются укорочением теломер, опухолевые клетки сохраняют их длину независимо от числа репликаций;
- ангиогенез в опухолях извращен, он представлен массой дефектных капилляров с увеличенной проницаемостью, в опухолях нарушен баланс ангиогенных индукторов и ингибиторов, присутствующих в нормальных тканях;
- инвазия и метастазирование опухолевых клеток возникают вследствие мутаций белков, ответственных за сцепление раковых клеток между собой и с клетками экстраклеточного субстрата;
- опухолевые клетки уклоняются от иммунной деструкции Т-лимфоцитами – естественными киллерами, в процессе развития опухоли осуществляется

Мишенями современных таргетных препаратов являются HER2 – рак молочной железы, c-kit – гастроинтестинальные опухоли, BCR-ABL – хронический миелолейкоз, мутации EGFR1 – аденокарциномы легкого. Есть значимые достижения при подавлении ангиогенеза или использовании мультитаргетных препаратов при раке толстой кишки.

иммунологическая редакция, в результате чего высокоиммуногенные клетки устраняются иммунокомпетентным хозяином, а выживают и делятся только слабоиммуногенные; раковые клетки парализуют инфильтрацию цитотоксических Т-лимфоцитов и клеток – естественных киллеров секретацией трансформирующего фактора роста бета;

- в раковых клетках репрограммируется энергетический метаболизм. Усиление гликолиза выгодно интенсивно делящимся опухолевым клеткам;
- воспалительная инфильтрация в опухолях обладает стимулирующим действием на пролиферацию, так как воспалительные клетки секретируют большое количество факторов роста и проангиогенных сигналов;
- вероятная характеристика опухолевых клеток – геномная нестабильность (метилование ДНК, мутирование генов репарации), при клонировании клетки с подобными нарушениями «выходят победителями».

Потенциальными мишенями молекулярно обоснованной терапии являются ключевые молекулярные процессы: связыва-

ние факторов роста, сигнальная трансдукция, запуск клеточных циклов, апоптоз, ингибирование гликолиза и ангиогенеза, механизмы инвазии и метастазирования⁴⁻⁶.

К сожалению, полная персонализация таргетного лечения у каждого онкологического больного после рутинной молекулярной расшифровки генома его опухоли может стать реальностью лет через 20. Пока эта отрасль лекарственной терапии рака занята созданием препаратов против доминантных генов и белков, поврежденных мутациями, среди которых EGFR1, HER2, KRAS, RAF, p53, VEGFR, BCR-ABL, mTOR, c-kit и др. Есть точные попадания: метастатический рак молочной железы (HER2), гастроинтестинальные опухоли (c-kit), хронический миелолейкоз (BCR-ABL), аденокарциномы легкого (мутации EGFR1), есть значимые достижения при подавлении ангиогенеза или использовании мультитаргетных препаратов при раке толстой кишки, почечно-клеточном и гепатоцеллюлярном раке и других новообразованиях. Таргетная терапия рака продолжает свое успешное и многообещающее развитие. 🌱

Онкология

¹ Васильев Ю.М. Как клетка становится опухолевой. Лекция на телевизионном канале «Культура» 07.12.11 // www.tvkultura.ru/issue.html?id=116006.

² Weinberg R.A. The biology of cancer. New York: Garland Science, 2007. 796 p.

³ Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer // Cell. 2000. Vol. 100. № 1. P. 57–70.

⁴ Stratton M.R. Exploring the genomes of cancer cells: progress and promise // Science. 2011. Vol. 331. № 6024. P. 1553–1558.

⁵ Targeted therapies in oncology / Ed. by G. Giaccone, J. Soria. NY: INFORMA, 2007.

⁶ Гарин А.М. Эволюция и революционные события в онкологической науке в конце XX – и в первом десятилетии XXI века // Вестник Российской академии медицинских наук. 2012. С. 32–36.



II ЕВРАЗИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО РАКУ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

МОСКВА, 20–21 сентября 2012 года
Центральный дом ученых РАН, ул. Пречистенка, д. 16

20 сентября 2012 г., четверг

09:00–10:00	Регистрация (1-й этаж, фойе)	
	БОЛЬШОЙ ЗАЛ	КАМЕРНЫЙ ЗАЛ
10:00–11:00	Церемония открытия конгресса	
11:00–12:30	Пленарное заседание	11:00–15:00 Eurama Donna – женщины мира выступают против рака молочной железы
12:30–13:00	Перерыв. Выставка	
13:00–14:00	Хирургия рака молочной железы	
14:00–15:30	Ускоренная и интраоперационная радиотерапия	
15:30–16:00	Приветственный коктейль	
16:00–17:00	Конференция для сестринского персонала	

21 сентября 2012 г., пятница

08:30–09:00	Регистрация (1-й этаж, фойе)	
	БОЛЬШОЙ ЗАЛ	КАМЕРНЫЙ ЗАЛ
09:00–10:15	Новое в патоморфологии рака молочной железы	
10:15–11:45	Достижения в развитии адъювантной системной терапии рака молочной железы	
11:45–12:00	Перерыв. Выставка	
12:00–13:00	Управление генетическими рисками: новые перспективы	12:30–13:30 Симпозиум «Живая хирургия»
13:00–14:15	Ранняя диагностика: развитие ультразвуковых методов и маммографии, роль МРТ	
14:15–14:45	Перерыв. Выставка	
14:45–16:00	Онкопластическая хирургия молочной железы	
16:00–17:00	Новые подходы к комплексному лечению	
17:00–17:30	Постерная выставка. Премия Фонда Умберто Веронези	



ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА (21.08.2012)

20 сентября 2012 г., четверг

9:00–10:00	Регистрация (1-й этаж, фойе)	
	БОЛЬШОЙ ЗАЛ	
10:00–11:00	ЦЕРЕМОНИЯ ОТКРЫТИЯ КОНГРЕССА	
	<p>Умберто Веронези (Италия) Научный директор Европейского института онкологии, президент Евразийского общества по заболеваниям молочной железы (EURAMA)</p> <p>Михаил Давыдов (Россия) Директор ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»</p> <p>Стефано Дзуррида (Италия) Директор отделения диагностического и хирургического лечения заболеваний молочной железы Европейского института онкологии, исполнительный президент EURAMA</p> <p>Посол Италии в Москве Министр здравоохранения и социального развития г. Москвы Всемирная организация здравоохранения Специальный гость – Альбано</p>	
11:00–11:20	Всемирный отчет о заболеваемости раком молочной железы – 2012	Питэр Бойл (Франция)
11:20–11:40	Факторы риска и профилактика рака молочной железы	Давид Заридзе (Россия)
11:40–12:00	Патоморфология как способ прогнозирования	Джузеппе Виале (Италия)
12:00–12:20	Современные технологии послойного изучения молочной железы на основе томосинтеза и ОФЭКТ/КТ	Надежда Рожкова (Россия)
12:20–13:00	ПЕРЕРЫВ. ВЫСТАВКА	
13:00–14:00	<p>Хирургия рака молочной железы Председатели: Игорь Воротников (Россия), Мади Редзай (Германия)</p>	
13:00–13:15	Эволюция хирургического лечения рака молочной железы: от Хольстеда до Веронези	Джордж Асимакопулос (Греция)
13:15–13:30	Лимфаденэктомия: за и против	Игорь Воротников (Россия)
13:30–13:45	Лечение рака молочной железы в Индии на сегодняшний день	Сидарт Сани (Индия)
13:45–14:00	Возможности хирургии при IV стадии рака молочной железы	Осама Аль Малик (Саудовская Аравия)
14:00–15:15	<p>Ускоренная и интраоперационная лучевая терапия Председатели: Роберто Орэккья (Италия), Жак Берние (Швейцария)</p>	
14:00–14:15	Интраоперационная радиотерапия	Роберто Орэккья (Италия)
14:15–14:30	APBI как часть органосохраняющего лечения рака молочной железы	Сергей Ткачев (Россия)
14:30–14:45	История радиотерапии	Жак Берние (Швейцария)
14:45–15:00	Интраоперационное облучение в России	Юрий Мардынский (Россия)
15:00–15:15	Интраоперационная радиотерапия на ранней стадии рака молочной железы. Новые результаты протокола Targit-A Intrabeam	Джеффри С. Тобиас (Великобритания)
15:15–16:00	Приветственный коктейль	
16:00–17:00	<p>КОНФЕРЕНЦИЯ ДЛЯ СЕСТРИНСКОГО ПЕРСОНАЛА Председатели: Лилиана Цветкова (Россия), Данута Лихосик (Италия)</p>	
16:00–16:15	Роль медицинской сестры в реабилитации больных с заболеванием рака молочной железы	Лилиана Цветкова (Россия)



16:15–16:30	Управление повышенным риском заболевания раком молочной железы и яичников: опыт Европейского института онкологии	Ирена Фероче (Италия)
16:30–16:45	Профилактика, раннее выявление и скрининг рака молочной железы. Просветительская работа сестринского персонала	Паз Фернандес Ортега (Испания)
16:45–17:00	Хирургическая онкология, междисциплинарный подход к электронному интраоперационному облучению (ELIOT). Особенности сестринского ухода в высокотехнологичной области	Данута Лихосик (Италия)
КАМЕРНЫЙ ЗАЛ		
11:00–15:00	EURAMA DONNA – женщины мира выступают против рака молочной железы Председатели: Адриана Бонифачино (Италия)	
11:00–11:15	Eurama Donna – пропаганда в действии	Дейдр О'Коннэлл (Ирландия)
11:15–12:00	Оптимизм как оружие против рака	Фламиния Фераготти (Италия) Людмила Улицкая (Россия)
12:00–12:30	Роль общественных организаций в повышении доступности и качества лечения рака молочной железы	Дмитрий Борисов (Россия)
12:30–13:00	MIROLIO GROUP Роберто Биаджини – Фиренце	Альберто Сальвано (Италия) Роберто Биаджини (Италия)
13:00–13:30	Приветственный коктейль	
13:30–15:00	Практика решения некоторых медико-социальных проблем рака молочной железы	«Женское здоровье» (Россия)

21 сентября 2012 г., пятница

БОЛЬШОЙ ЗАЛ		
9:00–10:15	Новое в патоморфологии рака молочной железы Председатели: Джузеппе Виале (Италия), Георгий Франк (Россия), Аполлон Карселадзе (Россия)	
9:00–9:15	Молекулярно-таргетная хирургия у больных раком молочной железы	Василис Нцзиахристос (Германия)
9:15–9:30	Молекулярная генетика рака молочной железы в Иордании	Саед Жарадат (Иордания)
9:30–9:45	Роль патологоанатома в оценке эффективности таргетной терапии рака молочной железы	Аполлон Карселадзе (Россия)
9:45–10:00	Является ли Ki67 унифицированным маркером?	Джузеппе Виале (Италия)
10:00–10:15	Стволовые клетки и рак: новый план действий – от геномного ландшафта до персонализированной медицины	Сальваторе Пече (Италия)
10:15–11:45	Достижения в развитии адъювантной системной терапии рака молочной железы Председатели: Джузеппе Виале (Италия), Сергей Тюляндин (Россия), Михаил Личиницер (Россия)	
10:15–10:30	Необходима ли предоперационная системная терапия на ранней стадии рака молочной железы?	Сергей Тюляндин (Россия)
10:30–10:45	Применение адъювантной терапии рака молочной железы в развивающихся странах	Александр Эню (Румыния)
10:45–11:00	Профилактика нейтропении при химиотерапии	Вадим Птушкин (Россия)
11:00–11:15	Метрономная терапия при распространенном раке молочной железы	Джузеппе Курильяно (Италия)
11:15–11:30	Проблема устойчивости к эндокринной терапии распространенного рака молочной железы и пути ее преодоления	
11:30–11:45	Новые лекарственные средства для лечения рака молочной железы	Сибилл Лойбл (Германия)



11:45–12:00	ПЕРЕРЫВ. ВЫСТАВКА	
12:00–13:00	Управление генетическими рисками: новые перспективы Председатели: Бернардо Бонанни (Италия), СулакORN Роянанин (Таиланд), Людмила Любченко (Россия)	
12:00–12:15	Диета как средство профилактики рака молочной железы. Генетические аспекты	Нух Дзафер Кантурк (Турция)
12:15–12:30	Рак молочной железы в составе наследственных онкологических синдромов	Людмила Любченко (Россия)
12:30–12:45	Стратегии снижения риска: образ жизни и медикаментозная профилактика	Бернардо Бонанни (Италия)
12:45–13:00	Стратегии снижения риска: профилактическая хирургия	Лохсириват Висну (Таиланд)
13:00–14:15	Ранняя диагностика: развитие ультразвуковых методов и маммографии, роль МРТ Председатели: Галина Корженкова (Россия), Дорриа Салем (Египет)	
13:00–13:15	МРТ в выявлении ранних стадий рака молочной железы и последние достижения в области маммографии	Дорриа Салем (Египет)
13:15–13:30	Новые технологии для визуализации рака молочной железы	Леонард Фасс (Великобритания)
13:30–13:45	Будущее поколение развития ультразвуковых методов диагностики	Коррадо Кайаццо (Италия)
13:45–14:00	Стандартизация маммографического исследования	Галина Корженкова (Россия)
14:00–14:15	Современный взгляд на диагностику и лечение диффузных форм мастопатий	Елена Меских (Россия)
14:15–14:45	ПЕРЕРЫВ. ВЫСТАВКА	
14:45–16:00	Онкопластическая хирургия молочной железы Председатели: Кришна В. Клаг (Франция), Владимир Соболевский (Россия), Челм Илмац (Турция)	
14:45–15:00	Выбор метода реконструкции при раке молочной железы	Владимир Соболевский (Россия)
15:00–15:15	Онкопластическая хирургия	Мади Редзай (Германия)
15:15–15:30	Жир молочной железы в реконструкции	Франческа де Лоренци (Италия)
15:30–15:45	Новые задачи реконструктивной хирургии	Кришна В. Клаг (Франция)
15:45–16:00	Отчет по итогам заседания	Мади Редзай (Германия)
16:00–17:00	Новые подходы к комплексному лечению Председатели: Умберто Веронези (Италия), Владимир Семиглазов (Россия)	
16:00–16:15	Будущее развитие/совершенствование лечения рака молочной железы	Умберто Веронези (Италия)
16:15–16:30	Новые парадигмы в хирургии рака молочной железы (биопсия сторожевого лимфатического узла)	Маттиа Интра (Италия)
16:30–16:45	Неoadъювантное лечение при обширнораспространенном раке молочной железы	Владимир Семиглазов (Россия)
16:45–17:00	Протонная терапия и новые комплексные подходы лечения	Жак Берние (Швейцария)
17:00–17:30	Постерная сессия. Премия Фонда Умберто Веронези	
КАМЕРНЫЙ ЗАЛ		
Симпозиум «Живая хирургия» Председатели: Маттиа Интра (Италия), Мади Редзай (Германия) <ul style="list-style-type: none"> • Квадрантэктомия • Биопсия сторожевого лимфатического узла • Интраоперационная лучевая терапия • Мастэктомия с сохранением соскового альвеолярного комплекса 		

Технический координатор конгресса:

Группа компаний «Медфорум», Наталия Титова, тел.: +7-968-860-76-94, (495) 234-07-34, доб. 119, interconf@webmed.ru



Таргетная терапия немелкоклеточного рака легкого

Д.м.н., проф. А.М. ГАРИН, к.м.н. Р.Ю. НАСЫРОВА

Приведены результаты применения таргетных препаратов при лечении диссеминированного немелкоклеточного рака легкого. Показано, что у пациентов с определенными мутациями опухоли применение таргетных препаратов в комбинации с химиотерапией увеличивает общую выживаемость пациентов и время до прогрессирования.

С 1985 г. рак легкого (РЛ) – главный глобальный онкологический «киллер» у мужчин. По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), в 2008 г. в мире заболели РЛ 1 095 000 мужчин, умерли от этой болезни 951 000, таким образом, коэффициент «смертность/заболеваемость» (с/з) составил 0,87. По мировым показателям, на рак легкого у мужчин приходится 16,5% всех вновь регистрируемых раковых опухолей и 22,5% смертельных исходов от всех злокачественных новообразований. У женщин РЛ находится на 4-м месте в глобальном списке опухолевых заболеваний (после рака молочной железы, рака толстой кишки и рака шейки матки). В 2008 г. раком легкого заболели 513 000 женщин, что составило 8,5% всех злокачественных опухолей, умерли от этой болезни 427 000 пациенток (12,8% от общей онкологической смертности), таким образом, у женщин коэффициент с/з при РЛ равен 0,83. По показателям заболеваемости РЛ развивающиеся страны «догоняют» развитые. Если в 1980 г. распределение заболевших РЛ в развитом и развивающемся мире составля-

ло 69% и 31% соответственно, то в 2008 г. – 54% и 46% [1, 2].

В Европе в 2008 г. РЛ диагностирован у 391 000 больных (12,2% всех новообразований), из них умерли 342 000; соотношение с/з равно 0,8. Европейские стандартизованные показатели заболеваемости у мужчин – 73,2 на 100 000 населения, у женщин – 18,7 на 100 000 населения, стандартизованные показатели смертности – 63 на 100 000 и 15,7 на 100 000 соответственно. В пятерку стран с наивысшей заболеваемостью РЛ у мужчин в Европе входят Венгрия (113,7 на 100 000 населения), Польша (103,3), Эстония (93,4), Хорватия (93,4), Сербия (92,6); у женщин максимальные показатели заболеваемости – в Дании (52,8), Исландии (40,1), Венгрии (39,8), Нидерландах (36,5) и Ирландии (36,4). В странах Северной и Западной Европы заболеваемость РЛ у мужчин снижается в связи с массовым отказом от курения. Особенно это заметно в Великобритании, Финляндии и Норвегии [3].

В США в 2011 г. РЛ диагностирован у 222 000 больных (14% всех злокачественных опухолей), умерли 157 000 больных (27% от уровня смертности от онкологических заболеваний).

Соотношение с/з в США составляет 0,72, это лучше, чем в Европе и в мире в целом. В стандартизованных показателях заболеваемость у мужчин в США составляет 89 на 100 000 населения, у женщин – 55,2 на 100 000; смертность – 73,4 и 41,4 на 100 000 соответственно. Одногодичная выживаемость в США достигает 43%, пятилетняя – 16%. Последний показатель за 35 лет увеличился всего на 4% (при раке толстой кишки за тот же период произошло его увеличение на 20%) [4, 5].

В России в 2009 г. выявлено 57 052 новых случая РЛ, это 19,8% от онкологической заболеваемости у мужчин и 3,9% у женщин; умерли 51 433 больных (27,4% от уровня смертности от онкологических заболеваний), таким образом, коэффициент с/з равен 0,9. Стандартизованные показатели заболеваемости РЛ в России (европейский стандарт) составляют 79,5 на 100 000 населения у мужчин, у женщин – 10,2 на 100 000; стандартизованные показатели смертности от РЛ (мировой стандарт) у мужчин – 50,4 на 100 000, у женщин – 5,8 на 100 000.

В России рак легкого I и II стадии диагностируют в 26,5% случаев, в Азербайджане – в 31,6%, Армении – в 12,1%, Беларуси – в 35,7%, Казахстане – в 21,9%, Киргизии – в 7,4%, на Украине – в 22,1%, в США – в 53% случаев [4, 6].

Из-за различных лечебных подходов рак легкого делят на немелкоклеточный рак (НМРЛ), который встречается в 85% случаев, мелкоклеточный рак (МРЛ), встречающийся в 10%



случаев, и другие гистологические варианты, регистрируемые в 5% случаев. НМРЛ дифференцируется на плоскоклеточный рак, аденокарциному и крупноклеточный рак.

Настоящая статья посвящена таргетной терапии диссеминированного НМРЛ, в ней не рассматриваются вопросы, связанные с терапией МРЛ. Все типы рака легкого происходят из мультипотентных стволовых клеток бронхиального эпителия: МРЛ возникает в центральных крупных проводящих возду­х бронхах; плоскоклеточный рак в 35–45% случаев – в проксимальных сегментарных бронхах; аденокарциномы и крупноклеточный рак в 45–50% и 10% случаев соответственно возникают в периферических бронхах.

По классификации ВОЗ существует несколько подтипов аденокарцином: ацинарный, папиллярный, бронхиоло-альвеолярный, муцинозный, перстневидноклеточный, светлоклеточный. Клетки железистого рака однородны, с большими ядрами, имеют высокий ядерно-плазматический индекс, цитоплазма вакуолизирована, что связано с продукцией муцина. Большинство клеток умеренно дифференцировано. Особое внимание в настоящее время уделяют бронхиоло-альвеолярному раку (БАР). В отличие от других форм аденокарцином легкого, БАР распространяется по альвеолярным перегородкам, не инвазируя легочную паренхиму. Существует два варианта опухоли – чаще встречающийся немучинозный и более редкий продуцирующий муцин. Классическим симптомом БАР является бронхо­рея.

Крупноклеточный рак легкого при микроскопии не похож ни на аденокарциному, ни на плоскоклеточный рак, представлен крупными недифференцированными клетками с везикулярными ядрами и эозинофильными ядрышками с выраженной цитоплазмой с отчетливой мембраной. Клинически у больных с этим вариантом РЛ выявляется периферическая опухоль крупных размеров, метастазы возникают рано, лишь 5% пациентов выживают в течение 5 лет. Плоскоклеточный РЛ локализуется в центральной зоне легкого. В соответствии с классификацией ВОЗ

различают папиллярный, светлоклеточный, мелко­клеточный и базалоидный варианты этой формы рака. Дифференцировка может быть высокой, умеренной и низкой. Плоскоклеточный рак легкого и плоскоклеточный рак других органов практически не отличаются [2, 7, 8].

В рамках традиционной (не таргетной) терапии метастатического немелкоклеточного рака легкого лекарственными схемами выбора являются платиновые дуплеты – цисплатин + один из следующих препаратов: эпозид, паклитаксел, доцетаксел, гемцитабин, винорелбин, иринотекан. Медиана выживаемости при указанных схемах варьирует при первой линии терапии от 9 до 11 мес. Монотерапия в первой линии лечения назначается редко, при ECOG 2. В большинстве исследований режимы с цисплатином более эффективны с точки зрения выживаемости пациентов, чем дуплеты с карбоплатином. Применение двухкомпонентных платиновых схем дает такие же значения медианы выживаемости, как и после платиновых триплетов, однако переносимость последних хуже. При использовании неплатиновых дуплетов однокурсовая выживаемость пациентов меньше, чем на платиновых. Продолжительность лечения не должна превышать 4–5 курсов, увеличение их числа не увеличивает выживаемость и ухудшает качество жизни больных.

В крупном исследовании G.V. Scagliotti и соавт. [9], в котором участвовали 1725 больных НМРЛ, продемонстрированы статистически значимые различия в эффективности терапии в зависимости от гистологических вариантов опухолей: при применении в первой линии комбинации «пеметрексед + цисплатин» или «гемцитабин + цисплатин» первый режим дает лучшее значение медианы выживаемости при аденокарциноме, второй – при плоскоклеточном раке.

Во второй линии химиотерапии НМРЛ предпочтительнее монотерапия с одним из препаратов, не применявшихся в первой линии терапии, – доцетакселом, винорелбином, гемцитабином, иринотеканом [8–10].

Исследования в области таргетной терапии НМРЛ масштабны. Наибольшую эффективность демонстрируют ингибиторы EGFR и ангиогенеза. Несколько новых классов препаратов еще находятся в стадии активных исследований – это ингибиторы гистондиацетилазы, стрессовых белков (HSP 90), протеасом, KRAS, mTOR, инсулинового фактора роста, циклооксигеназы-2 (COX-2), ретиноидных X-рецепторов [11]. В профиле молекулярных изменений при НМРЛ основное значение придается доминантным онкогенным нарушениям EGFR, KRAS, мутациям супрессорных генов p53, Rb, p16.

Мишенью лекарственных разработок при метастатическом НМРЛ является тирозинкиназный рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). Он экспрессируется при НМРЛ (в 58% случаев – при плоскоклеточном раке, в 39% – при аденокарциномах и в 38% – при крупноклеточном раке) и не обнаруживается при МРЛ. EGFR вовлечен в сигнальный каскад, контролирующий процессы клеточной пролиферации, апоптоза, ангиогенеза, инвазии и метастазирования. Созданы синтетические препараты из группы хинозолинов – ингибиторы тирозинкиназы EGFR (малые молекулы для орального приема) гефитиниб и эрлотиниб. Оказалось, что частота экспрессии EGFR не является маркером предполагаемого эффекта от вышеуказанных препаратов. К молекулярным факторам, позитивно влияющим на прогноз лечения, относят мутации EGFR (замена аргинина на лейцин) в экзонах 18, 19 и 21, напротив, мутации генов KRAS, erbB2 и EGFR T790M ответственны за резистентность к тирозинкиназным ингибиторам этого фактора роста [7, 11].

В результате ряда исследований, о которых пойдет речь ниже, были установлены клинические факторы, сопровождающие мутации EGFR в 18, 19, 21-м экзонах, которые предсказывают полезность лечения гефитинибом или эрлотинибом: восточно-азиатская раса больных, аденокарциномы легкого (особенно не муцинозный бронхиоло-альвеолярный рак), женский пол, никогда не курившие, ECOG 0–1, возраст старше 65 лет, выраженная кожная

Онкология



сыпь во время лечения упомянутыми таргетными препаратами [12, 13]. Первые исследования гефитиниба без уточнения молекулярных и клинических показаний для назначений были по существу отрицательными. Например, в исследованиях Intact 1 и Intact 2 гефитиниб (Иресса) добавлялся к режиму «гемцитабин + карбоплатин». Суммирование эффекта и увеличения продолжительности жизни пациентов в группах, получавших дополнительно таргетный препарат, достигнуто не было. Был сделан вывод, что «Иресса не любит комбинаций с химиотерапией» [14]. Из начальных испытаний гефитиниба важным являлось установление эффекта от терапии данным препаратом у больных, резистентных к доцетакселу [14].

Эрлотиниб, так же как и гефитиниб, не увеличивал эффективность первой линии химиотерапии НМРЛ. Было проведено рандомизированное исследование с участием 1772 больных, половина из которых получала эрлотиниб, половина – плацебо. Всем пациентам одновременно вводились гемцитабин и цисплатин. Эффект терапии, время до прогрессирования и медиана выживаемости в обеих группах были одинаковы, у пациентов, получавших эрлотиниб, добавились лишь побочные эффекты [15].

После стратификации материалов по вышеуказанным молекулярным и клиническим маркерам эффекта последовали новые оптимистические заключения о ценности гефитиниба и эрлотиниба для терапии метастатического НМРЛ. L. V. Sequist и соавт. в 2007 г. показали, что гефитиниб дает эффект у больных с аденокарциномой легкого с мутациями в 19-м и 21-м экзонах EGFR в 70% случаев, у пациентов без данных мутаций – в 10% случаев [16].

В 2005 г. исследователи из Южной Кореи сообщили о результатах первой линии терапии гефитинибом 55 больных с III и IV стадиями бронхиоло-альвеолярного рака. Пациенты (4 мужчин и 51 женщина, все никогда не курившие) получали по 250 мг гефитиниба, оценка проводилась после 2 мес. лечения. Из 54 оцененных пациентов у двух установлен полный эффект, у 31 – частичный

эффект, у 6 – стабилизация заболевания, у 15 – прогрессирование. Общий эффект составил 61,5%. Из 20 больных с церебральными и экстрацеребральными метастазами на лечение ответили 12 (уменьшились размеры метастазов, независимо от их локализации). Средняя продолжительность эффекта – 8 мес., 1 год выжили 76,5% пациентов [17].

В 2009 г. D. Kim и соавт. [18] сообщили результаты кооперированного исследования эффективности гефитиниба у больных с метастатической аденокарциномой легкого (n = 147) с мутациями в 19-м и 21-м экзонах. Во всей группе пациентов общий эффект зарегистрирован в 53,3% случаев, у пациентов с мутациями в 19-м экзоне – в 62,1%, при мутациях в 21-м экзоне – в 33,3%; контроль болезни отмечен соответственно в 96,6 и 66,7% случаев; выживаемость в течение 12 мес. без прогрессирования зафиксирована у 66,2% больных с мутациями в 19-м экзоне и у 23,8% пациентов с мутациями в 21-м экзоне.

В исследовании TRIBUTE (больные с метастатическим НМРЛ получали комбинацию «карбоплатин + паклитаксел + эрлотиниб») не было продемонстрировано достоверной разницы по эффекту терапии и выживаемости между группами пациентов. Однако, когда были выделены некурящие, оказалось, что медиана выживаемости у получавших комбинацию «эрлотиниб + химиотерапия» составила 23 мес. (n = 69), а у некурящих, получавших только химиотерапию, – 10 мес. Факт отсутствия курения оказался более достоверным предиктором ответа на лечение эрлотинибом, чем экспрессия EGFR [19].

В 2009 г. на конгрессе ASCO (American Society of Clinical Oncology) испанские исследователи представили анализ лечения 217 больных метастатическим НМРЛ. Группа больных характеризовалась следующим образом: женщин было 72,8%, некурящих – 62,8%, аденокарциномы были у 81,1% больных, делеции в 19-м экзоне EGFR – в 62,3% случаев, мутации в 21-м экзоне – в 37,7% случаев (таким образом, мутации EGFR были у всей группы пациентов). Первая

линия терапии дала эффект в 51,6% случаев, вторая линия терапии – в 48,4%. Время до прогрессирования составило 14 мес., медиана выживаемости – 27 мес. Полный эффект был зарегистрирован у 24 пациентов, 1 год выжили 100% из них, 2 года – 94,1%, 3 года – 58,7%, медиана выживаемости не достигнута. Частичный эффект отмечен у 115 пациентов, 1 год выжили 82,9% из них, 2 года – 55,8%, 3 года – 32,5%, медиана выживаемости этой подгруппы составила 28 мес. Стабилизация зафиксирована у 38 больных, 76,4% прожили 1 год, 34,8% – 2 года, 3 года – 0%, медиана выживаемости составила 18 мес. Не ответили на лечение 20 пациентов (прогрессирование), 1 год прожили 23,2% из них, 2 года – 5,8%, 3 года – 0%, медиана выживаемости составила 9 мес. [20].

Известны три крупных кооперированных исследования по сравнению двухкомпонентных режимов химиотерапии паклитаксела и карбоплатина (NEJ002), цисплатина и доцетаксела с гефитинибом (WJTOG3405) и гемцитабина и карбоплатина с эрлотинибом (STONG 0802). В первой линии терапии время жизни без прогрессирования было более продолжительным в группах, получавших гефитиниб (в исследовании NEJ002 – 10,4 и 5,5 мес. соответственно, в исследовании WJTOG3405 – 9,2 и 6,3 мес.); в группе пациентов, получавших эрлотиниб (исследование STONG 0802), – 13,1 и 4,6 мес. соответственно [21–23].

В 2012 г. опубликованы результаты исследования SATURN (приняли участие 889 пациентов) по применению эрлотиниба с поддерживающей целью после химиотерапевтического лечения и достижения (в первой линии терапии) эффекта или стабилизации заболевания при диссеминированном НМРЛ; терапия эрлотинибом проводилась в сравнении с плацебо, до прогрессирования. Эрлотиниб достоверно улучшал время до прогрессирования в группах, в которых отмечен противоопухолевый эффект (ОР (отношение рисков) = 0,72) и стабилизация заболевания (ОР = 0,68), а также общую выживаемость в этой же группе (ОР = 0,72) [24].

Онкология



Применение при НМРЛ моноклональных анти-EGFR-антител цетуксимаба и панитумумаба пока дает скромные результаты. В двух рандомизированных исследованиях III фазы цетуксимаб добавлялся либо к режиму «цисплатин + винорелбин», либо «карбоплатин + таксань». В первом крупном исследовании (n = 1125) разница в общей выживаемости скромна, но достоверна – 11,3 и 10,1 мес. соответственно (p = 0,044) [25]. Результаты второго исследования (n = 676) отрицательные, время до прогрессирования в группе, получавшей исключительно химиотерапевтическое лечение, и у больных, дополнительно получавших цетуксимаб, не различалось – 4,2 и 4,4 мес. соответственно (p = 0,236) [26]. В ряде исследований замечена позитивная корреляция между эффектом терапии и выраженностью кожной сыпи после лечения моноклональными антителами или малыми молекулами – тирозинкиназными ингибиторами анти-EGFR [27]. Интенсивному исследованию применения при НМРЛ подвергся бевацизумаб (больные получали его по 15 мг/кг 1 раз в 3 недели). В III фазе исследования эффект режима «паклитаксел + карбоплатин» (в группе, получавшей исключительно химиотерапевтическое лечение) зарегистрирован в 15% случаев, при добавлении бевацизумаба – в 35%, медиана времени до прогрессирования составила 4,5 и 6,2 мес. соответственно, медиана общей выживаемости – 10,3 и 12,3 мес. соответственно. Наилучшие результаты были достигнуты у мужчин с плоскоклеточным раком [28]. В 2009–2011 гг. обнаружена новая таргетная мишень при НМРЛ – гибридный ген ALK. Ранее было известно, что этот ген принимает участие в генезе анаплазированных В-клеточных лимфом и экспрессирован при НМРЛ в 4–5% случаев. Разработан тирозинкиназный ингибитор этого гена кризотиниб (crizotinib). Как оказалось при сравнении групп с экспрессией этого гена, из больных, лечившихся кризотинибом (46 пациентов), 1 год прожили 77%, 2 года – 64%, медиана выживаемости не достигнута. В контрольной группе

(n = 37), лечившейся другими препаратами, выживаемость 2 года составила 33%, в контрольной группе, не лечившейся другими препаратами (n = 24), 2 года прожили 9% больных. Эффект был одинаков у больных разных рас, некурящих и курящих, мужчин и женщин. У большинства из этих больных регистрировалась аденокарцинома. Препарат применялся по 250 мг внутрь 2 раза в день длительно, эффект лечения установлен в 83% случаев. Из осложнений кризотиниба (1-й и 2-й степени) расстройство зрения отмечалось в 45% случаев, рвота – в 39%, диарея – в 29%, нейтропения 3-й и 4-й степени – в 15% случаев. Больные с экспрессией ALK не чувствительны к ингибиторам EGFR (гефитинибу и эрлотинбу) [29, 30, 31]. В США кризотиниб зарегистрирован для лечения метастатических форм аденокарциномы легкого у больных с экспрессией гена ALK. Таким образом, традиционная химиотерапия диссеминированного немелкоклеточного рака легкого достигла своего плато – медианы общей выживаемости 10–11 мес. после применения платиновых дуплетов (цисплатин + один из следующих препаратов: гемцитабин, винорелбин, паклитаксел, доцетаксел, этопозид, иринотекан). Дуплеты с карбоплатином применяются в первой линии терапии при непереносимости цисплатина. Триплеты с цисплатином обладают той же эффективностью, что и дуплеты, но более токсичны. Неплатиновые дуплеты используются во второй линии терапии. При лечении плоскоклеточного и железистого рака (как известно, обе эти формы относятся к НМРЛ) обнаружена некоторая разница в результатах при терапии платиновыми дуплетами («цисплатин + гемцитабин» или «цисплатин + Алимта»). Медиана выживаемости после терапии цисплатином и Гемзаром при плоскоклеточном раке составляет 11 мес., после применения цисплатина и Алимты при этой форме рака – 9 мес. Напротив, режим «цисплатин + Алимта» более активен при аденокарциномах легкого – медиана общей выживаемости составляет 12,6 мес., схема «цисплатин + гемцитабин» приводит при этой форме

к медиане общей выживаемости 10,9 мес.

В настоящее время набирают силу исследования таргетных препаратов для лечения диссеминированного немелкоклеточного рака легкого. Изучается применение при НМРЛ таргетных препаратов, признанных эффективными для лечения других опухолей, – трастузумаба, цетуксимаба, панитумумаба, сорафениба, сунитиниба, эверолимуса и других; но, несмотря на некоторые позитивные наблюдения, эти препараты пока нигде не зарегистрированы для лечения НМРЛ.

В разных странах включены в арсенал терапевтического лечения НМРЛ гефитиниб, эрлотиниб, кризотиниб, бевацизумаб. Первые два препарата являются ингибиторами тирозинкиназных доменов EGFR. Обнаружены молекулярные предикторы эффекта этих препаратов – мутации рецепторов эпидермального фактора роста в 19-м и 21-м доменах. Эти мутации встречаются у 10–12% европейских и североамериканских больных с аденокарциномой легкого и у 20–59% больных с подобной опухолью легкого у лиц восточно-азиатской расы. Клиническими маркерами эффекта являются также женский пол, отсутствие курения, кожная сыпь в результате лечения. При лечении ингибиторами тирозинкиназных доменов EGFR медиана времени до прогрессирования у этой категории больных в 2–3 раза больше, чем при применении режимов «паклитаксел + карбоплатин», «доцетаксел + цисплатин», «гемцитабин + цисплатин» и «гемцитабин + карбоплатин» в первой линии терапии.

Схемы «бевацизумаб + дуплеты цисплатина» повышают общую выживаемость преимущественно у мужчин с диссеминированным плоскоклеточным раком легкого более чем на 2,5 мес. по сравнению с применением исключительно химиотерапии.

Несомненно, будущие открытия в области изучения генома рака легкого приведут к большей индивидуализации терапии, основанной на понимании механизмов канцерогенеза, расшифровке ключевых мутаций и идентификации новых молекулярных мишеней. 🌱

Онкология



Стромальная опухоль желудочно-кишечного тракта

К.М.Н. М.П. НИКУЛИН

Рассмотрен ключевой механизм патогенеза гастроинтестинальных стромальных опухолей (GIST). Приведены результаты исследований по применению таргетных препаратов у больных с GIST, характеризующимися разным мутационным статусом.

Введение

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (gastrointestinal stromal tumours, GIST) являются наиболее частыми мезенхимальными опухолями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Считается, что GIST происходят из клеток Кахала (Cajal), которые отвечают за моторику ЖКТ. В пользу этого говорит не только схожее гистологическое строение на ультраструктурном уровне, но и экспрессия гена *c-kit* как клетками Кахала, так и стромальными опухолями. Экспрессия гена *c-kit*, определяемая с помощью моноклонального антитела CD¹¹⁷, считается сурrogатным маркером GIST. В 95% случаев GIST являются антиген-позитивными по CD¹¹⁷, однако при отрицательной реакции и исключении лейомиосаркомы может потребоваться молекулярно-генетический анализ с целью выявления антиген-негативной опухоли. В 2001 г. для лечения больной с диссеминированной формой GIST впервые был применен препарат Гливек (иматиниб), который оказался чрезвычайно эффектив-

ным и вскоре стал широко применяться в качестве монотерапии заболевания, которое считалось нечувствительным к химиолучевому лечению. Практически сразу начали проводиться исследования по изучению эффективности Гливека в адьювантном и неoadьювантном режимах. В 2011 г. на съезде Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) было сообщено об эффективности 3-летней адьювантной терапии Гливеком у больных с высоким риском прогрессирования. Многочисленные исследования также показали, что основные гистологические характеристики (размер опухоли, локализация, митотический индекс), а также молекулярно-генетический статус являются важными факторами прогноза. Так, например, пациенты с метастатической формой болезни и мутацией в 9-м экзоне гена *c-kit* получают выгоду в плане безрецидивной выживаемости, если сразу получают двойную дозу лекарства. Пациенты с крайне редкой мутацией D842V полностью нечувст-

вительны к Гливеку. Несмотря на высокую эффективность терапии Гливеком, минорная часть больных демонстрирует первичную резистентность, а у большинства пациентов даже после многолетней успешной терапии наступает вторичная резистентность. В качестве выбора при прогрессировании патологического процесса дозу Гливека повышают с 400 до 800 мг либо осуществляют переход на препарат второй линии Сутент. Эффективность Сутента после приема Гливека составляет около 3–4 мес. и, как оказалось, также зависит от мутационного статуса. В качестве ингибиторов тирозинкиназ также исследуются нилотиниб, дазатиниб, сорафениб, регорафениб, ваталаниб, мазитиниб, пазопаниб, креноланиб. Ряд препаратов с иным механизмом действия проходят исследования II фазы [1, 2].

Основной механизм патогенеза развития GIST – мутации в генах *c-kit* и тромбоцитарного фактора роста (PDGFRA)

В 1998 г. S. Hirota и соавт. опубликовали в журнале Science статью «Доминантно-негативные мутации *c-kit* при гастроинтестинальных стромальных опухолях у человека» [3]. Среди 58 опухолей мезенхимального происхождения с помощью иммуногистохимического метода было выявлено 49 GIST.



Также было показано, что экспрессия CD¹¹⁷ наблюдается не только на клетках опухоли, но и на клетках Кахала, что позволило высказать предположение о происхождении GIST именно из этих клеток. В 5 из 6 образцов опухолей авторы выявили мутацию в гене *c-kit*. В последующем подтвердилось, что мутация гена *c-kit* – это основной механизм развития GIST. В сентябре 1998 г. в Хельсинки, Финляндия, прошел первый международный симпозиум по изучению GIST, на котором присутствовали 23 делегата. На симпозиуме было высказано предположение о потенциальной эффективности ингибиторов *c-kit* при GIST.

Белок KIT, кодируемый геном *c-kit*, является членом семейства тирозинкиназ. В эту же группу входят альфа- и бета-рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFRA и PDGFRB), рецептор колониестимулирующего фактора макрофагов (CSF1R) и рецептор цитокина Fl. Лигандом для KIT служит стволый клеточный фактор (SCF). Результатами взаимодействия являются гомодимеризация рецептора и запуск киназной активации. При развитии GIST происходит независимая от наличия лиганда активация, что и приводит к развитию опухоли.

Наиболее частая мутация происходит в 11-м экзоне гена, который кодирует внутриклеточный домен. При этом возможны различные типы мутаций: делеции, вставки, замены или комбинации. С делециями связан худший прогноз, для других типов мутаций характерно более благоприятное течение заболевания [4, 5].

Приблизительно в 10% случаев мутации происходят в 9-м экзоне гена *c-kit*, который кодирует внеклеточный домен белка. Киназный домен при мутации в 9-м экзоне похож на киназный домен при диком типе GIST, что предполагает чувствительность к терапии последних. Интересно, что мутации в 9-м экзоне встречаются практически исключительно в опухолях тонкой и толстой кишки, в опухолях желудка частота мутации –

около 1% [6]. Мутации в экзонах 13 и 17 составляют 1–2% случаев. Предполагается, что данные экзоны отвечают за физиологическое подавление функции внутриклеточных доменов.

Очевидно, что мутация гена является ключевой и начальной стадией заболевания. В дальнейшем запускается каскад самых различных сигнальных путей (MAPK, PI3K-AKT, MYC, mTOR). Исследования на клеточных линиях показали, что, в частности, подавление путей PI3K более эффективно по сравнению с ингибированием MAPK и mTOR [7].

Мутации в гене тромбоцитарного фактора роста встречаются в 5–10% случаев. Как и в случае с активацией рецептора KIT на мембране клеток, рецептор PDGFRA начинает активироваться без своего лиганда PDGFA, в результате чего запускается каскад реакций, схожих с реакциями, имеющими место при активации KIT [8].

Для подтверждения диагноза GIST панель иммуногистохимической реакции включает, кроме CD¹¹⁷, маркеры DOG1 и PKC-тета [9, 10]. В 10–15% случаев GIST не удается выявить мутации в генах *c-kit* и PDGFRA, таким образом, речь идет о диком типе этих генов. В то же время иммуногистохимически определяется экспрессия CD¹¹⁷, что говорит о запуске сигнальных путей, механизм которого не совсем ясен. В клинической практике часто проводится скрининг только на мутации в 11-м и 9-м экзонах, при отсутствии мутации формально предполагается дикий тип, а исследование на мутацию в 13-м или 17-м экзонах не проводится. Морфологически и макроскопически опухоли с диким типом ничем не отличаются от мутантных опухолей. В то же время тщательные исследования показали, что при диком типе выявляются другие механизмы активации и прогноз течения заболевания при этих опухолях также отличен от GIST с мутациями. Наиболее часто (в половине случаев) при диком типе выявляется повышенная экспрессия рецептора инсулинового

фактора роста (IGF1R), который действует через сигнальные пути MAPK и PI3-AKT. Интересно, что повышенная экспрессия IGF1R выявляется при забрюшинных саркомах и саркоме Юинга. Мутации в гене BRAF, которые более характерны для меланомы и рака щитовидной железы, выявляются при диком типе GIST в 13% случаев [11]. В ряде случаев при диком типе GIST удается обнаружить мутацию в гене сукцинатдегидрогеназы (SDH), который кодирует четыре субъединицы (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD). Функция этого фермента – участие в цикле Кребса. Мутация указанного гена повышает риск развития не только GIST, но и синхронных параганглиом (синдром Карнея – Страта-

При метастатических формах GIST пятилетняя выживаемость у пациентов, ответивших на лечение Гливекком, составила 55%, в то время как у пациентов с первичной резистентностью – только 9%.

киса, Carney – Stratakis syndrome) [12]. Механизм развития GIST при мутации гена сукцинатдегидрогеназы остается не совсем ясным, но предполагается, что фермент снижает активность пролилгидроксилазы, которая, в свою очередь, регулирует активность фактора, индуцируемого гипоксией (hypoxia-inducible factor, HIF1-альфа). В свою очередь HIF1-альфа является активатором для IGF2 и VEGF. Классификация GIST в зависимости от локализации мутации и чувствительность опухолей к препаратам представлены в таблице 1.

Эпидемиология гастроинтестинальных стромальных опухолей

До открытия мутации гена *c-kit* и использования маркера CD¹¹⁷ GIST расценивались как лейомиосаркомы. Согласно классификации



Таблица 1. Классификация GIST в зависимости от локализации мутации

Локализация мутации		Частота встречаемости, %	Чувствительность опухоли к препаратам
KIT	Экзон 11	~70	Высокая чувствительность к Гливеку
	Экзон 9	~10–15	Чувствительность к двойной дозе Гливека
	Экзон 8	редко	М.д.
	Экзоны 13 и 17	~1–2	Чувствительность к Сутенту
PDGFRA	Экзон 18 (D842V)	~5	Резистентность к Гливеку
	Экзоны 12 и 14	~1–2	Чувствительность к Гливеку
	Экзон 18	~1	Чувствительность к Гливеку
Мутации KIT или PDGFRA редки (GIST у детей)		~1	Низкая чувствительность к Гливеку
Мутации KIT и PDGFRA отсутствуют		12–15	Чувствительность к Гливеку у 1/3 пациентов
BRAF V600E		~7–15	М.д.
SDH		~2	М.д.
HRAS, NRAS		~1	М.д.
Герминогенные мутации KIT или PDGFRA (семейные GIST)		Н.д.	М.д.
Триада Карнея (мутации KIT или PDGFRA отсутствуют)		~1	Низкая чувствительность к Гливеку
NF1 родственные (мутации KIT или PDGFRA отсутствуют)		~1	Низкая чувствительность к Гливеку

М.д. – мало данных, Н.д. – нет данных.

и стадированию злокачественных опухолей, лейомиосаркомы желудка и тонкой кишки были отнесены к злокачественным опухолям указанных органов и, соответственно, «растворились» среди диагнозов «рак желудка» и опухолей тонкой кишки. Точная заболеваемость была неизвестна [13]. За последние годы во многих странах, особенно в тех, где ведутся канцер-регистры и часто сохраняются парафиновые блоки и стекла удаленных образцов, удалось прояснить эпидемиологию GIST. Так, наиболее полноценные исследования проведены в скандинавских странах (Норвегия, Швеция, Финляндия, Дания) [14, 15]. В этих странах ретроспективно были пересмотрены блоки «лейомиом» и «лейомиосарком» и в подавляющем большинстве случаев диагноз был изменен на GIST. Оказалось, что в среднем заболеваемость составляет 10–15 человек на 1 млн населения. В других европейских странах этот показатель был ниже, что, скорее всего, было связано с меньшим охватом населения скринингом и более низким уровнем доступности медицинской помощи. Кроме того, тщатель-

ное морфологическое исследование образцов желудка у больных, умерших от других заболеваний, позволило обнаружить так называемые микро-GIST, размерами до 1–2 мм. В 2006 г. в журнале Human Pathology была опубликована статья японских морфологов, в которой говорилось о высокой частоте встречаемости GIST в желудке [16]. Авторы исследовали 100 желудков, удаленных по поводу рака. В 35 желудках были обнаружены 50 микроскопических опухолей, которые оказались положительными на экспрессию KIT и/или CD³⁴. Большинство опухолей (90%) локализовалось в проксимальных отделах желудка, в 2 случаях GIST выявлены мутации гена c-kit. В 28 желудках выявлена 51 лейомиома. В 12 желудках обнаружено сочетание микроскопических GIST и лейомиом. Средний размер опухоли составил 1,5 мм. Авторы предположили, что GIST, по крайней мере его микроскопические формы, распространены гораздо шире, чем принято полагать. Вероятно, что в большинстве случаев они не достигают клинически значимых размеров и в ряде

случаев склонны к спонтанной регрессии. Кроме того, стоит подчеркнуть, что такая высокая частота встречаемости ни в коей мере не означает истинного распространения GIST желудка, поскольку исследование проведено на выборке рака желудка, где механизмы канцерогенеза в определенной мере сами по себе могут способствовать появлению стромальных опухолей. В Северной Америке самое крупное исследование по эпидемиологии GIST проведено Е.А. Perez и соавт. [17]. В работу были включены базы данных регистра SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results database), который охватывает около 17% населения США, и база данных онкологического регистра Флориды (Florida Cancer Data System), охватывающая около 6% населения Америки. Данные SEER обработаны с 1992 по 2005 г., регистра Флориды – с 1984 г. Было установлено, что в 1994 г. 93% опухолей расценивались как гладкомышечные опухоли и только 6% – как GIST. В 2002 г. уже 82% составляли GIST и только 17% – гладкомышечные опухоли. Пропорция GIST



желудка была еще выше – 96% для SEER и 93% для популяции Флориды. Заболеваемость GIST увеличилась с 0,028 на 100 тыс. населения в 1992 г. до 0,688 на 100 тыс. населения в 2005 г. Авторы подчеркнули, что повышение заболеваемости связано как с явным улучшением диагностики, так и с улучшением скрининга. После 2000 г. опухоли желудка составляли 47% случаев, опухоли тонкой кишки – 34%. Интересно, что заболеваемость GIST у афроамериканцев выше, чем у белого населения.

Таргетная терапия метастатических форм GIST

В 2001 г. в журнале *The New England Journal of Medicine* вышло короткое сообщение под названием «Эффект тирозинкиназного ингибитора STI571 у пациентки с метастатической формой гастроинтестинальной стромальной опухоли». Автор статьи Н. Joensuu из Хельсинки, Финляндия, привел клинический случай, когда пациентка лечилась от метастатической формы GIST. Больная 50 лет, многократно оперированная по поводу метастазов «лейомиосаркомы» желудка, в течение 2 лет безуспешно получала терапию препаратами месна, доксорубин, ифосфамид, дакарбазин, талидомид и интерферон. В марте 2000 г. больная дала согласие на лечение препаратом STI571 (Гливек, иматиниб) в дозе 400 мг в сутки. Уже через 2 недели от начала лечения было зафиксировано уменьшение самого крупного метастаза в печени со 112 до 67 см². К февралю 2001 г. отмечалась дальнейшая положительная динамика болезни, не появилось новых очагов и исчезли 6 из 28 печеночных метастазов [18]. Позднее больную из Финляндии назовут «пациент zero», а 2001 г. – началом эры таргетной терапии GIST. Именно с 2001 г. начались многочисленные международные исследования по эффективности Гливека в лечении GIST, а Норвегия, Швеция и Финляндия с присоединившейся Германией организовали скандинавскую группу, которая провела длительное ис-

следование по адьювантной терапии стромальных опухолей.

Гливек начал применяться в 90-е годы прошлого столетия в качестве ингибитора тирозинкиназы для лечения хронического миелолейкоза благодаря способности ингибировать онкопротеин BCR-ABL. Впоследствии наблюдение, что белки BCR-ABL и KIT имеют структурную схожесть, инспирировало проведение исследований по использованию Гливека на клеточных линиях, в том числе и на клетках GIST [19]. Практически сразу же были инициированы протоколы по исследованию эффективности двойной дозы Гливека при метастатических формах заболевания. В целом Гливек был эффективен у 70–85% пациентов, медиана времени до прогрессирования составила 20–24 мес. [20].

Одно из первых рандомизированных исследований второй фазы (B2222 study) по изучению применения Гливека при метастатических формах GIST включало 147 больных [21]. Больные рандомизированы на группы, получавшие по 400 и 600 мг Гливека в сутки. В целом у 54% пациентов наблюдался частичный ответ, у 28% – стабилизация болезни. Медиана времени до объективного ответа составила 13 мес. По частоте ответа на лечение и его токсичности различий в группах не было установлено. В дальнейшем у 2 пациентов был отмечен полный эффект. Медиана времени до прогрессирования и общая выживаемость во всей группе составили 24 и 57 мес. соответственно. Различий в медиане до прогрессирования и общей выживаемости в зависимости от дозы препарата выявлено не было. Пятилетняя выживаемость у пациентов, ответивших на лечение, составила 55%, в то время как у пациентов с первичной резистентностью – только 9% [22]. Исследование B222 послужило основанием для одобрения Гливека Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration, FDA) в 2002 г.

в качестве препарата первой линии при метастатических формах GIST.

Практически одновременно с исследованием B2222 стартовали два крупных международных протокола третьей фазы: Европейско-Австралийское (EORTC 6205) и Североамериканское (S0030) исследования по изучению эффективности применения двойной дозы Гливека (800 мг) в сравнении со стандартной дозой (400 мг) при метастатических формах GIST. Европейское исследование включало 946 пациентов, рандомизация проводилась на две группы: 400 и 800 мг в сутки с cross-over дизайном в случае прогрессирования на дозе 400 мг. Токсичность 3–4-й степени наиболее часто наблюдалась при высокой дозе Гливека (32% и 50% соответственно), в этой же группе чаще отмечены снижение дозы и перерыв в приеме. Первичной целью Европейского протокола являлось время до прогрессирования, Североамериканского (включившего 746 больных) – общая выживаемость. В Европейском исследовании выявлено достоверное улучшение безрецидивной выживаемости при медиане наблюдения 25 мес., которое не привело к достоверному улучшению общей выживаемости при медиане наблюдения 40 мес. [23]. В Североамериканском протоколе не было установлено достоверных различий ни относительно безрецидивной, ни относительно общей выживаемости при медиане наблюдения 54 мес. [24]. Интересно, что в обоих исследованиях была продемонстрирована почти одинаковая стабилизация болезни при cross over – 29% и 28% соответственно. В Европейском исследовании мутационный статус опухоли был оценен у 377 больных. Установлена лучшая безрецидивная и общая выживаемость у пациентов с мутацией в 11-м экзоне по сравнению с мутацией в 9-м экзоне и диким типом. У пациентов с мутацией в 9-м экзоне отмечен лучший эффект в отношении безрецидивной выжива-

Онкология



Ретроспективный анализ пациентов с первичными и рецидивными опухолями показал, что при применении Гливека в предоперационном режиме увеличивался шанс на полное удаление опухоли.

емости по сравнению с другими подгруппами больных. В Североамериканском исследовании мутационный статус оценен у 397 больных. Были получены схожие результаты, однако повышенная доза Гливека у больных с мутацией в 9-м экзоне не отразилась на улучшении безрецидивной и общей выживаемости. В 2010 г. M. van Glabbeke опубликовал результаты метаанализа, объединив Европейско-Австралийское и Североамериканское исследования [20]. Автор подчеркнул, что, несмотря на схожие критерии отбора, в Североамериканском протоколе пациенты были более старшего возраста и с худшим общесоматическим статусом, более низкими показателями лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, с лучевой терапией в анамнезе, но меньшей предшествующей химиотерапией по сравнению с Европейским протоколом. Метаанализ показал небольшое, но достоверное улучшение времени до прогрессирования при двойной дозе Гливека ($p = 0,04$ Wald test), но отсутствие различий в таком показателе, как общая выживаемость ($p = 0,97$). Субпопуляционный анализ показал достоверное улучшение времени до прогрессирования при применении у пациентов с мутацией в 9-м экзоне ($p = 0,017$), которое, однако, не трансформировалось в достоверное улучшение общей выживаемости ($p = 0,15$). Медиана времени до прогрессирования у всех пациентов составила 19 мес., у пациентов с мутацией в 9-м экзоне при двойной дозе Гливека – 19 мес., при дозе 400 мг – только 6 мес. Одним из заключений

автора метаанализа явилось предположение, что неоадьювантная терапия у пациентов с мутацией в 9-м экзоне при местнораспространенных опухолях обоснована в плане уменьшения опухоли в размерах и улучшения результатов хирургического лечения.

Высокая эффективность Гливека породила убеждение, что возможно полное излечение больных с GIST: возникло желание прекратить прием препарата после успешной длительной ремиссии. В 2002 г. французскими исследователями инициировано рандомизированное исследование III фазы BFR14, которое поставило вопрос о продолжительности приема Гливека у больных с метастатической формой болезни. Больные были рандомизированы на группы постоянного приема препарата (C-group, continuous) и окончания приема через год успешного лечения Гливеком (S-group, stop). Дизайн подразумевал возобновление приема Гливека в S-группе в случае прогрессирования. В исследование было включено 58 пациентов. В последующем этот протокол трансформировался в рандомизацию C- и S-групп через 3 года (50 пациентов) и через 5 лет (25 пациентов). В stop-группе каждый раз после окончания приема Гливека достоверно быстрее наступало прогрессирование [25–27]. Так, через 5 лет после рандомизации ни у одного из 12 пациентов, вошедших в C-группу, не отмечено рецидивов, в S-группе – 7 рецидивов из 20 ($p = 0,0317$). Авторы сделали вывод, что пациенты с метастатической болезнью должны получать Гливек постоянно до прогрессирования либо до наступления непереносимости препарата. Достоверных различий в общей выживаемости между двумя группами не было. Таким образом, окончание приема лекарства даже после длительного успешного применения ассоциируется с быстрым прогрессированием болезни.

Нео- и адьювантная терапия GIST

Первый опыт применения Гливека при GIST во всех странах показал высокую эффективность препарата. Первые протоколы изучали метастатические формы болезни, затем почти одновременно были инициированы исследования по адьювантной и неоадьювантной терапии. К 2011 г. были накоплены данные, показавшие 25%-ную выживаемость за 9 лет при метастатической форме болезни [1] и эффективность трехлетней адьювантной терапии после радикальных операций [28, 29].

Основной целью предоперационной терапии большинство авторов считали уменьшение размеров опухоли. В частности, теоретически оправдана неоадьювантная терапия при локализации GIST в двенадцатиперстной и прямой кишке. Ретроспективный анализ 46 пациентов с первичными и рецидивными опухолями показал, что при применении Гливека в предоперационном режиме увеличивался шанс на полное удаление опухоли [30]. В рамках исследования пациентам выполняли компьютерную томографию каждые 2–3 мес. для оценки степени уменьшения опухоли. Одинадцать из 46 больных получили терапию до операции с медианой 11,9 мес. При медиане наблюдения 19,5 мес. у 11 больных не наблюдалось признаков заболевания. В другом проспективном исследовании из 36 пациентов у 33 при медиане 11 мес. в предоперационном режиме размер опухоли в среднем уменьшился с 10,5 до 5,5 см. При этом 83% изначально неоперабельных пациентов стали операбельными [31]. Очевидно, что целесообразность применения Гливека до операции должна оцениваться вместе с хирургом и должна учитываться возможность уменьшить размеры опухоли, особенно при ее локализации в непосредственной близости к кардии, в двенадцатиперстной и прямой кишке.

Эффективность применения таргетной терапии при метастатических формах GIST не могла не инициировать исследования по



адьювантной терапии GIST. Одно из самых крупных рандомизированных (плацебоконтролируемое, двойное слепое) исследований по адьювантной терапии GIST (ACOSOG Z9001) было проведено в США. С 2002 по 2007 г. в исследовании участвовали 230 клиник США и Канады. Критериями включения были следующие показатели: опухоль более 3 см в диаметре, радикальная (либо R1) операция, возраст пациента более 18 лет, CD¹¹⁷-положительная опухоль. При возникновении рецидива болезни «ослепление» прекращалось и больным из плацебо-группы предлагалось лечение Гливеком. Рандомизация была проведена у 713 пациентов. В группе лечения Гливеком наблюдалось 30 событий и 5 летальных исходов от разных причин без рецидива. В группе плацебо зафиксировано 70 событий, при этом 69 возвратов болезни, 1 летальный исход без рецидива, 7 летальных исходов после развития рецидива болезни, 5 – от прогрессирования GIST, 2 – от других причин. Надо отметить, что первые промежуточные результаты этого исследования были опубликованы в 2007 г. При этом было установлено, что адьювантная терапия Гливеком в течение года способствовала улучшению показателей безрецидивной выживаемости с 83% в контрольной группе до 97% в группе лечения. Отсутствие различий в общей выживаемости объяснялось коротким сроком наблюдения и назначением терапии Гливеком в случае развития рецидива болезни. В 2009 г. опубликованы результаты трехлетнего наблюдения за больными [32]. Интересно, что даже в группе низкого риска рецидива были зафиксированы случаи рецидивов заболевания. В группе высокого риска рецидива (опухоль более 10 см в диаметре) адьювантная терапия показала наиболее высокую эффективность, тем не менее после окончания приема Гливека у больных с высоким риском рецидива вновь стали отмечаться рецидивы заболевания. При сравнении с группой исторического контроля

адьювантная терапия достоверно улучшала не только безрецидивную, но и общую выживаемость у больных с высоким риском рецидива. Исследователи предположили, что пациентам с высоким риском показана более продолжительная терапия Гливеком в адьювантном режиме. Учитывая высокую эффективность Гливека в улучшении безрецидивной выживаемости, в декабре 2008 г. в США и в 2009 г. в Европе и России препарат одобрен в качестве адьювантной терапии при CD¹¹⁷-положительных гастроинтестинальных стромальных опухолях. Субпопуляционный анализ, представленный на ASCO в 2010 г., показал, что наибольшую выгоду от адьювантной терапии в плане улучшения безрецидивной выживаемости получают больные с мутацией в 11-м экзоне [33].

В европейском исследовании (EORTC 62024) около 900 пациентов после радикальной операции по поводу GIST с высоким и промежуточным риском рецидива заболели рандомизировали в 2 группы: группа больных, получавших адьювантную терапию 400 мг Гливека в сутки в течение 2 лет, сравнивалась с группой наблюдения, пациенты которой получали плацебо. Кроме того, планировалось изучить общую и безрецидивную выживаемость. Набор больных начался в 2004 г. и закончился в 2008 г. Результаты исследования ожидаются в ближайшее время.

В скандинавском исследовании (Scandinavian Sarcoma Group) совместно с Германией изучалась эффективность адьювантной терапии в течение 1 года и 3 лет после радикальной операции у пациентов с высоким риском рецидива. Исследование началось в 2004 г. и длилось семь лет. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: курс лечения проводился в течение одного года и в течение трех лет. Включение больных в исследование осуществлялось согласно критерию C. Fletcher: размер опухоли больше 10 см или митотический индекс больше 10 в 50 полях зрения при большом уве-

личении; размеры опухоли больше 5 см и митотический индекс больше 5, разрыв опухоли. Опухоль должна была быть позитивной по экспрессии CD¹¹⁷. Оценивались безрецидивная выживаемость (время от рандомизации до рецидива болезни или смерти), общая выживаемость и безопасность лечения. Всего в исследование было включено 400 пациентов. Безрецидивная выживаемость в группе трехлетней адьювантной терапии была значительно больше по сравнению с группой однолетней адьювантной терапии ($p < 0,0001$; ОР (отношение рисков) 0,46; 95% ДИ 0,32–0,65). Расчетная пятилетняя выживаемость для группы 3 лет составила 65,6% по сравнению с 47,9% для контрольной группы. Общая выживаемость также

Адьювантная терапия Гливеком достоверно улучшала не только безрецидивную, но и общую выживаемость у больных.

была значительно дольше в группе трехлетнего лечения ($p = 0,02$; ОР 0,45; 95% ДИ 0,22–0,89). Расчетная пятилетняя выживаемость для пациентов, получавших лечение, составила 92% по сравнению с 81,7% для группы контроля. Таким образом, результаты скандинавско-германского исследования впервые показали улучшение не только безрецидивной, но и общей выживаемости больных после радикальных операций по поводу GIST [28, 29]. Многие эксперты назвали трехлетнюю адьювантную терапию Гливеком у больных с высоким риском рецидива «золотым стандартом» в лечении GIST. Сложность проблемы заключается в том, что в настоящее время больше не ведутся рандомизированные исследования по адьювантной терапии и вопрос об истинной адекватной продолжительности терапии Гливеком в адьювантном режиме так и остался нерешенным.



Первичная и вторичная резистентность к Гливеку

В терапии GIST различают первичную и вторичную резистентность. Отсутствие чувствительности к Гливеку в течение первых 6 мес. считается первичной резистентностью. Она отмечается приблизительно у 10% больных. Первые же протоколы анализировали эффективность терапии в зависимости от мутационного статуса. Было отмечено, что тип мутации влияет на первичную резистентность: при мутации в 11-м экзоне – 5%, в 9-м экзоне – 16%, при диком типе – 2–3% [34]. В то же время относительная резистентность опухолей с мутацией в 9-м экзоне может быть связана с недостаточной дозой Гливека [20]. Исследования *in vitro* и клинические результаты показали, что больные с мутацией D842V абсолютно не чувствительны к Гливеку и в случае метастатической болезни имеют плохой прогноз. Пациенты с другими мутациями в гене PDGFRA в большинстве случаев чувствительны к терапии и демонстрируют продолжительный эффект на Гливеке. Поскольку при диком типе найдены иные механизмы прогрессии, то предполагается, что эффект может наступить от других таргетных препаратов: ингибиторов VEGFR – для педиатрических GIST, сукцинатдегидрогеназы – для SDH-мутантных, BRAF – для BRAF-мутантных GIST [35]. Несмотря на высокую эффективность терапии Гливеком при отсутствии первичной резистентности, у подавляющего большинства больных развивается вторичная резистентность к препарату. Вторичные мутации развиваются в том же самом гене, что и первичные мутации. При диком типе вторичные мутации не выявляются. Большинство вторичных мутаций KIT представлены точечными заменами одного нуклеотида, которые локализируются в тирозинкиназных доменах KIT и PDGFRA и в киназ-связывающих доменах KIT (15-й и 16-й экзоны). Как правило, вторичные мутации отличаются от первичных. Эти мутации могут определяться как

единичные или как несколько клонов со специфической мутацией в одном опухолевом узле. С клинической точки зрения важно отметить, что количество вторичных мутаций может достигать 7 у одного пациента в различных метастазах [36]. Выявленная гетерогенность опухолевых клонов заставила отказаться от пункции метастазов при прогрессировании опухоли на фоне Гливека с целью определения «мишени» при прогрессировании. При диком типе привлекательной мишенью может быть IGF1R, гиперэкспрессия которого наблюдается при данном виде GIST и не зависит от KIT-мутации [37].

Препараты второй линии терапии и новые подходы

Для пациентов с первичной или вторичной резистентностью к Гливеку единственным препаратом второй линии лечения является сунитиниб (Сутент). Сунитиниб – пероральный ингибитор тирозинкиназ с эффективностью в отношении KIT, рецептора сосудистого фактора роста (VEGFR), тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), рецептора макрофагального колониестимулирующего фактора (CSF-1R). Исследования ранних фаз по применению Сутента показали эффективность в отношении GIST с большинством видов мутаций [38]. Последние данные показали, что медианы до прогрессирования и общей выживаемости были дольше у пациентов с мутацией в 9-м экзоне и диким типом по сравнению с пациентами с мутацией в 11-м экзоне [39]. В крупном рандомизированном исследовании III фазы изучалась эффективность Сутента в сравнении с плацебо среди 312 пациентов с первичной резистентностью или непереносимостью Гливека. Медиана времени до прогрессирования (TTP) составила 27,3 недели для пациентов, получающих Сутент, и 6,4 недели для группы плацебо ($p < 0,0001$). В лечебной группе наблюдалось 7% частичных ответов, 58% стабилизаций и достоверно чаще объективный ответ по сравнению

с группой плацебо. Результаты исследования послужили основой для одобрения Сутента в качестве препарата второй линии при прогрессировании после Гливека или первичной непереносимости иматиниба [40]. Одним из существенных негативных отличий Сутента от Гливека явилась более выраженная токсичность, проявляющаяся лейкопенией и тромбоцитопенией у пациентов. Эффективность Сутента для больных с мутацией в 13-м и 14-м экзонах была выше, чем с мутацией в 17-м экзоне [39].

P. Rutkowski и соавт. в недавнем сообщении представили данные одноцентрового исследования, включавшего 137 пациентов с метастатической формой GIST Сутентом после прогрессирования на фоне терапии Гливеком [41]. Одногодичная выживаемость больных составила 42%. Общая выживаемость, рассчитанная от начала приема Гливека и Сутента, составила соответственно 74 недели и 51 месяц. Лучший ответ на терапию Сутентом отмечен у больных с мутацией в 9-м экзоне и при диком типе (медиана выживаемости 65,5 и 50,5 недели) по сравнению с мутацией в 11-м экзоне или PDGFRA (36,8 и 9 недель соответственно). Кроме того, вторым независимым фактором прогноза, достоверно влияющим на безрецидивную и общую выживаемость в одно- и многофакторном анализе, явилась артериальная гипертензия: пациенты, у которых фиксировался данный побочный эффект терапии Сутентом, жили достоверно дольше.

Ингибиторы тирозинкиназ нового поколения активно применяются для лечения хронического миелолейкоза и уже одобрены в качестве препаратов первой или второй линии терапии. Соответственно, оправдана попытка их применения и для лечения гастроинтестинальных стромальных опухолей. Нилотиниб (Тасигна) – пероральный ингибитор тирозинкиназ, активный в отношении KIT, PDGFRA и BCR-ABL, оказывающий схожее с Гливеком

Онкология

Виртуозный контроль заболевания

Гливек эффективен у 84% пациентов с распространенными и 98% пациентов с локализованными формами GIST!

Лечение Гливеком позволяет достичь контроля заболевания у пациентов с распространенными GIST. При локализованных формах GIST назначение Гливека существенно увеличивает общую и безрецидивную выживаемость при 3-летнем адьювантном лечении.^{1,2}

Ссылки: 1. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard-versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol.* 2008;26(4):620-625. 2. Heikki J, Mikael E, Kirsten SH, et al. One vs Three Years of Adjuvant Imatinib for Operable Gastrointestinal Stromal Tumor, A Randomized Trial. *JAMA.* 2012;307(12):1265-1272. doi:10.1001/jama.2012.347.

реклама

Краткое описание препарата ГЛИВЕК® (GILEK®)

Регистрационный номер: ПН03204/01 от 07.11.2011 г.

Лекарственная форма

Иматиниб мезилат. Таблетки, покрытые оболочкой, 100 или 400 мг. Капсулы 50 или 100 мг.

Показания

- Впервые выявленный хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) у детей и взрослых в хронической фазе, фазе акселерации или blastoid кризиса, а также при неудаче предшествующей терапии интерфероном у детей и взрослых;
- впервые диагностированный острый лимфобластный лейкоз с наличием филадельфийской хромосомы (Ph-ОДЛ) у взрослых пациентов в комбинации с химиотерапией;
- рецидивирующий или рефрактерный Ph-ОДЛ у взрослых пациентов в качестве монотерапии;
- миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания (МДС/МПЗ), связанные с генными перестройками рецептора фактора роста тромбоцитов (PDGFR) у взрослых пациентов;
- системный мастоцитоз у взрослых пациентов с неизвестным c-Kit-мутационным статусом или при отсутствии D816V c-Kit-мутации;
- адьювантная терапия стромальных стромальных опухолей (GIST) позитивных по c-Kit (CD 117), у взрослых пациентов;
- неоперабельные и/или метастатические злокачественные желудочно-кишечные стромальные опухоли, позитивные по c-Kit (CD 117), у взрослых пациентов;
- адьювантная терапия гастроинтестинальных стромальных опухолей (GIST) позитивных по c-Kit (CD 117), у взрослых пациентов;
- неоперабельная, рецидивирующая и/или метастатическая выходящая дерматофибросаркома у взрослых пациентов.

Дозы и способ применения

- Взрослые:**
- При ХМЛ в хронической фазе — 400 мг внутрь 1 раз в сутки, больным с ХМЛ в фазе акселерации или в blastoid кризисе — 600 мг 1 раз в сутки.
 - При Ph-ОДЛ — 600 мг/сут.
 - При системном мастоцитозе — 400 мг/сут. При системном мастоцитозе с зонофильной реакцией начальная доза составляет 100 мг в сутки, в случае недостаточной эффективности и хорошей переносимости препарата возможно увеличение дозы до 400 мг в сутки.
 - При гиперзюнофильном синдроме и/или хроническом зонофильном лейкозе — 400 мг/сут. У больных с гиперзюнофильным синдромом и/или хроническим зонофильным лейкозом, обусловленным аномальной BCRP1-ROSFR-оперонизацией, рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг в сутки, при недостаточной эффективности препарата и хорошей переносимости возможно повышение дозы до 400 мг/сут. Лечение препаратом проводят до тех пор, пока сохраняется клинический эффект.
 - При МДС/МПЗ — 400 мг в сутки.
 - При метастатических формах и адьювантной терапии GIST — 400 мг в сутки.
 - При неоперабельной, рецидивирующей и/или метастатической выходящей дерматофибросаркоме — 800 мг/сут (по 400 мг 2 раза в сутки).

У больных с ХМЛ и GIST при определенных условиях может рассматриваться вопрос об увеличении дозы до 800 мг/сут (по 400 мг 2 раза в сутки). У пациентов с нарушениями функции почек и печени лечение препаратом следует начинать с 400 мг 1 раз в сутки. Возможна коррекция режима дозирования в связи с нежелательными явлениями или недостаточным ответом на лечение. Длится с ХМЛ препарат назначают в дозе из расчета 340 мг/м² в сутки. Общая суточная доза у детей не должна превышать 600 мг.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к иматинибу или любому другому компоненту препарата. Беременность, период кормления грудью. Детский возраст до 2-х лет (эффективность и безопасность до настоящего времени не установлены).

Предосторожности

Необходимо соблюдать осторожность при приеме препарата Гливек® совместно с другим ПС (см. инструкцию по применению). С целью минимизации риска нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта препарат следует принимать во время еды, запивая полным стаканом воды. Для предупреждения выраженной задержки жидкости на фоне лечения рекомендуется регулярно измерять массу тела пациентов. Рекомендуется регулярное проведение клинических анализов крови и определение показателей функции печени. У больных с Ph-ОДЛ при комбинации иматиниба и режимов химиотерапии, оказывающих гепатотоксическое действие, рекомендуется проводить контроль функции печени. Соблюдать осторожность у больных с нарушениями функции почек и/или тяжелой почечной недостаточностью. При выявлении отклонений от нормы, в начале терапии следует расширить возможность профилактического применения системных глюкокортикостероидов (1-2 мг/кг/л в течение 1-2 недель одновременно с Гливеком). У пациентов, перенесших тиреоидитом и получающих заместительную терапию левотироксином, необходимо регулярно проводить определение уровня тиреотропного гормона. Необходимо контролировать состояние ЖКТ у пациентов с метастатическими злокачественными желудочно-кишечными стромальными опухолями при начале терапии иматинибом, вследствие наличия риска развития кровотечения ЖКТ. Вследствие риска развития синдрома лизиса опухоли перед назначением препарата Гливек® следует при необходимости скорректировать клинически выраженную дегидратацию и повышенный уровень мочевины у пациентов. Рекомендуется регулярный мониторинг роста у детей и подростков из-за отмечавшихся случаев задержки роста. Женщин репродуктивного возраста следует использовать высокоэффективные средства контрацепции при приеме препарата Гливек®.

Взаимодействие

Соблюдать осторожность при применении вместе с препаратами, являющимися ингибиторами (левокозалам, klarитромицин) или индукторами (дексаметазон, rifампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, растительные препараты,

содержащие зверобой продырявленный) фермента CYP3A4, а также с препаратами, являющимися субстратами для CYP3A4 (например, триазолобензодиазепины, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, симvastатин, циклоспорин, гинимид, для CYP2C9 (варфарин), CYP2D6 (метопролол).

Побочное действие

Часто: ангионевроз, тромбоцитопения, анемия головная боль, тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боль в животе, периферический отек, миалгия, артриты, мышечные спазмы и судороги, боль в костях, дерматит, экзема, сыпь, задержка жидкости или отеки, повышенная утомляемость, увеличение массы тела. Часто: панические атаки, гипергликемия, гипернатриемия, анорексия, бессонница, головкружение, парестезии, вкусовые нарушения, гипестезии, приливы, реакции фоточувствительности, слабость, повышение температуры тела, озноб, мышечная ригидность, снижение массы тела, отек век, повышение слезоотделения, кровоизлияния в конъюнктиву, конъюнктивиты, синдром «сухого глаза», затуманивание зрения, кровоизлияния, одышка, носовое кровотечение, одышка, кашель, метеоризм, напряжение живота, гастроэзофагеальный рефлюкс, запоры, сухость во рту, гастрит, повышение активности печеночных ферментов, зуд, отечность лица, ансарка, сухость кожи, эритема, алоpecia, ночная потливость, отеки суставов. Нечасто: простой герпес, опоясывающий лишай, назофарингит, пневмония, синуситы, воспаление подкожной клетчатки, инфекции верхних дыхательных путей, грипп, инфекции мочевого пузыря, гастрит, гастроэнтерит, спазм, тромбоцитопения, лимфаденопатия, угнетение костномозгового кроветворения, эозинофилия, лимфаденопатия, гипокальциемия, снижение или повышение аппетита, гипонатриемия, дегидратация, подагра, гиперурикемия, гиперактивность, гипергликемия, гипонатриемия, депрессия, снижение полового влечения, бессонливость, инферия, сонливость, синкопе, периферическая нейропатия, нарушение памяти, миалгия, синдром беспокойных ног, тремор, кровоизлияние в ЦНС, раздражение глаз, орбитальный отек, кровоизлияния в склеру глаза, ретинопатия, кровоизлияния, блефарит, макулярный отек, вертиго, шум в ушах, снижение слуха, сардабеном, тахикардия, застойная сердечная недостаточность, отек легких, повышение артериального давления, гематомы, холодная конечность, снижение артериального давления, синдром Рейно, плевральный выпот, боли в глотке или горлани, фарингит, стоматит, изъязвление полости рта, желудочно-кишечные кровотечения, отяжка, мелена, зоб, асцит, язва желудка, рвота кровью, хейлит, дисфагия, панкреатит, гипериридинемия, пеллагра, желтуха, пустулезная сыпь, повышение потовыделения, крапивница, экзема, повышенная предрасположенность к образованию гематом, гипотрихия, гипертриглицеридемия/гиполипидемия кожи, эксфолиативный дерматит, повреждение ногтей, фолликулит, петехии, перизод, пурпура, буллезная сыпь, сухость во рту и суставов, боль в почках, гематурия, острая

почечная недостаточность, частое мочеиспускание, гинекомастия, эректильная дисфункция, меноррагии, нарушения менструального цикла, сексуальная дисфункция, боль в сосках, увеличение молочных желез, отек мышц, боль в груди, недомогание, повышение уровня креатинина плазмы крови, повышение активности щелочной фосфатазы, креатининфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, отек головного мозга, тромбоцитопения, острая дыхательная недостаточность, интерстициальные болезни легких, стромектозная и обструкционная кишечная непроходимость, кровоизлияний/некроз опухоли, перфорация желудочно-кишечного тракта, синдром ладано-подшорной эрипидидезии.

Редко: грибовая инфекция, гемолитическая анемия, гиперкальциемия, гипонатриемия, спутанность сознания, повышение внутричерепного давления, судороги, невриг зрительного нерва, катаракта, глаукома, отек диска зрительного нерва, аритмия, фибрилляция предсердия, остановка сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, перикардит, перикардиальный выпот, плевральный выпот в груди, легочная гипертензия, легочное кровоизлияние в фиброз, хилит, кишечная непроходимость, воспалительные заболевания кишечника, печеночная недостаточность, некроз печени, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, острая генерализованная пустулезная экзантема, лейкоцитокластический васкулит, мышечная слабость, артрит, повышение активности амиллазы в плазме крови, кровоизлияние в глазное яблоко, тампонада сердца, дисентерия, лейкоцитарный кератит, красный плоский лишай, остеомиелит или аваскулярный некроз головки бедренной кости, рабдомиолиз/миопатия, задержка роста у детей и подростков, синдром лизиса опухоли.

Очень редко: анафилактический шок, токсический эпидермальный некролиз, кровоизлияние из кисти желтого тела/блужника.

Формы выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой, 100 мг по 20 или 60 шт. в упаковке. Капсулы 50 мг по 30 шт. в упаковке. Капсулы 100 мг по 24, 36, 48, 96, 120 или 180 шт. в упаковке.

Примечание для врача

Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.

«Новартис Фарма АГ», произведено «Новартис Фарма Штейн АГ», Швейцария



гливек®
иматиниб

Полную информацию о препарате можно получить в ООО «Новартис Фарма»: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2
Тел.: [495] 967-12-70, факс: [495] 967-12-68; www.novartis.ru





Таблица 2. Препараты для лечения GIST*

Препарат	Мишень	Фаза исследования
<i>Ингибиторы тирозинкиназ</i>		
Иматиниб	KIT, PDGFRA	Одобрено FDA
Сунитиниб	KIT, PDGFRA, VEGFR	Одобрено FDA
Нилотиниб	KIT, PDGFRA	III фаза исследования
Дазатиниб	KIT, PDGFRA	II фаза исследования
Сорафениб	KIT, PDGFRA, VEGFR	II фаза исследования
Регорафениб	KIT, PDGFRA, VEGFR	III фаза исследования
Ваталаниб	KIT, PDGFRA, VEGFR	II фаза исследования
Мазатиниб	KIT, PDGFRA	II фаза исследования
Пазопаниб	KIT, PDGFRA, VEGFR	II фаза исследования
Креноланиб	PDGFRA	II фаза исследования
<i>Ингибиторы белков теплового шока (HSP90)</i>		
STA-9090	HSP90	II фаза исследования
AT-13387		
AUY922		
<i>Моноклональные антитела</i>		
IMC-3G3	PDGFRA	II фаза исследования
Бевацизумаб	VEGFR	
<i>Ингибиторы mTOR</i>		
Эверолимус	mTOR	II фаза исследования
<i>Другие</i>		
Перифозин	АКТ (PI3K)	II фаза исследования

* Адаптировано по [2].

и Сутентом действие. Концентрация препарата внутри клетки в 7–10 раз выше, чем концентрация Гливека [42]. Нилотиниб исследовался в качестве препарата третьей линии терапии после иматиниба и сунитиниба [43]. В целом препарат показал хорошую переносимость, побочные эффекты – анорексия, тошнота и рвота, диарея. В качестве препарата первой линии лечения нилотиниб проявил эффективность у 12 из 14 пациентов: в виде частичного эффекта и стабилизации у 43% больных [44]. Ожидаются результаты прямого сравнения эффективности иматиниба и нилотиниба, однако, по-видимому, такого выраженного эффекта, как

от препаратов, применяемых для лечения хронического миелолейкоза в качестве препаратов нового поколения, ожидать уже не приходится.

Другие таргетные препараты, ингибирующие тирозинкиназы (но не VEGFR), – мазатиниб и дазатиниб. Ингибиторы тирозинкиназ, активные не только в отношении KIT и PDGFR, но и подавляющие VEGFR: сорафениб, мотезаниб, ваталаниб – проходят исследования второй фазы. Бевацизумаб – моноклональное антитело, блокирующее VEGFR, – изучается в качестве дополнения к Гливеку в III фазе исследования. Изучаются и лекарства с непрямым механизмом действия –

ингибиторы белка теплового шока (IPI-504) и механизма PI3K/AKT/mTOR (эверолимус). Многообразие вышеуказанных таргетных препаратов говорит о следующем. Несмотря на эффективность одного таргетного препарата (Гливек), рано или поздно опухоль находит новые пути развития. Возникает необходимость блокирования этих путей другими таргетными агентами (табл. 2). Поскольку потенциальных путей «ускользания» заболевания достаточно много, список возможных лекарств также расширяется, либо нужно отдавать предпочтение препарату с множественным механизмом действия, но тогда понятие «таргетная терапия» в известной мере размывается. Кроме того, множественный механизм действия неизбежно ведет за собой более тяжелые побочные эффекты препарата.

Заключение

Десятилетний опыт применения таргетной терапии гастроинтестинальных стромальных опухолей продемонстрировал небывалый успех в онкологии. Впервые в диагностике и лечении солидных опухолей удалось не только выявить ключевой механизм патогенеза, но и подобрать высокоточное «оружие» к «мишени» (англ. target – мишень). Применение Гливека улучшило выживаемость больных с метастатической формой болезни в три раза. Предоперационная терапия позволила улучшить результаты лечения при местнораспространенных формах. Адъювантная терапия снизила риск рецидива и увеличила общую выживаемость пациентов. Стромальные опухоли обладают выраженной гетерогенностью по мутационному статусу, который является фактором прогноза и, по возможности, должен выполняться всем больным. Развитие вторичных мутаций и прогрессирование на фоне лечения препаратом первой линии диктуют необходимость изменения тактики лечения и поиска новых путей блокады опухолевой прогрессии. ☺

Литература
→ С. 59–60

РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

13-15 ноября 2012

Москва, Конгресс-центр
Центра Международной Торговли

Бесплатная регистрация
и прием тезисов открыты
до 01 сентября 2012
на сайте www.rosoncoweb.ru



Применение таргетной терапии в лечении больных гепатоцеллюлярным раком

Д.м.н. И.С. БАЗИН, к.м.н. Р.Ю. НАСЫРОВА

Первичный рак печени по частоте заболеваемости занимает 6-е место среди всех регистрируемых случаев рака, 90% первичного рака печени составляет гепатоцеллюлярный рак (ГЦР). Современный подход к терапии ГЦР предусматривает воздействие на генные мишени целевыми (таргетными) препаратами. Использование сорафениба при ГЦР увеличивает продолжительность жизни пациентов по сравнению с контрольными группами. В настоящее время в мире исследуется более 30 новых молекул, направленных на блокирование путей гепатоканцерогенеза, но они требуют дальнейшего изучения. В 2012 г. сорафениб остается стандартом лечения больных ГЦР.

В 2007 г. в мире было вновь зарегистрировано более 700 000 больных первичным раком печени (ПРП). Заболеваемость первичным раком составляет 5,7% и занимает 6-е место среди всех регистрируемых случаев рака (5-е место у мужчин (7,6%) и 8-е место у женщин (3,6%)). Наибольшая заболеваемость отмечается в Юго-Восточной Азии – Китае (55% от всех заболевших в мире), Японии, а также в стра-

нах Африки (в Мозамбике ПРП составляет 65% от всех опухолей у мужчин и 31% у женщин). Заболеваемость ПРП практически равна смертности, соотношение числа умерших больных от ПРП ко вновь регистрируемым пациентам в мире равно 0,95. В 2007 г. в мире умерли почти 680 000 больных. В структуре онкологических смертей ПРП находится на 3-м месте (10,9% у мужчин и 6,2% у женщин). Россия по показателям смер-

ности от ПРП занимает 9-е место в Европе и 31-е место в мире. На долю ПРП в структуре смертности в России приходится 2,9% у мужчин и 2,8% – у женщин [1, 2]. В России число ежегодно умирающих от ПРП превышает количество вновь регистрируемых пациентов. Объяснением этого может служить включение в когорту умерших от ПРП всех больных с билиарными опухолями [3]. 90% случаев ПРП составляет гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), он занимает ведущее место среди злокачественных опухолей печени у взрослых. ГЦР – это болезнь генов. Микроаррей-технология позволила охарактеризовать молекулярные изменения в клетках печени при ПРП. Многочисленные хромосомные aberrации, обнаруженные в них, являются доказательствами геномной нестабильности и генной деградации. Амплификация была обнаружена в 57% случаев в 1q, в 46,6% случаев – в 8q, в 22% – в 6p и в 22,2% – в 17q. Делеция зарегистрирова-

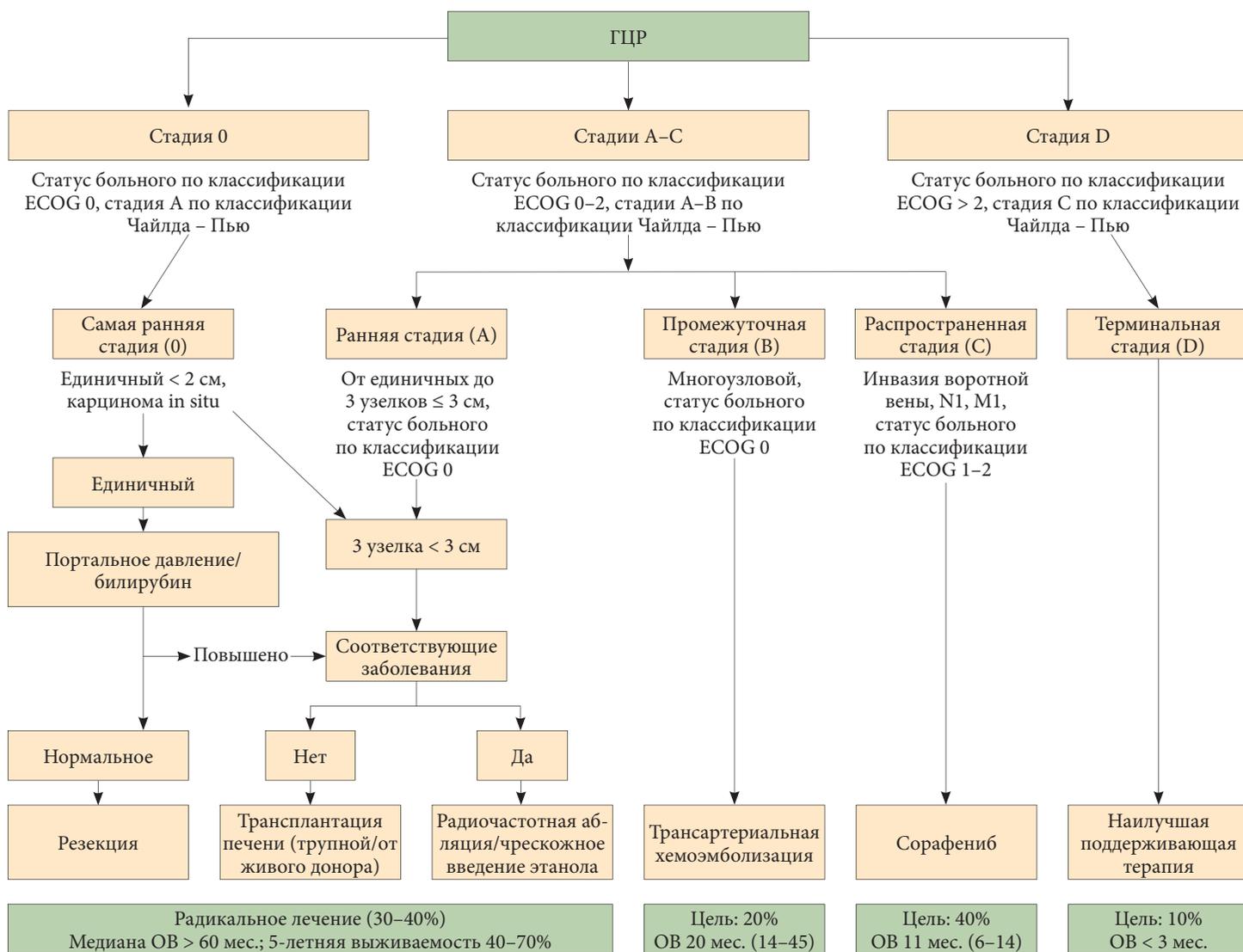


Рис. Стратегия лечения ГЦР в зависимости от стадии процесса

на в 38% случаев в 8p, в 5,9% – в 16q, в 33% – в 4q, в 32,1% – в 17p и в 13,2% – в 13q. Делеции в основном связаны с вирусным гепатитом В (ВГВ). Хромосомные aberrации возникают чаще в месте экспрессии генов MYC и RB1. Вирус гепатита С влияет на сигнальный путь гена MAPK, изменяя темпы пролиферации клеток. При вирусном гепатите С (ВГС) часто мутированы гены P53 и PIK3A [4–6]. В процессе гепатоканцерогенеза участвуют такие факторы роста, как IGF-1, IGF-2, TGF-альфа и TGF-бета, EGFR и VEGF. Повышенно экспрессируемые при

ГЦР, они усиливают клеточную пролиферацию и предотвращают апоптоз. Различают особенно злокачественный фенотип ГЦР при экспрессии стволовыми опухолевыми клетками (прогениторами ГЦР) цитокератинов 7-го и 19-го типов. Эти больные имеют наихудший прогноз, у них наблюдаются высокий уровень альфа-фетопротеина (АФП) в крови и частое рецидивирование болезней [7]. Пациенты с неоперабельным и распространенным опухолевым процессом (промежуточная стадия) подвергаются паллиативной локорегионарной и/или систем-

ной терапии. Медиана выживаемости этих больных колеблется в диапазоне 6–26 мес. (рис.) [8].

Химиотерапия ГЦР

Гепатоцеллюлярный рак малочувствителен к химиотерапии, это объясняют гиперэкспрессией гена множественной лекарственной устойчивости в гепатоцитах. Проблема использования химиотерапии при ГЦР также связана с сосуществованием по сути двух заболеваний – рака и цирроза печени. Цирроз печени может нарушать метаболизм химиотерапевтических препаратов и повышать их токсичность. Кроме



Таблица 1. Целевые препараты, изучаемые при ГЦР, и их мишени

Препарат	Антиангиогенные цели			Антипролиферативные цели		
	VEGF	VEGFR	PDGFR	EGFR	Raf	mTOR
Бевацизумаб		*				
BMS-582664	*					
Цедираниб	*					
Эрлотиниб				*		
Гефитиниб				*		
Лапатиниб				*		
RAD001						*
Сорафениб		*	*		*	
Сунитиниб		*	*			
Талидомид	*					
TSU-68		*	*			

того, некоторые осложнения химиотерапии, такие как системные инфекции, протекают в особенно тяжелой форме у пациентов с ГЦР. Было показано, что химиотерапевтические агенты обладают скромным противоопухолевым эффектом [9–12]. Доксорубин был оценен более чем у 1000 пациентов в клинических исследованиях – с объективным ответом около 10%. В исследовании на 446 больных были изучены нолатрексед, ингибитор тимидилатсинтазы, и доксорубин. Получены отрицательные результаты применения этих препаратов: медиана выживаемости 5 и 7,5 мес. соответственно, а эффективность доксорубина составила лишь 4%.

Другие химиотерапевтические препараты, такие как гемцитабин, оксалиплатин, цисплатин и капецитабин, используются в качестве монотерапии или в комбинациях. Их действие изучено при проведении неконтролируемых исследований – с уровнем объективных ответов от 0% до 18% [10].

В большом рандомизированном клиническом исследовании сравнили режим PIAF и монотерапию доксорубином. Уровень объективного ответа составил 20,9% и 10,5% соответственно, а медиана выживаемости – 8,67 и 6,83 мес. соответственно, без достоверных

статистических различий между группами [12]. При этом следует отметить высокую смертность пациентов, ассоциированную с комбинированным лечением, – 9% в результате реактивации вируса гепатита и печеночной недостаточности. В азиатском исследовании сравнивали эффективность режима FOLFOX и терапии доксорубином. В исследование был включен 371 пациент с ГЦР на стадии A/B по классификации Чайлда – Пью и промежуточной стадии. Отмечена незначительная тенденция в пользу группы FOLFOX (медиана выживаемости 6,4 мес. по сравнению с 4,9 мес., $p = 0,07$) [13].

Таким образом, с учетом имеющихся данных, системная химиотерапия не рекомендуется для лечения пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой. В настоящее время продолжаются исследования III фазы, в рамках которых изучается эффективность комбинации химиотерапии с сорафенибом.

Современные подходы к терапии ГЦР

Из вышесказанного очевидно, что проблема системного лечения распространенного ГЦР требует активного изучения. Основные надежды в этой области связаны с применением целевой терапии, оказывающей влияние на генные

мишени. В последние годы в арсенал онкологов вошли около 20 препаратов молекулярной целевой терапии, предназначенные для лечения больных раком молочной железы, раком толстой кишки, мелкоклеточным раком легкого, раком почки и ГЦР [14, 15]. Мультикиназный ингибитор сорафениб показал преимущество в выживаемости у пациентов с ГЦР [16], что явилось настоящим прорывом в лечении этого сложного заболевания и доказало, что молекулярная терапия может быть эффективной при ГЦР (табл. 1).

Следует отметить, что понимание молекулярного механизма гепатоканцерогенеза имеет решающее значение для определения новых целей таргетной терапии [4, 17, 18]. В гепатоканцерогенезе не существует патогномичного молекулярного механизма или одного доминирующего пути, и это объясняет, почему один целевой агент не будет приводить к достижению устойчивого ответа при ГЦР. Следовательно, можно предположить, что для прерывания стимулирующих сигналов необходимо воздействие на разных уровнях основного сигнального пути и/или подавление двух или трех различных сигнальных путей одновременно.

Гепатоканцерогенез представляет собой сложный многоступенчатый процесс, где меняются несколько сигнальных каскадов, создающих гетерогенный биологический портрет заболевания [4, 17, 18]. Для любого подкласса ГЦР было определено несколько сигнальных путей, ответственных за опухолевую прогрессию и диссеминацию.

Сосудистый фактор роста (VEGF) является краеугольным камнем ангиогенеза при ГЦР [19, 20]. На прерывание этого сигнального пути направлены либо моноклональные антитела (бевацизумаб – на VEGFR), либо ингибиторы внутриклеточного тирозинкиназного каскада – малые молекулы, такие как сорафениб, сунитиниб, бриваниб, линифаниб, ватала-



ниб, цедираниб и др. Другими активаторами ангиогенных сигнальных путей являются Ang2 и FGF.

При ГЦР отмечается гиперэкспрессия эпидермального фактора роста (EGFR) [21]. На блок EGFR-зависимого сигнального пути могут быть направлены моноклональные антитела – цетуксимаб – или малые молекулы, подавляющие внутриклеточные тирозинкиназы, – эрлотиниб, гефитиниб или лапатиниб.

Сигнальный путь Ras-МАРК может быть активирован у половины больных при раннем ГЦР и практически у всех больных при распространенном [4, 22]. Активация этого пути зависит от гиперэкспрессии лигандов и гиперметилирования промоторов опухолевых супрессоров, вызывающих транскрипцию генов семейства AP-1, например, c-Fos и c-Jun, участвующих в пролиферации и дифференцировке [23]. Мутации KRAS при ГЦР редки, их частота составляет менее 5%. В настоящее время нет одобренных избирательных ингибиторов пути Ras/ERK/МАРК, но сорафениб и регорафениб демонстрируют частичную блокаду этого каскада [24].

PI3K/PTEN/Akt/mTOR-путь контролирует клеточную пролиферацию, клеточный цикл, апоптоз и активацию различных RTKs, таких как EGFR или IGFR, и инактивацию опухолевых супрессоров PTEN. Он активируется у 40–50% больных ГЦР [25, 26]. Несколько ингибиторов mTOR (рапамицин, темсиrolimus и эверолимус) изучаются в исследованиях II и III фазы. Большой интерес исследователей вызывает путь HGF/c-MET. Нарушение регуляции рецептора c-MET и его лиганда HGF имеет решающее значение для регенерации гепатоцитов после поражения печени и расценивается как обычное явление при ГЦР [27]. Тем не менее их роль в целевой терапии требует дальнейшего изучения.

Существенную роль играет рецептор инсулиноподобного фактора

Таблица 2. Продолжающиеся рандомизированные исследования II–III фазы в период 2012–2013 гг., способные повлиять на изменение стандартов терапии ГЦР

Исследуемые виды терапии пациентов с ГЦР различных стадий		Рандомизированные исследования
Адьювантная терапия		Сорафениб против плацебо
Промежуточная стадия ГЦР		Хемоэмболизация ± сорафениб
		Хемоэмболизация ± бриваниб
		Хемоэмболизация ± эверолимус
Распространенная стадия ГЦР	Первая линия терапии	Сорафениб ± эрлотиниб
		Сорафениб против бриваниба
		Сорафениб против сунитиниба*
		Сорафениб против линифаниба
		Сорафениб ± лучевая терапия (итрий-90)
	Вторая линия терапии	Сорафениб ± доксорубин
		Бриваниб против плацебо
		Эверолимус против плацебо
		Рамудирумаб против плацебо

* Прекращено в 2010 г. по причине нецелесообразности/токсичности.

роста (IGFR). При ГЦР увеличивается экспрессия IGF-1R и IGF-II, в то время как IGFR-II снижается в некоторых подгруппах ГЦР [28, 29]. Несколько IGF-1R-ингибиторов в настоящее время изучаются в ранних клинических исследованиях при ГЦР.

Путь Wnt/бета-катенин имеет решающее значение для гепатокарциногенеза [4, 17, 18, 30–32]. У трети больных ГЦР отмечается активация Wnt-сигнального пути (особенно в случаях ГЦР, обусловленных вирусом гепатита С), в результате активации мутаций в транскрипционном факторе бета-катенина [19, 30, 31], гиперэкспрессии рецепторов Frizzled или инактивации E-кадгерина или деградации комплекса (GSK3B, AXIN, adenomatosis polyposis coli (APC)) [32]. Новые соединения, блокирующие эти так называемые не поддающиеся лекарственному воздействию (англ. undrugable) пути, находятся на ранней стадии клинических исследований.

В определении роли целевой терапии необходимо также учесть такие внутриклеточные сигнальные пути, как вне- и внутримитохондриальные пути апоптоза,

путь Hedgehog, сигнальный путь JAK/STAT, TGF-бета и Nfκ-b опосредованный путь, путь Notch, убиквитин-протеасомный путь, а также значение микроокружения опухоли. Потенциальная роль недавно описанных сигнальных путей в качестве возможных молекулярных мишеней должна быть подтверждена клиническими исследованиями [33, 34].

Молекулярная целевая терапия

Гепатоцеллюлярный рак признан одним из самых устойчивых к химиотерапии типов опухолей. До 2007 г. ни один системный препарат не был рекомендован для лечения пациентов с поздними стадиями ГЦР. Первым эффективным агентом системной терапии ГЦР после 30 лет исследований стал сорафениб, который в настоящее время признан стандартом медицинской помощи для пациентов с поздними стадиями ГЦР [16]. После этого исследования около 56 молекулярных агентов в комбинации с сорафенибом проходят тестирование во II и III фазах клинических испытаний (табл. 2) [35]. Окончательные результаты этих исследований могли бы привести



Сорафениб (Нексавар) – новый мультикиназный ингибитор, обладающий активностью против нескольких тирозинкиназ (VEGFR-2, PDGFR, c-Kit) и серин-треонинкиназ (b-Raf, p38).

к изменению рекомендаций по современному лечению ГЦР. Экспертная группа по лечению ГЦР рекомендует, чтобы разработка новых молекул при ГЦР основывалась на онкогенных биомаркерах, для персонализации терапии. Сорафениб (Нексавар) – новый мультикиназный ингибитор, обладающий активностью против нескольких тирозинкиназ (VEGFR-2, PDGFR, c-Kit) и серин-треонинкиназ (b-Raf, p38). Этот препарат направлен на два главных патологических пути, участвующих в гепатоканцерогенезе. Сорафениб блокирует ангиогенез (VEGFR-2 и PDGFR) и клеточную пролиферацию, за счет ингибирования Raf/MEK/ERK-пути происходит усиление апоптоза в опухоли, снижение пролиферативной активности [36]. В 2006 г. опубликованы результаты II фазы исследования применения сорафениба при лечении 137 больных диссеминированным ГЦР. По данным независимой экспертной оценки, в результате применения сорафениба в дозе 800 мг в сутки (суточная доза препарата была разбита на два приема по 400 мг) частичная регрессия была достигнута у 2,2% пациентов, еще у 35% – стабилизация болезни более 4 мес., время до прогрессирования составило 5,5 мес., медиана выживаемости – 9,2 мес. [37]. Опубликованные в 2007 г. результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования SHARP подтвердили полученные ранее данные. В исследовании SHARP включались больные с запущенным ГЦР, статусом ECOG PS 0–2, стадией А по классификации Чайлда – Пью, не получавшие систем-

ной терапии. В ходе исследования 299 больных получали сорафениб 400 мг дважды в день, 303 пациента – плацебо. Главной целью проведения исследования было повышение выживаемости (провести оценку и добиться статистически значимого увеличения медианы выживаемости на 3 мес. при использовании сорафениба в сравнении с плацебо) и увеличение времени до симптоматического прогрессирования. Второстепенной задачей было оценить время до прогрессирования.

Главная цель была достигнута. Доказано, что сорафениб повышает выживаемость в сравнении с плацебо при ГЦР – медиана общей выживаемости при использовании сорафениба составила 10,7 мес. против 7,9 мес. в группе плацебо, отмечено увеличение общей выживаемости на 44% (отношение рисков (ОР) 0,69; $p = 0,00058$).

У больных, получающих сорафениб, медиана времени до прогрессирования составила 5,5 против 2,8 мес. в группе плацебо, то есть время до прогрессирования увеличилось на 73% (ОР 0,58; $p = 0,000007$). В результате лечения у 2,3% и 0,7% больных соответственно получен объективный эффект, стабилизация заболевания отмечена у 71 и 67% пациентов соответственно [38].

В 2008 г. опубликованы предварительные данные по эффективности комбинации сорафениба с доксорубицином в сравнении с монотерапией доксорубицином. Время до прогрессирования для комбинации «сорафениб + доксорубицин» составило 8,6 мес., при монотерапии – 4,8 мес. [39].

Мы видим, что во всех исследованиях использования сорафениба при ГЦР, выполненных в мире, отмечается удлинение сроков жизни в сравнении с контрольными группами, несмотря на низкий объективный эффект. Именно на показатели выживаемости должны ориентироваться практикующие онкологи, используя этот таргетный препарат. Лечение следует продолжать до регистрации

прогрессирования, оцененного с помощью критериев mRECIST. Важным практическим аспектом является контроль над токсическими явлениями, вызываемыми сорафенибом. Частота побочных эффектов варьирует от менее 1 до 72% случаев. Побочные эффекты 3–4-й степени отмечаются реже – от 1% до 13% случаев. В исследованиях II–III фазы чаще чем в 1–2% случаев встречались только диарея (8%), слабость (4%), дерматологическая токсичность (ладонно-подошвенный синдром) (8%) 3–4-й степеней тяжести.

Токсичности сорафениба не стоит бояться. Очень важно проводить профилактику, своевременное распознавание и лечение побочных эффектов при применении этих препаратов, что позволяет избежать необоснованного уменьшения дозы, грозящего снижением эффективности лечения. Если изначальная доза сорафениба составляла 400 мг 2 раза в сутки, ее рекомендуется снизить до 200 мг 2 раза в сутки или даже до 200 мг 1 раз в сутки. Кроме того, возможен альтернативный режим дозирования 400/200 мг.

Повышение дозы сорафениба до 600 мг 2 раза в сутки и до 800 мг 2 раза в сутки оказалось перспективным у пациентов с прогрессированием заболевания, регулярно получавших этот препарат в дозе 400 мг 2 раза в сутки [40].

Сорафениб рекомендован Европейской группой по лечению ГЦР в качестве стандарта терапии больных с хорошей функцией печени (стадия А по классификации Чайлда – Пью) и с запущенными опухолями (BCLC C), а также для лечения больных, прогрессирующих на локорегионарной терапии. Кроме того, препарат может назначаться пациентам, стоящим в листе ожидания на трансплантацию печени, а также в комбинации с локорегионарным лечением для предотвращения диссеминации. В случае лечения больных с нарушенной функцией печени (стадия В по классификации Чайлда – Пью) однозначных рекомендаций нет, хотя в клини-



Bayer HealthCare

Нексавар – продлевая жизнь!

- Увеличение выживаемости без прогрессии при мПКР в **2** раза¹
- **44%** увеличение общей выживаемости при ГЦК²
- Предсказуемый и управляемый профиль безопасности³
- Мировой опыт применения более **200 000** пациентов



ЗАО «Байер»
 107113 Россия, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2
 Тел.: +7 495 231-1200 • Факс: +7 495 231 1202
www.bayer.ru

Нексавар (Nexavar) • Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib). **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит сорафениба тозилат – 274 мг (эквивалентно 200 мг сорафениба основания).
Показания: метастатический почечно-почечный рак, печеночно-почечный рак. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). **С осторожностью:** при кожных заболеваниях, при артериальной гипертензии, при повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, при нестабильной стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, при терапии совместно с иринотеканом и доцетакселом. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая суточная доза сорафениба составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Суточная доза назначается в два приема (2 таблетки 2 раза в сутки), либо в промежутках между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей низкое или умеренное количество жира. Таблетки проглатывают, запивая стаканом воды. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его непереносимого токсического действия. **Побочное действие:** очень часто (ИППО) лимфопения, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровотечения в головной мозг), повышение артериального давления, кожная сыпь, запоры, падение гемоглобина, эритроцитоз, диарея, кожный зуд, диспепсия, боль в животе, гипонатриемия, увеличение уровня лактата в сыворотке, повышенная утомляемость. Более редкие синдромы различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в области опухоли, головная боль, боль в конечностях). Часто (от ИППО до «ИПО») лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, стойкая сердечная недостаточность, взрывание крови к лицу, онемение, экзема, зуд, дерматит, алопеция, сухость кожи, шелушение кожи, стоматит, сухость слизистой ротовой полости, гипоспадия, диспепсия, дисфагия, анорексия, запор, периферическая сенсорная нейропатия, обратимый энцефалопатический синдром, депрессия, звон в ушах, артриты, малярия, почечная недостаточность, зрительная дисфункция, транзиторное повышение активности трансаминаз (АСТ, АЛТ), астения, гриппоподобный синдром, повышение температуры тела, снижение массы тела. **Регистрационный номер:** № ЛСР-000093, актуальная версия инструкции от 08.10.2010. **Производитель:** Байер Шеринг Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. **Подробнее информация содержится в инструкции по применению препарата.**

LRUSM11.2011.0064

1. Escudier B, et al. N Engl J Med 2007;356:1225-1234 • 2. Livoret JM, et al. N Engl J Med 2008; 359:378-390 • 3. Cascolture ME et al. Oncologist 2008; 13: 1001-11

реклама



Сорафениб рекомендован Европейской группой по лечению ГЦР в качестве стандарта терапии больных с хорошей функцией печени и с запущенными опухолями (BCLC C), а также для лечения больных, прогрессирующих на локорегионарной терапии.

ческих исследованиях эта когорта больных (стадия В по классификации Чайлда – Пью) продемонстрировала аналогичный профиль безопасности сорафениба по сравнению с больными без нарушения функции печени (стадия А по классификации Чайлда – Пью) [41, 42]. Терапию сорафенибом следует продолжить по меньшей мере до прогрессирования, в качестве второй линии лечения можно рекомендовать терапию в рамках клинических исследований.

В настоящее время сорафениб изучают в клинических испытаниях при ранних стадиях ГЦР в качестве адъювантной терапии после резекции или радикального локального воздействия, а также у детей. Продолжаются исследования по комбинации сорафениба с хемозмболизацией и таргетными препаратами [43].

В современной практике продолжают изучаться другие молекулярные целевые агенты, способные подавлять различные сигнальные пути.

Ингибиторы mTOR, рапамицин (сиролимус) и его аналоги (темсиролимус и эверолимус) – агенты, блокирующие сигнальный каскад mTOR, – были протестированы в доклинических и ранних клинических исследованиях [44]. Эверолимус проходит испытания III фазы для второй линии лечения ГЦР.

Для лечения ГЦР были протестированы пять ингибиторов EGFR: эрлотиниб, gefитиниб, цетуксимаб, лапатиниб и вандетаниб. Эрлотиниб проявил активность в исследовании II фазы при ГЦР – медиана выживаемости составила 13 мес. [45] – и в настоящее время

проходит испытания в сочетании с сорафенибом в III фазе клинических исследований. Другие препараты этого ряда либо не показали значимых результатов во второй фазе, как, например, gefитиниб и лапатиниб [46], или все еще находятся на ранних стадиях исследований.

Антиангиогенные препараты

Сунитиниб является мультитирозинкиназным ингибитором, одобренным для лечения почечно-клеточного рака, гастроинтестинальных стромальных опухолей (GIST) и нейроэндокринных опухолей. Три исследования второй фазы продемонстрировали потенциальную активность препарата при ГЦР, но выраженность нежелательных явлений и связанная с лечением смертность от тяжелой дисфункции печени у 5–10% пациентов не позволили продолжить исследования [47–49].

Бриваниб, оральный ингибитор FGFR, VEGFR и тирозинкиназ, был оценен в двух исследованиях II фазы в первой и второй линии у пациентов с запущенными опухолями. Медиана общей выживаемости составила 10 мес. в первой линии и 9,8 мес. во второй линии терапии [50]. Бриваниб в настоящее время изучается в трех исследованиях III фазы у больных ГЦР: в первой линии в сравнении с сорафенибом, во второй линии в сравнении с плацебо и в сочетании с хемозмболизацией.

Бевацизумаб стал важным терапевтическим средством в лечении некоторых злокачественных новообразований и был одобрен для терапии колоректального рака, немелкоклеточного рака легких и молочной железы. Бевацизумаб был оценен в монотерапии [51] и в комбинации с эрлотинибом [52] или химиотерапией [53] у больных ГЦР. В монотерапии он показал объективный ответ у 10% больных с медианой времени до прогрессирования 6,5 мес. [51]. Комбинация бевацизумаба с эрлотинибом позволила добиться медианы выживаемости 15 мес. для разнородной группы больных

ГЦР [52]. Комбинация бевацизумаба с химиотерапией (комбинация гемцитабина с оксалиплатином или капецитабином) позволяет получить объективный ответ у 10–20% пациентов при медиане выживаемости 9–10 мес. [53].

Линифаниб, оральный ингибитор тирозинкиназ, VEGF и PDGF, и рамуцирумаб (ramucirumab), моноклональное антитело к VEGFR2 [54], в настоящее время проходят испытания III фазы в первой и второй линиях терапии. Другие новые антиангиогенные агенты, такие как ваталаниб, аксиниб и цедираниб, находятся на очень ранней стадии изучения. Другие молекулы, такие как C-MET-ингибиторы, MEK-ингибиторы, TGF-бета- и JAK2-ингибиторы, проходят ранние клинические исследования [35].

В заключение можно сказать, что согласно рекомендациям EASL–EORTC 2012 г. сорафениб является стандартной системной терапией ГЦР. Он предназначен для пациентов с хорошо сохранившейся функцией печени (стадия А по классификации Чайлда – Пью) и с запущенными опухолями (BCLC C) или при прогрессирующей опухоли на локорегионарной терапии. При этом нет никаких клинических или молекулярных биомаркеров, позволяющих прогнозировать ответ на сорафениб. Системная химиотерапия, тамоксифен, иммунотерапия, антиандрогены и травяные препараты не рекомендуются для клинического ведения пациентов с ГЦР. В настоящее время не существует препарата для второй линии лечения пациентов с ГЦР, не отвечающих на сорафениб. В такой ситуации рекомендуется лучшая поддерживающая терапия или включение пациентов в клинические испытания. В определенных обстоятельствах может быть использована лучевая терапия для облегчения боли у пациентов с костными метастазами. Пациенты со стадией BCLC D должны получать паллиативную помощь, включающую обезболивание, питание и психологическую поддержку. ☺

«Проблемы онкологии. Взгляд двух континентов»

4–5 октября 2012 года

г. Калининград, ул. Александра Невского, д. 14, БФУ им. И. Канта

Организаторы:

Министерство здравоохранения Калининградской области
Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта
ФГУ «Институт онкологии им. Н.П. Петрова» Минздравсоцразвития РФ
Онкологическая клиника Мэйо
Технический организатор форума – ГК «Медфорум»

Заявленные лекторы:

Орлова Рашида Вахидовна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии с циклом клинической онкологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, в.н.с. ФГУ «Российский научный центр радиологии и высоких хирургических технологий», руководитель онкологического центра ФМБА КБ № 122, г. Санкт-Петербург, Россия

Барчук Алексей Степанович – д.м.н., профессор, главный онколог СЗФО, руководитель хирургического отделения НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург, Россия

Корнев Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-онколог Калининградской области, декан медицинского факультета Балтийского федерального университета им. И. Канта, г. Калининград, Россия

Урманчеева Адель Федоровна – д.м.н., профессор кафедры онкологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург, Россия

Стивен Альбертс – д.м.н., профессор онкологии, клиника Мэйо, г. Рочестер, Миннесота, США

Чарльз Лопринзи – д.м.н., профессор онкологии, клиника Мэйо, г. Рочестер, Миннесота, США

Аксель Гроси – д.м.н., профессор онкологии, клиника Мэйо, г. Рочестер, Миннесота, США

Пол Халуска – к.м.н., доцент, клиника Мэйо, г. Рочестер, Миннесота, США

Тимоси Майнихан – к.м.н., доцент, клиника Мэйо, г. Рочестер, Миннесота, США

Петровский Александр Валерьевич – к.м.н., доцент, отделение радиохимики ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», г. Москва, Россия

Молочков Антон Владимирович – д.м.н., профессор кафедры онкодерматологии и дерматовенерологии МНИКИ им. М.Ф. Владимирского, заведующий кафедрой дерматовенерологии ФПКМР РУДН, г. Москва, Россия

Хлебникова Альбина Николаевна – д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФППОВ Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ МНИКИ, г. Москва, Россия

Сидоров Дмитрий Владимирович – д.м.н., профессор, МНИОИ им. П.А. Герцена, г. Москва, Россия

Божок Алла Александровна – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения опухолей молочной железы, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова», г. Санкт-Петербург, Россия

Бахидзе Елена Вильевна – д.м.н., ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова», г. Санкт-Петербург, Россия

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА ФОРУМА

Сессия «Гинекологические виды рака»

- «Адьювантная терапия при операбельном раке яичников» – Пол Халуска, США
- «Тактика лечения метастатического рака яичников. Опыт клиники Мэйо» – Пол Халуска, США
- «Терапия рака яичников» – Урманчеева Адель Федоровна, Россия
- «Современная методика ранней диагностики рака молочной железы и дифференцирования доброкачественной и злокачественной ткани» – докладчик уточняется
- «Возможности выполнения органосохраняющих операций с целью достижения высокого косметического эффекта» – Петровский Александр Валерьевич, Россия
- «Тактика лечения рака шейки матки. Опыт клиники Мэйо» – Пол Халуска, США
- «Адьювантная терапия при раке молочной железы. Лечебные методы» – Чарльз Лопринзи, США
- «Адьювантная терапия при раке молочной железы. Опыт клиники Мэйо» – Тимоси Майнихан, США
- «Разбор сложных клинических случаев / историй болезни»

Сессия «Колоректальный рак»

- «Адьювантная терапия при операбельном раке прямой кишки 2-й и 3-й стадии» – Аксель Гроси, США
- «Тактика лечения метастатического рака толстой кишки. Опыт клиники Мэйо» – Аксель Гроси, США
- «Современные возможности противоопухолевой терапии у больных диссеминированным КРР» – Орлова Рашида Вахидовна, Россия

- «Современные технологии диагностики опухолей печени» – Шолохов Владимир Николаевич, Россия
- «Мультидисциплинарный подход в лечении больных раком прямой кишки» (опыт МНИОИ им. П.А. Герцена) – Сидоров Дмитрий Владимирович, Россия
- «Подходы к тактике лечения гепатобилиарных видов рака на стадии прогрессирующего. Опыт клиники Мэйо» – Стивен Альбертс, США
- «Варианты лечения при промежуточном (пограничном) и локально-прогрессирующем раке поджелудочной железы» – Стивен Альбертс, США
- «Разбор сложных клинических случаев / историй болезни»

Сессия «Паллиативная помощь»

- «Тактика лечения побочных явлений, вызванных недостатком эстрогена. Опыт клиники Мэйо» – Чарльз Лопринзи, США
- «Нейропатия, вызванная химиотерапией» – Чарльз Лопринзи, США
- «Цели паллиативной химиотерапии и консультации / общение с пациентами» – Тимоси Майнихан, США
- «Важность применения паллиативной помощи на ранней стадии лечения» – докладчик уточняется
- «Групповая дискуссия (формат «круглый стол»). Тема: паллиативная помощь»

Сессия «Диагностика, профилактика и лечение болезней кожи»

- «Современные подходы к лечению меланом кожи» – Барчук Алексей Степанович, Россия
- «Механизмы развития опухолей кожи (канцерогенез)» – Молочков Антон Владимирович, Россия
- «Оптическая диагностика новообразований» – Хлебникова Альбина Николаевна, Россия

По вопросу участия обращаться в ГК «Медфорум»:

координатор Ирина Графенкова, тел. +7 495 234 07 34, доб. 184, regconf@webmed.ru



Таргетные препараты в терапии рака толстой кишки

К.м.н. М.Ю. ФЕДЯНИН, к.м.н. А.А. ТРЯКИН,
д.м.н., проф. С.А. ТЮЛЯНДИН

В ближайшее время ожидается регистрация двух новых антиангиогенных таргетных препаратов для лечения больных раком толстой кишки – афлиберцепта и регорафениба. Афлиберцепт действует на несколько ростовых факторов – все изоформы VEGF (vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов) (А и В), а также плацентарный фактор роста (placenta growth factor, PlGF). Регорафениб связывает и ингибирует тирозинкиназы VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor – рецептор фактора роста эндотелия сосудов) 2-го и 3-го типа, c-kit, PDGFR (platelet-derived growth factor receptor – рецептор к фактору роста, выделенному из тромбоцитов) и Raf-киназу. Исследования показывают, что применение афлиберцепта и регорафениба у больных метастатическим раком толстой кишки улучшает медиану продолжительности жизни, медиану времени до прогрессирования и увеличивает частоту достижения объективного эффекта.

Ингибиторы ангиогенеза

Одним из основных условий опухолевого роста и метастазирования при раке толстой кишки является наличие ангиогенеза. В экспериментальных работах показана зависимость частоты развития рецидивов рака толстой кишки от сосудистой плотности в первичной опухоли [1]. Один из основных участников процесса ангиогенеза – фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF). Фактор роста эндотелия сосудов индуцирует пролиферацию и миграцию

эндотелиальных клеток сосудов, приводит к формированию новых капилляров, увеличивает проницаемость сосудистой стенки, тем самым создавая необходимые предпосылки для лучшего проникновения кислорода и питательных веществ к опухолевым клеткам [2]. VEGF активирует соответствующие рецепторы (VEGFR-1, -2 и -3), сигнал от которых проходит через различные сигнальные пути, включая Akt (протеинкиназа В) и ERK (extracellular regulated kinase – внеклеточно регулируемая киназа) [3]. Таким образом, сигналь-

ный путь VEGF не только способствует ангиогенезу, но и играет важную роль в таких клеточных процессах, как размножение, миграция, инвазия опухолевых клеток и ингибирование апоптоза [4]. В ряде исследований, проведенных в 1990-е гг., было показано, что уровень VEGF в сыворотке крови и в опухолевой ткани больных раком толстой кишки имеет прогностическое значение. Чем выше уровень экспрессии VEGF, тем хуже прогноз [5, 6]. В настоящее время в Российской Федерации одобрены к применению три таргетных препарата, воздействующих на ангиогенез: бевацизумаб, сунитиниб и сорафениб.

Бевацизумаб

Блокируя VEGF А, бевацизумаб приводит к быстрому снижению плотности микрососудистого русла; нормализует структурно и функционально измененные сосуды, что улучшает проникновение химиотерапевтических препаратов в опухоль; ингибирует механизмы ее неоваскуляризации [2, 7, 8]. Значение бевацизумаба в первой линии химиотерапии метастатического колоректального рака было показано в четырех ключевых рандомизированных исследованиях (табл. 1). В первом из них бевацизумаб был добавлен к химиотерапии иринотеканом и 5-фторурацилом/лейковори-



Таблица 1. Ключевые исследования эффективности бевацизумаба

Исследование	Сравниваемые режимы химиотерапии	Кол-во больных, чел.	Объективный эффект, %	Медиана времени до прогрессирования, мес.	Медиана продолжительности жизни, мес.
AVF 2107	IFL	813	34,8	6,2	15,6*
	IFL + бевацизумаб		44,8	10,6	20,3
NO16966	CapOx + бевацизумаб	1401	–	7,4*	21,3
	FOLFOX + бевацизумаб		–	9,3	–
	CapOx + плацебо		–	8,6	–
	FOLFOX + плацебо		–	9,4	19,9
E3200	FOLFOX4 + бевацизумаб	829	21,8*	7,2*	12,9*
	FOLFOX4 + плацебо		9,2	4,8	10,8
	бевацизумаб		3	2,7	10,2
AIO 0604	CapOx + бевацизумаб	247	53	10,4	26,7
	CapIri + бевацизумаб		55	12,1	Не достигнута

CapOx – капецитабин + оксалиплатин; CapIri – капецитабин + иринотекан.

* Статистически значимый эффект.

ном в струйном режиме введения (режим IFL). Добавление бевацизумаба к IFL достоверно повысило частоту объективного эффекта и время до прогрессирования заболевания (ВДП), а также позволило увеличить медиану продолжительности жизни с 15,6 до 20,3 мес. [9]. В исследовании NO16966 больные получали комбинации FOLFOX (оксалиплатин + 5-фторурацил (5-ФУ) + фоллат кальция (лейковорин)) или XELOX (капецитабин + оксалиплатин) с добавлением или без добавления бевацизумаба. Комбинация с бевацизумабом привела к достоверному увеличению ВДП [10]. Анализ в подгруппах показал, что достоверный выигрыш наблюдался только от добавления бевацизумаба к режиму XELOX, тогда как у пациентов, получавших FOLFOX, различия во времени до прогрессирования не достигли статистической достоверности. В данном исследовании отмечено, что у половины больных приходилось завершать терапию по причинам, не связанным с прогрессированием болезни. В группе больных, которым удалось провести лечение до прогрессирования, добавление бевацизумаба привело к увеличению медианы времени до прогрессирования, независимо от режима терапии [11]. Следующим этапом были инициированы исследования по изуче-

нию эффективности бевацизумаба в адъювантной терапии рака толстой кишки. В исследование NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) C-08 было включено более 2600 больных раком толстой кишки II–III стадии. Сравнивали режимы «FOLFOX ± бевацизумаб». При медиане наблюдения 36 мес. не было показано достоверного улучшения выживаемости без признаков болезни (75,5% в группе без бевацизумаба против 77,4% в группе с бевацизумабом; $p = 0,15$; отношение рисков (OR) = 0,85) [12]. В другом исследовании со схожим дизайном (AVANT (Randomized, three-arm multinational phase III study to investigate bevacizumab with either XELOX or FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone as adjuvant treatment for colon cancer)) получены аналогичные результаты [13]. В настоящее время проводится исследование QUASAR-2 (Quick and Simple and Reliable 2) – изучение добавления бевацизумаба к капецитабину в адъювантном режиме.

По результатам клинических исследований бевацизумаба можно сделать три основных вывода. Во-первых, рано или поздно у пациентов развивается резистентность опухоли к проводимому лечению, кроме того, ряд опухолей, по-видимому, изначально

не чувствителен к бевацизумабу. Если рассматривать бевацизумаб как таргетный препарат, то для него должны существовать биомаркеры, однако доступные клинические признаки не позволяют предсказать, у кого из пациентов имеется или разовьется резистентность к препарату [14]. Часть из упомянутых клинических признаков в ретроспективных и зачастую нерандомизированных исследованиях могла эффективно использоваться для прогнозирования ответа от добавления бевацизумаба к химиотерапии, в число наиболее интересных входит ряд маркеров плазмы крови (VEGF, растворимые рецепторы VEGF), маркеры в опухолевой ткани (VEGF D), артериальная гипертония, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Однако до начала практического применения данных маркеров необходимо подтверждение их значимости в проспективных и рандомизированных исследованиях. По этой причине на сегодняшний день невозможно рекомендовать использовать какие-либо факторы для отбора пациентов на терапию бевацизумабом. Во-вторых, бевацизумаб малоэффективен в качестве монотерапии, что требует его совместного применения с цитостатиками, при этом, по-видимому, не имеет значения, с каким химиопрепаратом его



Таблица 2. Исследования эффективности применения некоторых антиангиогенных препаратов

Препарат, фаза исследования, линия терапии	Сравниваемые режимы химиотерапии	Кол-во больных, чел.	Объективный эффект, %	Медиана времени до прогрессирования, мес.	Медиана продолжительности жизни, мес.
Сорафениб, II фаза, 1-я линия	FOLFOX4 + сорафениб	198	45*	9,2	-
	FOLFOX4 + плацебо		61	9,0	-
Сунитиниб, II фаза, 1-я линия	FOLFOX4 + сунитиниб	191	42	-	-
	FOLFOX4 + бевацизумаб		39	-	-
Сунитиниб, III фаза, 1-я линия	FOLFIRI + сунитиниб	71	-	8,4	22
	FOLFIRI + плацебо		-	9	21,4
Ваталаниб, III фаза, 1-я линия	FOLFOX4 + ваталаниб	1168	-	7,7	-
	FOLFOX4 + плацебо		-	7,6	-
Цедираниб, III фаза, 1-я линия	FOLFOX/XELOX + цедираниб	Нет данных	46,3	-	-
	FOLFOX/XELOX + плацебо		47,3	-	-
Акситиниб, II фаза, 1-я линия	FOLFOX + акситиниб	Нет данных	29	-	-
	FOLFOX + бевацизумаб		49	-	-
	FOLFOX + акситиниб + бевацизумаб		39	-	-
Бриваниб, III фаза, 3-4-я линия	Цетуксимаб + бриваниб	750	13,6*	5,0*	8,8
	Цетуксимаб + плацебо		7,2	3,4	8,1

* Статистически значимый эффект.

следует комбинировать. В-третьих, включение бевацизумаба в адьювантную терапию больных раком толстой кишки оказалось неэффективным. По-видимому, это связано с отсутствием у пациентов, получавших адьювантное лечение, субстрата для действия бевацизумаба – измененной сосудистой сети в микрометастазах.

Афлиберцепт

В отличие от бевацизумаба, новый препарат афлиберцепт служит «ловушкой» для нескольких ростовых факторов – всех изоформ VEGF (A и B), а также плацентарного фактора роста (placenta growth factor, PlGF). В 2011 г. были представлены результаты рандомизированного плацебоконтролируемого исследования III фазы для оценки эффективности применения афлиберцепта 4 мг/м² во второй линии терапии больных метастатическим раком толстой кишки в комбинации с FOLFIRI (иринотекан + фторурацил + лейковорин). Было показано, что добавление антиангиогенного

препарата улучшает медиану продолжительности жизни (13,50 мес. против 12,06 мес.; OR = 0,817; p = 0,0032), медиану времени до прогрессирования (6,90 мес. против 4,67 мес.; OR = 0,758; p = 0,00007) и увеличивает частоту достижения объективного эффекта (19,8% против 11,1%; p = 0,0001) в сравнении с комбинацией «FOLFIRI + плацебо». Из нежелательных явлений, обусловленных лечением, чаще всего отмечались диарея, астения, стоматит, артериальная гипертензия, протеинурия, нейтропения. При анализе в подгруппах обнаружено, что наибольший выигрыш в общей выживаемости отмечался у пациентов со статусом 0 по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group – Восточная объединенная онкологическая группа) (OR = 0,768), у больных моложе 65 лет (OR = 0,796), с наличием в анамнезе артериальной гипертензии (OR = 0,714) и при изолированном поражении печени (OR = 0,649) [15]. Интересно, что препарат эффективен у пациентов независимо

от того, принимали они или нет бевацизумаб в первой линии химиотерапии. Медиана продолжительности жизни в группе больных, получавших бевацизумаб ранее, составила 12,5 мес. при терапии афлиберцептом против 11,7 мес. при терапии плацебо (OR = 0,862) [16]. Таким образом, остается определить в рандомизированном исследовании оптимальную тактику для этой категории больных – продолжение терапии бевацизумабом после прогрессирования или переход на афлиберцепт, регистрация которого, как ожидается, произойдет в ближайшее время.

Регорафениб

Препарат связывает и ингибирует тирозинкиназы VEGFR 2-го и 3-го типа, c-kit, PDGFR и Raf-киназу, что приводит к угнетению ангиогенеза в опухоли и прекращению пролиферации опухолевых клеток. В феврале 2012 г. были представлены результаты III фазы сравнительного исследования регорафениба и плацебо у 760 больных



с метастатическим раком толстой кишки, рефракторных к стандартной терапии. Регорафениб показал статистически значимое увеличение медианы продолжительности жизни в сравнении с плацебо: 6,4 мес. против 5,0 мес. (расчетное ОР = 0,773; 95% ДИ 0,635–0,941; $p = 0,0051$). Медиана времени до прогрессирования в группе регорафениба составила 1,9 мес., а в группе плацебо – 1,7 мес. (расчетное ОР = 0,493; 95% ДИ 0,418–0,581; $p < 0,000001$). Объективный эффект составил 1,6% и 0,4% соответственно. Контроль болезни достигался в 44% случаев приема регорафениба и 15% случаев применения плацебо ($p < 0,000001$). При применении регорафениба чаще наблюдались такие осложнения, как ладонно-подошвенный синдром (17%), астения (15%), диарея (15%), гипербилирубинемия (8%) и артериальная гипертензия (7%) [17].

Применение других ингибиторов тирозинкиназ рецепторов к сосудистому эндотелиальному фактору роста не привело к увеличению продолжительности жизни пациентов (табл. 2). Так, добавление бриваниба (ингибитор тирозинкиназ VEGFR и рецептора к плацентарному фактору роста) к цетуксимабу у больных с метастатическим рефракторным раком толстой кишки с диким типом гена KRAS привело к увеличению медианы времени до прогрессирования и объективного эффекта, но не повысило продолжительность жизни в сравнении с плацебо [18]. Добавление сорафениба, как и сунитиниба, к оксалиплатин-содержащим схемам в качестве первой линии терапии метастатического рака толстой кишки также не привело к повышению эффективности химиотерапии [19–21]. Такие препараты, как ваталаниб, цедираниб и акситиниб, оказались неэффективны в терапии распространенного рака толстой кишки [22–26].

В настоящее время проходит исследование антиангиогенных препаратов рамуцирумаба и ИМС-18F1. Рамуцирумаб является человеческим моноклональным антителом к VEGFR-2. В отличие

от афлиберцепта и бевацизумаба, рамуцирумаб предотвращает взаимодействие VEGF с рецептором, связывая VEGFR-2, а не VEGF [27, 28]. В настоящее время не завершены исследования II фазы с режимом FOLFOX и III фазы с режимом FOLFIRI у больных с метастатическим раком толстой кишки. Кроме того, несмотря на негативные результаты совместного применения ингибиторов ангиогенеза и анти-EGFR (epidermal growth factor receptor – рецептор эпидермального фактора роста) препаратов, инициировано исследование II фазы комбинации цетуксимаба и рамуцирумаба [19]. ИМС-18F1 – моноклональное антитело, избирательно блокирующее VEGFR-1. Считается, что VEGF непосредственно связывается с VEGFR-2, тогда как VEGFR-1 играет важную роль в регулировании активности VEGFR-2 [29]. В настоящее время проводится исследование II фазы с препаратом ИМС-18F1 у больных с метастатическим раком толстой кишки. Даже если его результат окажется негативным, оценка клинической эффективности таких препаратов, как афлиберцепт, рамуцирумаб и ИМС-18F1, очень важна. Поскольку их клинический эффект, вероятно, будет различаться, это поможет понять роль различных компонентов системы VEGF в патогенезе рака толстой кишки.

Таким образом, у больных с метастатическим раком толстой кишки наиболее эффективны для блокирования ангиогенеза антитела к сосудистому эндотелиальному фактору роста, тогда как ингибиторы тирозинкиназ рецепторов к сосудистому эндотелиальному фактору роста оказались неэффективными. Исключением являются обнадеживающие результаты исследования по применению регорафениба.

Ингибиторы сигнального пути от рецептора эпидермального фактора роста (EGFR)

В 60–92% случаев рака толстой кишки отмечается гиперэкспрессия EGFR. После стимуляции ре-

цептора сигнал от эпидермального фактора роста (epidermal growth factor, EGF) передается через ряд внутриклеточных белковых молекул, включая RAS-RAF-MEK-ERK и PI3K-Akt-mTOR, на геном клетки и оказывает влияние на такие клеточные процессы, как дифференцировка, пролиферация, миграция, ангиогенез и апоптоз [30, 31]. Заблокировать работу данного рецептора можно с помощью моноклональных антител, два из которых – цетуксимаб и панитумумаб – уже используются в клинической практике. Однако при наличии мутации в гене белка KRAS нарушается работа данного пути и применение моноклональных антител к EGFR становится неэффективным, поэтому эффект ингибиторов EGFR наблюдается только у больных, не имеющих такой мутации. Частота мутаций гена KRAS составляет 40% [32–34]. Цетуксимаб – химерическое моноклональное антитело к наружному домену EGFR. В отличие от него, панитумумаб представляет собой полностью человеческий иммуноглобулин. Ингибирование рецепторов к EGF не только в опухоли, но и в нормальных тканях организма определяет развитие ряда специфических побочных эффектов при терапии ингибиторами EGFR – кожной токсичности, диареи и гипомагнемии. Выявлена четкая зависимость степени выраженности кожной токсичности с эффективностью терапии анти-EGFR-антителами. В случае развития кожной токсичности 3–4-й степени при применении панитумумаба больные имели более высокие показатели времени до прогрессирования в сравнении с пациентами с кожной токсичностью 1–2-й степени и пациентами, которым проводилась только химиотерапия (11,3, 6,1 и 8,7 мес. соответственно) [35].

Данные ключевых рандомизированных исследований применения обоих препаратов суммированы в таблице 3.

В исследовании CRYSTAL (Cetuximab Combined with Irinotecan in First-Line Therapy for

Онкология



Таблица 3. Ключевые исследования эффективности анти-EGFR-терапии

Исследование	Сравниваемые режимы химиотерапии	Кол-во больных, чел.	Объективный эффект, %	Медиана времени до прогрессирования, мес.	Медиана продолжительности жизни, мес.
<i>Схемы, включающие цетуксимаб</i>					
NCIC CO17 [36]	НП	572	0	1,8	4,6*
	НП + цетуксимаб		8	1,9	6,1
CRYSTAL [37] (дикий тип KRAS)	FOLFIRI	350	39,7*	8,4*	20*
	FOLFIRI + цетуксимаб	316	57,3	9,9	23,5
OPUS [38] (дикий тип KRAS)	FOLFOX	135	34*	7,2*	18,5
	FOLFOX + цетуксимаб		57	8,3	22,8
COIN [39] (дикий тип KRAS)	FOLFOX или CapOx	367	50*	8,6	17,9
	FOLFOX или CapOx + цетуксимаб	362	59	8,6	17
<i>Схемы, включающие панитумумаб</i>					
E. van Cutsem [40]	НП	463	0*	1,8	–
	НП + панитумумаб		10	2	–
PRIME [41] (дикий тип KRAS)	FOLFOX	331	48*	8,6*	19,7
	FOLFOX + панитумумаб	325	57	10,0	23,9
A.F. Sobrero [42] (дикий тип KRAS)	FOLFIRI	595	10*	4,9*	12,5
	FOLFIRI + панитумумаб	591	36	6,7	14,5

НП – наилучшая поддерживающая терапия.

* Статистически значимый эффект.

Metastatic Colorectal Cancer – Цетуксимаб в комбинации с иринотеканом в качестве терапии первой линии метастатического колоректального рака) при отсутствии мутации KRAS применение цетуксимаба увеличивало время до прогрессирования на 1,5 мес., общую выживаемость – на 3,5 мес., а частоту достижения объективного эффекта – почти в 1,5 раза [37]. В исследовании OPUS (Oxaliplatin and Cetuximab in First-Line Treatment of mCRC – Оксалиплатин и цетуксимаб в терапии первой линии метастатического колоректального рака) в группе пациентов с диким типом гена белка KRAS также увеличилось время до прогрессирования при добавлении цетуксимаба к режиму FOLFOX, но не продолжительность жизни [38]. При проведении метаанализа данных исследований CRYSTAL и OPUS (845 больных с диким фенотипом KRAS) выявлено, что при добавлении цетук-

симаба вероятность достижения объективного ответа увеличивалась более чем вдвое по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию ($p < 0,0001$) [43]. По данным исследования Совета по медицинским исследованиям (Medical Research Council, MRC) COIN (COntinuous or INtermittent), в противоположность результатам предыдущих исследований, применение комбинации цетуксимаба с оксалиплатин-содержащими схемами химиотерапии не привело к увеличению выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, хотя и сопровождалось достоверно более высоким объективным эффектом (64% против 57%, $p = 0,049$) [39]. Негативные данные COIN послужили основой для появления гипотезы о том, что режимы на основе оксалиплатина – не оптимальные кандидаты для совместного применения с цетуксимабом. Последующий анализ этого иссле-

дования показал, что отсутствие выигрыша от цетуксимаба наблюдалось лишь в группе XELOX. Это объяснялось более высокой токсичностью, что приводило к большей редукции доз химиопрепаратов и, как следствие, снижению эффективности режима. В группе «FOLFOX + цетуксимаб» такой обратной зависимости отмечено не было. Дополнительную интригу внесли результаты скандинавского рандомизированного исследования NORDIC VII (Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer), в котором цетуксимаб изучался в комбинации со струйным режимом 5-фторурацила в первой линии терапии [44]. Добавление цетуксимаба не привело к улучшению показателей выживаемости, хотя и не сопровождалось повышением токсичности.



В другом рандомизированном исследовании PRIME (Panitumumab Randomized Trial in Combination With Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer to Determine Efficacy) сравнивалась комбинация «FOLFOX + панитумумаб» с режимом FOLFOX в качестве первой линии терапии больных метастатическим раком толстой кишки. У больных, не имевших мутации KRAS, добавление панитумумаба позволило достоверно увеличить медиану времени до прогрессирования с 8,0 до 9,6 мес. ($p = 0,02$) и частоту объективного ответа с 48% до 57% ($p = 0,02$) [45]. Также была отмечена тенденция к увеличению продолжительности жизни с 19,7 до 23,9 мес. ($p = 0,07$). Основываясь на результатах этих исследований с цетуксимабом и панитумумабом, оптимальными химиотерапевтическими «партнерами» для них являются режимы с включением иринотекана или FOLFOX, но не XELOX или Nordic FLOX (5-фторурацил + фолинат + оксалиплатин (Элоксатин®)).

Анти-EGFR-антитела в адъювантной терапии

Проведен ряд работ по изучению добавления анти-EGFR-препаратов к адъювантной химиотерапии. В 2010 г. на конгрессе Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) были доложены результаты исследования, в котором проводилось сравнение адъювантного лечения режимами «FOLFOX ± цетуксимаб» у больных с III стадией рака толстой кишки с диким типом гена KRAS в опухоли. При промежуточном анализе результатов терапии 1624 больных без мутации KRAS различий в показателях 3-летней выживаемости без признаков болезни получено не было (OR = 1,18; $p = 0,33$) [46]. Более того, в группе больных старше 70 лет добавление цетуксимаба даже ухудшало 3-летнюю общую выживаемость (83,9% против 75,4%), в связи с чем исследование было досрочно прекращено. Наиболее вероятной причиной негативных результатов была более

выраженная токсичность при применении цетуксимаба (диарея), что приводило к уменьшению числа курсов адъювантной химиотерапии. Недавно завершено исследование PETACC-8 (Adjuvant treatment of fully resected stage III colon cancer with FOLFOX-4 versus FOLFOX-4 plus cetuximab) с аналогичным дизайном.

Учитывая, что, по-видимому, цетуксимаб более эффективен в комбинации с иринотеканом, было начато исследование N0147. Первоначально в исследовании планировалось сравнить режимы FOLFIRI и «FOLFIRI + цетуксимаб», но после сообщений о неэффективности схем с иринотеканом в адъювантном режиме набор в исследование был прекращен. Всего в исследование успели включить 156 больных с III стадией болезни, из них с диким типом гена KRAS – 99 человек. Добавление цетуксимаба привело к недостоверному улучшению показателей выживаемости, как общей, так и без признаков болезни во всей группе больных, и особенно у больных с диким типом гена KRAS [47]. Однако данные показатели были ниже тех, которые наблюдаются при назначении схем с оксалиплатином.

Таким образом, несмотря на положительный опыт применения моноклональных антител при метастатическом колоректальном раке, в качестве адъювантной терапии они оказались неэффективны. Ген KRAS не является единственным, позволяющим индивидуализировать назначение анти-EGFR-антител. В ретроспективном анализе исследования CRYSTAL было показано, что мутация гена BRAF, имеющая место у ~10% больных с диким типом KRAS, определяет неэффективность анти-EGFR-антител и является прогностически неблагоприятным фактором. Тем не менее необходимо подтвердить эти данные в проспективных исследованиях, прежде чем начинать определять мутацию BRAF в рутинной практике. Применение ингибитора BRAF (вемурафениба) у больных раком толстой кишки имеет ограниченный те-

рапевтический потенциал. Это связано с быстрым повышением экспрессии EGFR при блокировании BRAF в клетках рака толстой кишки, что поддерживает пролиферацию опухолевых клеток [48]. По-видимому, для достижения эффекта необходимо одновременное ингибирование BRAF и EGFR.

Другой важной составляющей EGFR сигнального пути является альтернативная пути RAS-MEK-ERK передача сигнала по PI3K-Akt-mTOR-пути. Также исследуются препараты, блокирующие рецептор к инсулиноподобному фактору роста, сигнал с которого проходит по сигнальному пути PI3K. Таким образом, одновременная блокада EGFR и рецептора инсулиноподобного фактора роста (insulin growth factor receptor, GFR) предполагает большую эффективность, однако и потенциально более выраженную токсичность терапии, чем монотерапия анти-EGFR-препаратами. В 2011 г. были представлены результаты сравнительного исследования I/II фазы комбинации панитумумаба с AMG102 (рилотумумаб) или AMG479 (ганитумумаб) против панитумумаба в монорежиме во второй линии терапии у пациентов с метастатическим раком толстой кишки с диким фенотипом гена KRAS. Рилотумумаб – моноклональное антитело к фактору роста гепатоцитов. Ганитумумаб – моноклональное антитело к рецептору I-го типа инсулиноподобного фактора роста (IGF-R1). Предварительные данные показали преимущество комбинации панитумумаба с антителом к фактору роста гепатоцитов в отношении частоты объективных эффектов, частоты достижения контроля болезни и длительности объективного эффекта. Комбинация с антителом к IGF-R1 оказалась неэффективной [49]. Обнадеживающие данные во II фазе исследования в сочетании с капецитабином показал препарат перифозин. По молекулярной структуре это алкилфосфолипид, который ингибирует несколько ключевых сигнальных путей,

Онкология



Таблица 4. Исследования совместного применения ингибиторов VEGFR- и EGFR-путей

Исследование	Сравниваемые режимы химиотерапии	Кол-во больных, чел.	Объективный эффект, %	Медиана времени до прогрессирования, мес.	Медиана продолжительности жизни, мес.
CAIRO2	CapOx + bev	732	50	10,7	20,3
	CapOx + bev + cet		52,7	9,4	19,4
CAIRO2 (дикий тип KRAS)	CapOx + bev	361	50	10,5	21,8
	CapOx + bev + cet		61,4	10,6	22,4
PACCE	Ox-схемы + bev	823	48	11,4	24,4
	Ox-схемы + bev + pan		46	10	19,4
	Iri-схемы + bev	230	40	11,9	20,5
	Iri-схемы + bev + pan		43	10,1	20,7
PACCE (KRAS)	Ox-схемы + bev	404	56	11,5	24,5
	Ox-схемы + bev + pan		50	9,8	20,7
	Iri-схемы + bev	115	48	12,5	19,8
	Iri-схемы + bev + pan		54	10,0	Не достигнута

CapOx – капецитабин + оксалиплатин, Ox – оксалиплатин, bev – бевацизумаб, cet – цетуксимаб, pan – панитумумаб, Iri – иринотекан.

включая Akt, MAPK, JNK и NF- κ B. Выключение последнего приводит к восстановлению чувствительности опухолевых клеток к фторпиримидинам [50, 51]. Кроме того, в экспериментальных работах было показано, что концентрация этого препарата выше в опухоли, чем в нормальных тканях. В рандомизированное плацебоконтролируемое исследование комбинации капецитабина и перифозина было включено 35 больных с метастатическим раком толстой кишки, которые ранее получили от 1 до 5 линий химиотерапии (медиана количества линий предшествующей химиотерапии равна 2). Комбинация перифозина с капецитабином применялась у 20 пациентов. Частота объективных эффектов в группе перифозина составила 20%, а группе, получавшей капецитабин + плацебо, – 7%. Контроль болезни в группе перифозина достигнут у 75% больных, а в группе, получавшей капецитабин + плацебо, – у 40%.

Медиана времени до прогрессирования в группе пациентов, получавших перифозин, была в 2 раза выше, чем в группе плацебо (28 недель против 11 недель, $p = 0,048$), так же как и медиана продолжительности жизни (24,3 мес. против 11,7 мес., $p = 0,03$). В группе больных, получавших перифозин,

чаще наблюдались диарея, тошнота, астения, анемия, ладонно-подошвенный синдром [52, 19]. На основании полученных данных инициировано исследование III фазы по применению перифозина у больных с метастатическим раком толстой кишки.

Совместное ингибирование VEGFR- и EGFR-путей

Сочетание блокады нескольких ключевых рецепторов (совместное применение бевацизумаба и цетуксимаба/панитумумаба) не привело к успеху. В двух рандомизированных исследованиях III фазы сочетание двух таргетных препаратов статистически значимо снизило медиану времени до прогрессирования (табл. 4). Среди больных с диким типом гена KRAS медианы времени до прогрессирования и продолжительности жизни не различались. Таким образом, известно о негативном влиянии сочетания ингибиторов EGFR и бевацизумаба, механизм данного явления пока не ясен [53, 54].

Заключение

За последние годы достигнуты значительные успехи молекулярной онкологии в расшифровке сигнальных путей в опухолевых клетках. В настоящее время уже зарегистрированы и широко применяются три

таргетных препарата. В ближайшее время ожидается регистрация еще двух новых препаратов – афлиберцепта и регорафениба.

Пока остается нерешенной проблема отсутствия молекулярных факторов, позволяющих предсказать эффективность антиангиогенной таргетной терапии при метастатическом колоректальном раке. Не ясна прогностическая роль и других генов, вовлеченных в сигнальные пути EGF.

Возрастает и роль хирургических методов в лечении больных с метастатическим раком толстой кишки. Предстоит выяснить оптимальное применение таргетных препаратов в комплексе лечения больных с резектабельными и потенциально резектабельными метастазами рака толстой кишки в печени или легких: количество курсов терапии до операции, необходимость послеоперационной терапии.

Одним из путей разрешения кризиса в исследованиях, по-видимому, является пересмотр дизайна и концепции проведения клинических исследований, где на первое место должен выходить поиск молекулярных маркеров, предсказывающих ответ на лечение, так как применение таргетных препаратов в общей популяции больных не приводит к значительному выигрышу в выживаемости. ☹️

Элоксатин®

Оксалиплатин 5 мг/мл

концентрат
для приготовления
раствора для инфузий



Регистрационный номер
ЛСР-004213/08

SANOFI 

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).
125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.
Тел. (495) 721-14-00, факс (495) 721-14-11. www.sanofi-aventis.ru



Новые лекарства в лечении метастатического рака почки

Д.М.Н. С.Л. ГУТОРОВ, к.м.н. Е.И. БОРИСОВА, А.Р. ТАНДЕЛОВА

Результаты современного лечения метастатического рака почки далеки от совершенства. Это обусловлено полиморфизмом опухоли и наличием альтернативных путей передачи сигнала, определяющих резистентность к лечению. Наиболее рациональным направлением улучшения лечебных результатов представляется одновременная блокада нескольких сигнальных путей, реализованная при создании новых препаратов.

За последние 5 лет эффективность лечения метастатического рака почки существенно повысилась за счет внедрения в клиническую практику новых препаратов – блокаторов сигнальных путей, играющих ключевые роли в генезе опухоли. Несмотря на улучшение лечебных результатов, эффективность новых, рекомендованных для клинической практики лекарств далека от идеальной. Это связано с полиморфизмом опухоли и наличием альтернативных путей передачи сигнала, определяющих резистентность к лечению. В настоящее время наиболее перспективной представляется одновременная блокада нескольких сигнальных путей, лежащая в основе разработки новых молекул. При метастатическом раке почки, в сравнении с другими солидными опухолями, ежегодно исследуется наибольшее число новых препаратов и их комбинаций. Можно выделить несколько наиболее перспективных.

Форетиниб

Судя по имеющимся литературным данным, папиллярный рак почки

(как наследственный, так и спорадический), как правило, малочувствителен к антиангиогенной терапии и цитокинам. В настоящее время при данной форме рака выявлены мутации и/или амплификации, активирующие патологический путь MET, блокада которого потенциально может оказать лечебный эффект. При папиллярном раке почки в рамках II фазы была изучена эффективность форетиниба бисфосфата – таргетного мультикиназного ингибитора MET-, VEGF-, RON-, AXL- и TIE-2-рецепторов для приема внутрь [1].

В исследование было включено 74 больных, получавших форетиниб в одном из двух режимов: 240 мг в сутки в дни 1–5-й каждые 2 недели (37 больных) и 80 мг в сутки ежедневно постоянно (37 больных). Основной целью исследования была частота достижения объективного эффекта, оцениваемая как уменьшение измеряемых проявлений болезни не менее чем на 25%. Стратификация проводилась на основании наличия или отсутствия активации патологического пути MET.

Объективный эффект во всей популяции составил 13,5%, медиана выживаемости без прогрессирования – 9,3 мес. К моменту публикации медиана общей выживаемости не достигнута, при 70% 1-годовой выживаемости. Значимыми (3–4-й степени) побочными эффектами приема форетиниба были слабость (6,8%), гипертензия (50%) и диарея (6,8%). Отмечена высокая частота нефатальных случаев эмболии легочной артерии (11%) на фоне лечения. Авторами отмечено, что эффективность, частота развития и степень выраженности побочных эффектов не зависели от режима приема форетиниба.

Анализировали маркеры плазмы крови, отражающие потенциальный эффект ингибирования MET и VEGFR, но связь их изменения с частотой достижения эффекта и временем без прогрессирования не установлена.

На сегодняшний день это наиболее крупное исследование у больных папиллярным раком почки. Форетиниб является первым лекарством, имеющим значимый лечебный эффект при данном подтипе опухоли.

Акситиниб

Селективный ингибитор второго поколения рецепторов VEGF 1, 2 и 3 типа акситиниб продемонстрировал высокую лечебную эффективность во второй линии терапии при светлоклеточном раке почки. В раннем исследовании у 52 больных, рефрактерных к цитокинам, объективный эффект составил 44%.



Были достигнуты высокие показатели выживаемости без прогрессирования (13,7 мес.) и общей выживаемости, составившей 29,9 мес. [2]. По данным обновленного анализа 5-летней выживаемости (медиана наблюдения в популяции составила 5,9 лет) было установлено, что из 52 больных 35 умерли вследствие прогрессирования болезни, 5 – по неустановленной причине и 2 вышли из-под наблюдения. При этом 10 больных живы до настоящего времени, 5-летняя выживаемость составила 20,6% (95% ДИ 10,9–32,4%), что является высоким показателем эффективности терапии второй линии [3]. Более объективно об эффективности препарата во второй линии лечения можно судить по результатам сравнительного исследования (III фаза) акситиниба и сорафениба [4]. В исследование включено 723 больных светлоклеточным раком почки, у которых наблюдалось прогрессирование после первой линии терапии сунитинибом (54% больных), бевацизумабом (8% больных), темсиролимузом (3% больных) или цитокинами (35%, 251 больной). В рандомизированном исследовании (1:1) больные получали акситиниб (в начальной дозе 5 мг 2 раза в сутки с последующим увеличением дозы до 7 мг 2 раза в сутки и 10 мг 2 раза в сутки) или сорафениб 400 мг 2 раза в сутки. Лечение акситинибом получил 361 больной, сорафенибом – 362. Обе группы были сбалансированы по исходным характеристикам больных. Медиана выживаемости без прогрессирования была выше у больных, получавших акситиниб, – 6,7 против 4,7 мес. в группе сорафениба ($p = 0,0001$). По обновленным данным [5], максимальный эффект был достигнут у пациентов, получавших цитокины в первой линии терапии. В этой подгруппе медиана выживаемости без прогрессирования у получавших акситиниб составила 12,0 мес. ($n = 126$) в сравнении с 6,6 мес. у получавших сорафениб ($n = 125$), $p = 0,0001$; медиана общей выживаемости была статистически недостоверно выше в группе акситиниба (29,4 против 27,8 мес., $p = 0,144$).

Наиболее низкая эффективность второй линии терапии была у больных, имевших прогрессирование после сунитиниба. В этой подгруппе также продемонстрировано преимущество акситиниба над сорафенибом: медиана выживаемости без прогрессирования составила 4,8 мес. против 3,4 мес. соответственно ($p = 0,0107$).

В общей популяции пациентов частота достижения объективного эффекта была выше в группе акситиниба, составив 19,4% в сравнении с 9,4% в группе сорафениба ($p = 0,0001$).

В целом побочные эффекты всех степеней выраженности в обеих группах были сравнимы. Лечение акситинибом чаще осложнялось гипертензией (40% против 29%), слабостью (39% против 32%), дисфонией (31% против 14%) и гипотиреозом (19% против 8%). В свою очередь, прием сорафениба чаще осложнялся ладонно-подошвенным синдромом (27% против 51%), кожной сыпью (13% против 32%), алопецией (4% против 32%), анемией (4% против 12%).

Таким образом, в этом исследовании было показано, что применение акситиниба во второй линии терапии имеет значимое преимущество в лечебной эффективности по сравнению с использованием сорафениба (стандартный препарат второй линии терапии): при лечении акситинибом выше как объективный эффект, так и медиана выживаемости без прогрессирования при сравнимой частоте побочных эффектов. Недавно представлены предварительные результаты эффективности акситиниба в первой линии терапии [6]. Исследование II фазы предусматривало режим лечения с эскалацией дозы, исходя из имеющихся данных о прямо пропорциональной связи дозы акситиниба с лечебной эффективностью. На основе индивидуальной переносимости стартовая доза 10 мг в сутки повышалась до максимальной – 20 мг в сутки (по аналогии с предыдущим исследованием). Больные в течение четырехнедельного вводного курса получали акситиниб 10 мг в сутки (по 5 мг в 2 приема). Затем,

при отсутствии в течение двух последовательных недель повышения артериального давления (АД) до значений более 150/90 мм рт. ст., акситиниб-ассоциированной токсичности выше 2-й степени и редукции дозы, больные, принимающие не более 2 антигипертензивных препаратов, были рандомизированы в две группы: группу А, пациенты которой получали акситиниб 10 мг в сутки + дополнительно 10 мг в сутки (суммарно 20 мг в сутки), и группу В, пациенты которой получали акситиниб 10 мг в сутки + плацебо. Больные, не отвечающие условиям повышения дозы, продолжали прием в исходной дозе – 10 мг в сутки (группа С).

Применение акситиниба во второй линии терапии имеет значимое преимущество в лечебной эффективности по сравнению с использованием сорафениба.

Общее количество включенных в исследование больных насчитывало 203 (из них 112 в группах А и В и 91 – в группе С). Объективный эффект составил 40,2% в группах А и В (заслепленный анализ) и 56% в группе С. Возможно, более высокие показатели в группе С были результатом корреляции частоты и степени развития побочных эффектов с эффективностью лечения, по аналогии с другими антиангиогенными препаратами. Были достигнуты высокие медианы выживаемости без признаков прогрессирования, составившие 13,7 мес. в группах А и В и 12,2 мес. в группе С (разница недостоверна). Данные об общей выживаемости не представлены.

Таким образом, акситиниб уже в настоящее время является препаратом предпочтительного выбора во второй линии лечения метастатического рака почки, согласно рекомендациям NCCN v. 2.2012, и, судя по предварительным данным, имеет хорошие перспективы в качестве препарата первой линии терапии.



Тивозаниб

Тивозаниб – малая молекула, ингибитор тирозинкиназ к VEGFR-1, -2 и -3, по механизму действия сходен с акситинибом.

В рамках исследования II фазы эффективность тивозаниба была изучена у 272 больных, ранее не получавших антиангиогенной терапии [7]. У 83% включенных в исследование больных был светлоклеточный рак почки, у 73% – в анамнезе нефрэктомия, 46% ранее получали лекарственное лечение. Во всей группе объективный эффект составил 30%, медиана выживаемости без прогрессирования – 11,7 мес.

Возможно, тивозаниб окажется первым ингибитором тирозинкиназ, который безопасно комбинируется с ингибиторами mTOR в полных дозах.

При светлоклеточном раке почки наилучшие результаты установлены у больных с выполненной нефрэктомией: объективный эффект был достигнут у 36% больных, а медиана выживаемости без прогрессирования составила 14,8 мес. Наиболее часто лечение осложнялось повышением артериального давления (45% – все степени тяжести, 12% – 3-й и 4-й степени) и дисфонией (22%).

Эти высокие лечебные результаты были подтверждены последующим исследованием III фазы [8], в которое было включено 517 больных светлоклеточным раком почки, ранее получивших не более одной линии терапии по поводу метастазов (за исключением антиангиогенных препаратов и ингибиторов mTOR). Больные были рандомизированы в соотношении 1:1 на лечение тивозанибом в дозировке 1,5 мг в сутки в течение 3 недель с последующим 1-недельным интервалом (n = 260) или сорафенибом в дозировке 800 мг в сутки ежедневно (n = 257). Медиана выживаемости без прогрессирования в общей группе была достоверно выше у паци-

ентов, получавших тивозаниб, – 11,9 мес. в сравнении с 9,1 мес. у получивших сорафениб (p = 0,042). Медиана выживаемости без прогрессирования у ранее не леченных больных (70% в каждой подгруппе) была выше на фоне лечения тивозанибом – 12,7 мес. в сравнении с 9,1 мес. на фоне сорафениба (p = 0,037). В общей популяции частота достижения объективного эффекта была выше для тивозаниба в сравнении с сорафенибом, составив 33% против 23% соответственно (p = 0,014). Медиана общей выживаемости к настоящему времени не достигнута.

Наиболее часто лечение тивозанибом осложнялось повышением АД: 46% (все степени) и 26% (3-я степень), диареей (22/2%), слабостью (18/5%), нейтропенией (10/2%).

Продemonстрированная высокая лечебная эффективность тивозаниба позволяет предположить, что в ближайшее время данный препарат будет включен в стандарты лечения 1–2-й линии терапии метастатического светлоклеточного рака почки.

Возможно, тивозаниб окажется первым ингибитором тирозинкиназ, который безопасно комбинируется с ингибиторами mTOR в полных дозах. К настоящему времени имеются данные исследования Ib фазы, в котором одновременно назначали тивозаниб и темсиролимус у 28 больных метастатическим светлоклеточным раком почки, 20 (71%) из которых ранее получали анти-VEGF-терапию [9]. Максимально переносимые дозы тивозаниба и темсиролимуса соответствовали таковым, рекомендуемым для применения в монотерапии, – 1,5 мг в сутки и 25 мг в неделю соответственно. Медиана продолжительности лечения составила 21,1 недели. Проявлений дозолимитирующей токсичности не наблюдали. Об эффективности режима объективно судить трудно, однако у 28% больных при прогрессировании после антиангиогенной терапии был достигнут объективный эффект и у 64% наблюдалась длительная стабилизация заболевания на срок не менее 6 мес.

Довитиниб

В 2011 г. были представлены данные лечения довитинибом – ингибитором факторов ангиогенеза, включая FGFR и рецепторов к VEGFR [10]. В рамках исследования I фазы была изучена максимально переносимая доза, составившая 500 мг в сутки в течение 5 дней с последующим 2-дневным интервалом, еженедельно. Лечение получили 59 больных метастатическим светлоклеточным раком почки, при прогрессировании после применения ингибиторов VEGFR и/или mTOR. Основными осложнениями лечения были тошнота – 73% (все степени), 9% (3-я степень); диарея – 64% (все степени), 9% (3-я степень); рвота – 56% (все степени), 5% (3-я степень); снижение аппетита – 48% (все степени), 7% (3-я степень); асцит – 36% (все степени), 2% (3-я степень) и слабость – 36% (все степени), 10% (3-я степень). Эффективность оценена у 51 больного. Частичный эффект был достигнут у 4 (8%) больных, стабилизация болезни на срок не менее 4 мес. – у 19 (37%) пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 6,1 мес., общей выживаемости – 10,2 мес. На фоне лечения отмечено статистически значимое снижение растворимого VEGFR-2 (p < 0,0001) и повышения уровня FGF23 в плазме крови (p < 0,0001), что, вероятно, является следствием ингибирования VEGFR и FGFR. В представленном кратком обзоре освещена лишь небольшая часть исследуемых при метастатическом раке почки новых лекарств, на наш взгляд имеющих наибольшие перспективы внедрения в клиническую практику в ближайшее время. Их эффективность, судя по представленным данным, превышает таковую препаратов, рекомендованных для применения в первой и второй линиях лечения. Наиболее интересными представляются результаты исследования при относительно редком папиллярном подтипе опухоли, резистентном в подавляющем большинстве случаев к известной лекарственной терапии. ☺



Премия In Vita Veritas

Стартовал II конкурс на соискание Всероссийской премии в области онкологии In Vita Veritas

Ассоциация онкологов России официально объявила о начале приема заявок на соискание II ежегодной Всероссийской премии в области онкологии In Vita Veritas. Премия призвана содействовать профессиональному развитию молодых специалистов в области диагностики, профилактики и лечения онкологических заболеваний, создавать условия для взаимодействия, общения и обмена опытом начинающих и ведущих онкологов, а также информировать широкую общественность о социально значимых проектах и достижениях в области онкологии.

С 2012 г. премия будет присуждаться не только врачам в области клинической онкологии, химиотерапии, радиотерапии и онкохирургии. Благодаря появлению новых номинаций конкурса получить награду смогут профессионалы в области паллиативной помощи, а также специалисты, посвятившие себя модернизации онкологической службы в России.

«Необходимость расширения номинации связана, прежде всего, с целью кардинально изменить статистику смертности от онкологических заболеваний», – комментирует сопредседатель Экспертного совета, главный онколог Республики Татарстан Рустем ХАСАНОВ. Онкология – отрасль медицины, в которой каждая инновация в диагностике, лечении и паллиативной помощи должна быть немедленно внедрена в практику. Премия In Vita Veritas является центром обмена знаниями и опытом для всех специалистов, работающих в этой области». В этом году специалисты смогут получить заслуженную награду и признание в номинациях «За достижение в области паллиативной медицинской помощи» и «За лучший

проект по внедрению информационных технологий и/или организации онкослужбы».

Премия In Vita Veritas – это не только возможность наглядно показать достижения в сфере оказания высокотехнологичной медицинской помощи в стране, но и уникальный шанс просветить широкие слои населения о причинах онкологических заболеваний, основных методах их профилактики, основах здорового образа жизни. По словам сопредседателя Экспертного совета премии, заместителя директора по научно-клинической работе ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Алексея БУТЕНКО, крайне важным является тот факт, что большое количество заявок на конкурс поступает из регионов Российской Федерации. «Мы надеемся, что в этом году количество участников возрастет более чем в 2 раза, в основном за счет молодых специалистов, практикующих в области онкологии. Я хочу пожелать всем участникам проекта новых открытий и достижений, которые позволят нашей стране выйти на более современный и качественный уровень оказания медицинских услуг», – отметил специалист. 🌟

Справка

Премия In Vita Veritas учреждена в апреле 2011 г. с целью выявления и награждения лучших специалистов российской онкологической отрасли.

Премия проходит под эгидой Ассоциации онкологов России и при поддержке НО «Ассоциация онкологических учреждений Приволжского округа». Попечительский совет возглавляет главный онколог Минздрава РФ, академик РАМН, д.м.н., профессор Валерий ЧИССОВ. Сопредседателями Экспертного совета являются Алексей БУТЕНКО, заместитель директора по научно-клинической работе ФГУ

«МНИОИ им. П.А. Герцена», д.м.н., профессор, и Рустем ХАСАНОВ, главный онколог Приволжского федерального округа и Республики Татарстан, д.м.н., профессор.

Прием заявок на соискание II ежегодной Всероссийской премии в области онкологии In Vita Veritas открыт с 10 июля по 31 октября 2012 г. Узнать более подробную информацию о премии и подать заявки на участие все желающие могут на официальном сайте ежегодной Всероссийской премии для специалистов в области онкологии <http://invitaveritas.ru>.



Бортезомиб: НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Препарат бортезомиб (Велкейд®) для лечения множественной миеломы успешно применяется в России с 2006 г. Круглый стол по множественной миеломе, организованный при поддержке компании «Янссен» в рамках Конгресса гематологов России, был посвящен двум темам – в первой части встречи обсуждались новые подходы к использованию бортезомиба при множественной миеломе, а именно возможности подкожного введения препарата, которое в ближайшем будущем войдет в повседневную клиническую практику; во второй части обсуждались результаты повторного использования бортезомиба при рецидивирующем течении заболевания.

Обзор сообщений по подкожному применению бортезомиба

Открыло встречу выступление заместителя генерального директора по научной работе и инновациям ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ, д.м.н. Л.П. МЕНДЕЛЕЕВОЙ, отметившей, что возможность использования нового, подкожного, пути введения хорошо известного препарата бортезомиба обсуждается специалистами достаточно широко, начиная с первого исследования подкожного введения препарата в 2010 г. – международного проспективного рандомизированного исследования III фазы (ММУ-3021), посвященного сравнению подкожного и внутривенного путей введения бортезомиба у пациентов с рецидивирующей множественной миеломой¹; в этом исследовании принимали участие и российские центры. Докладчик представила краткий обзор, касающийся результатов этого исследования, в котором приняли участие 222 пациента, рандомизированных в группы подкожного и внутривенного введения бортезомиба в соотношении 2:1. До участия в исследовании все эти

пациенты уже получили одну и более линий химиотерапии. Пациенты первой группы получали 8 курсов терапии бортезомибом подкожно в дозировке 1,3 мг/м² площади поверхности тела в 1, 4, 8 и 11-й дни 21-дневного курса (при недостаточном или отсроченном частичном ответе (ЧО) лечение продолжали и проводили еще 2 курса). Если после 4 курсов лечения эффект оказывался недостаточным (ЧО не достигался), то к монотерапии бортезомибом добавляли дексаметазон в дозе 20 мг в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни 21-дневного курса. Пациенты второй группы получали бортезомиб внутривенно в той же дозе в том же режиме. Если после 4 курсов ЧО не достигался, пациенты получали терапию дексаметазоном, аналогичную применявшейся в первой группе. Целью данной работы, проводившейся в 53 исследовательских центрах 10 стран мира, было доказать, что подкожное введение бортезомиба не менее эффективно, чем внутривенное. По словам доктора Л.П. Менделеевой, было показано, что подкожное и внутривенное введение бортезомиба сопровождалось одинаковым ответом. Очень хорошие частичные ответы (ОХЧО) и полные ответы (ПО) у пациентов отмечались с практически одинаковой частотой. После 4 курсов терапии частота общего ответа (ОО), равная

¹ Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S. et al. A phase 3 prospective randomized international study (ММУ-3021) comparing subcutaneous and intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma // Blood. ASH Annual Meeting Abstracts. 2010. Vol. 116. P. 21. Abstract 312.



Круглый стол по множественной миеломе

сумме частоты ЧО и ПО, в обеих группах составила 42% (относительный риск (ОР) = 0,99, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,71–1,37). После 8 курсов терапии в группе подкожного введения частота ПО составила 10%, ЧО – 42%, включая почти полный ответ (пПО) – 10% и ОХЧО – 5%; в группе внутривенного введения частота ПО составила 12%, ЧО – 40%, включая пПО – 10% и ОХЧО – 3%. Таким образом, частота ОО в обеих группах составила 52%. Исследование времени до ответа / длительности ответа показало, что обе схемы лечения обладают одинаковой эффективностью. Время до прогрессирования заболевания в течение ближайших полутора лет и 1-летняя общая выживаемость пациентов тоже оказались одинаковыми в обеих группах.

В 2011–2012 гг. были опубликованы статьи, посвященные более подробному анализу результатов сравнения подкожного и внутривенного введения препарата. Доктор Л.П. Менделеева уделила особое внимание самой последней публикации, в которой оцениваются отдаленные результаты использования двух указанных путей введения². Согласно последнему анализу результатов, полученных на февраль 2011 г., продолжительность наблюдения составила от 0,2 до 29,9 мес., медиана продолжительности наблюдения составила 17,3 мес. для пациентов, получавших бортезомиб подкожно, и 17,8 мес. – для получавших препарат внутривенно. По данным наблюдений в течение этого времени, время до прогрессирования в группах подкожного и внутривенного введения бортезомиба составило 9,7 и 9,6 мес. соответственно, выживаемость без прогрессирования – 9,3 мес. и 9,6 мес. соответственно. Докладчик особо отметила, что эти цифры полностью соответствуют результатам анализа 2010 г., описанного выше.

Примечательны, с точки зрения доктора Л.П. Менделеевой, результаты анализа кумулятивной дозы бортезомиба, вызывающей появление первых признаков полинейропатии, в группах подкожного и внутривенного введения препарата. Оказалось, что частота развития полинейропатии высокой (3–4-й) степени в одни и те же сроки значительно выше в группе внутривенного введения бортезомиба по сравнению с данными в группе подкожного введения. Таким образом, при одинаковой кумулятивной дозе препарата в случае его подкожного введения полинейропатия у больных развивается реже. В этой связи в настоящее время обсуждается вероятность дальнейшего снижения частоты возникновения и интенсивности полинейропатии при подкожном режиме введения бортезомиба 1 раз в неделю, что особенно актуально для безопасного лечения больных старшего возраста (~70–75 лет). Меньшая токсичность бортезомиба при подкожном введении наблюдается и в отношении частоты возникновения нейтропении, тромбоцитопении и других гематологических нежелательных явлений, связанных с лечением.



Д.м.н.
Л.П. Менделеева



А.В. Шубина



К.м.н.
Н.В. Скворцова

² Arnulf B., Pylypenko H., Grosicki S., Karamanesh I., Leleu X., van de Velde H., Feng H., Cakana A., Deraedt W., Moreau P. Updated survival analysis of a randomized, phase 3 study of subcutaneous versus intravenous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma // Haematologica. 2012. Jun 11.



Частота развития полинейропатии высокой степени в одни и те же сроки значительно выше в группе внутривенного введения бортезомиба по сравнению с группой подкожного введения. Таким образом, при одинаковой кумулятивной дозе препарата в случае его подкожного введения полинейропатия у больных развивается реже.

Результаты открытого рандомизированного исследования препарата Велкейд® при подкожном и внутривенном введении у пациентов с ранее леченной множественной миеломой (исследование ММУ-3021)

Выступление А.В. ШУБИНОЙ (ГКБ им. С.П. Боткина) было посвящено деталям исследования ММУ-3021, в котором принимало участие 6-е гематологическое отделение Городской клинической больницы им. С.П. Боткина. В докладе было уделено внимание технологии подкожного введения бортезомиба, особенностям его применения с использованием этого пути по сравнению с внутривенным способом введения. В первую очередь доктор А.В. Шубина обратила внимание собравшихся на то, что больные, принимавшие участие в исследовании, до включения в него уже получили от 1 до 3 линий химиотерапии и имели или рецидив заболевания, или рефрактерное течение множественной миеломы. Согласно условиям участия в исследовании, все пациенты должны быть старше

Таким образом, подвела итог доктор Л.П. Менделеева, можно сделать вывод о том, что эффективность бортезомиба при подкожном введении не уступает таковой при внутривенном способе введения. После регистрации, подчеркнула докладчик, представляется целесообразным подкожное введение бортезомиба в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами, и данный способ рассматривается как новый подход к использованию данного препарата. Подтверждена меньшая токсичность бортезомиба при его подкожном введении по сравнению с внутривенным. По словам докладчика, в будущем этот путь введения будет официально зарегистрирован в России.

18 лет (медиана возраста составила 64,5 года), иметь адекватную функцию почек и печени и следующие гематологические показатели: гемоглобин ≥ 80 г/л, тромбоциты ≥ 50 тыс/мкл, абсолютное число нейтрофилов (АЧН) $\geq 0,75 \times 10^9$ /л. Говоря непосредственно о способе подкожного введения, докладчик отметила, что принципиальное отличие заключалось в способе разведения бортезомиба. Если для внутривенного введения препарат разводили 3,5 мл физиологического раствора с тем, чтобы в 1 мл раствора содержался 1 мг препарата, то для подкожного введения (с целью уменьшения объема жидкости) использовался объем 1,4 мл физиологического раствора – таким образом, содержание бортезомиба в 1 мл раствора для подкожного введения составляло 2,5 мг. Препарат вводился в определенные зоны на туловище пациента, симметрично в правую и левую стороны тела: первый курс вводили в правую сторону, второй – в левую и т.д. В специальном дневнике пациенты отмечали реакцию на инъекции – наличие или отсутствие боли, уплотнения, зуда и покраснения в месте инъекций.

Исследование продолжалось с июля 2008 г. по февраль 2010 г., в группу подкожного введения вошли 148 больных, в группу внутривенного введения – 74 больных. Пациенты в группах подкожного и внутривенного введения различались минимально (табл. 1).

Говоря о результатах исследования, докладчик уделила особое внимание аспекту безопасности лечения, по которому между пациентами двух групп обнаружены существенные различия (табл. 2). Из таблицы 2 можно видеть, что частота возникновения нежелательных явлений при подкожном введении бортезомиба существенно ниже, чем в случае внутривенного применения, таким образом, безопасность подкожного введения бортезомиба выше, чем внутривенного.

По словам докладчика, одной из целей исследования было оценить местную переносимость подкожных инъекций бортезомиба. Согласно полученным данным, установлена хо-

Таблица 1. Характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

Характеристика пациентов	Число пациентов, %	
	Группа подкожного введения	Группа внутривенного введения
Мужчины/женщины	50/50	64/36
Функциональный статус по Карнофскому	80	90
Стадия заболевания по Международной классификации стадий множественной миеломы (International Staging System, ISS), I/II/III	27/41/32	27/41/32
Количество полученных ранее линий химиотерапии, 1/2/3	62/24/14	65/23/12



Круглый стол по множественной миеломе

рошая переносимость инъекций: у 57% больных наблюдалась гиперемия в месте инъекции, 38% пациентов отмечали легкие реакции, 18% – умеренные. Тяжелые реакции в месте инъекций отмечены у 1% пациентов.

ГКБ им. С.П. Боткина участвовала не во всех этапах исследования. В частности, по словам докладчика, фармакокинетика и фармакодинамика бортезомиба в ГКБ не изучались. Однако, по сведениям из литературных источников³, эти данные были близкими в обеих группах.

Что касается больных, получавших лечение в рамках исследования непосредственно в ГКБ им. С.П. Боткина, доктор А.В. Шубина сообщила, что общее их число составило 8 человек (4 мужчин и 4 женщины) в возрасте 49–83 лет (медиана возраста 74,5 года). Подкожно бортезомиб получали 5 пациентов, внутривенно – 3. ПО был достигнут только в группе внутривенного введения, в группе подкожного достигнуты только ЧО и ОХЧО. Поясняя эти данные, докладчик подробно описала пациентов.

Что касается токсичности лечения, то нейропатия наблюдалась лишь у одного пациента (степень ее выраженности была равна 1, что не препятствовало продолжению лечения); смерть от причин, не связанных с заболеванием, отмечена в 1 случае; острая почечная недостаточность наблюдалась у одного пациента. Относительно данного случая докладчик пояснила, что у этого больного (группа подкожного введения бортезомиба) был установлен гипертонический нефроангиосклероз и миеломная нефропатия, и развившаяся острая почечная недостаточность, возможно, была обусловлена синдромом лизиса опухоли.

У одной из пациенток из группы подкожного введения во время 1-го курса терапии развился аллергический дерматит 3-й степени. Во время 2-го курса у данной пациентки после первого введения препарата развился аллергический дерматит 1-й степени, после чего для нее было изменено разведение до концентрации 1 мг/мл, но аллергическая реакция сохранялась. Была произведена редукция дозы на 1 уровень с сохранением разведения 1 мг/мл, после чего лечение протекало без осложнений.

Таким образом, сделала вывод доктор А.В. Шубина, результаты исследования ММУ-3012 показывают, что соотношение риска и пользы, установленное для препарата Велкейд® при внутривенном введении, справедливо и для подкожного способа применения препарата. Подкожное введение является альтернативным методом лечения больных с неадекватным венозным доступом и высоким риском развития периферической нейропатии.

Таблица 2. Частота возникновения нежелательных явлений при введении бортезомиба

Нежелательные явления	Частота возникновения нежелательных явлений, %	
	Группа подкожного введения	Группа внутривенного введения
Нежелательные явления степени 3 и более	57	70
Серьезные нежелательные явления	36	35
Периферическая нейропатия (все степени)	38	53
Периферическая нейропатия степени 2 и более	24	41
Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)	37	58



К.м.н.
Е.М. Володичева



К.Д. Капланов

³ Moreau P, Karamanesh I, Domnikova N. et al. Pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: effects of subcutaneous injection site and concentration, and patient characteristics // Blood. ASH Annual Meeting Abstracts. 2011. Vol. 118. № 21. Abstract 1863.

**Предварительное обсуждение клинического протокола, посвященного сравнительному исследованию эффективности и переносимости бортезомиба при внутривенном или подкожном его введении**

Второе выступление д.м.н. Л.П. МЕНДЕЛЕЕВОЙ было посвящено планируемому многоцентровому проспективному наблюдательному исследованию оценки качества жизни пациентов с множественной миеломой в повседневной клинической практике на фоне подкожного и внутривенного введения препарата бортезомиб (Велкейд®). После регистрации подкожного введения у врачей появится возможность выбора, каким именно образом вводить этот препарат пациентам с множественной миеломой. В этой связи доктор Л.П. Менделеева предложила вниманию собравшихся обсудить возможность проведения сравнительного исследования двух путей введения препарата, призванного помочь врачам делать правильный выбор того или иного пути введения бортезомиба в реальной клинической практике. По словам докладчика, поскольку равнозначная эффективность бортезомиба при подкожном и внутривенном введении уже доказана, новое исследование будет сфокусировано в первую очередь на оценке качества жизни больных на фоне различных путей введения препарата.

Алгоритм принятия решения при выборе терапии рецидива множественной миеломы

В начале своего следующего выступления д.м.н. Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА напомнила участникам встречи алгоритм принятия решения на этапе индукции ремиссии множественной миеломы. Если больной не является кандидатом на аутологичную трансплантацию костного мозга (возраст старше 65 лет или наличие серьезных сопутствующих заболеваний), то на первом этапе лечения такого пациента применяют бортезомиб-содержащие схемы, в России обычно используют схему VMP, на Западе в эту схему часто включают талидомид. У пожилых и ослабленных пациентов лечение проводят по тем же схемам, но с редукцией дозы. Алгоритм терапии при индукции множественной миеломы у пациентов – кандидатов на аутологичную трансплантацию костного мозга включает терапию, целью которой является мобилизация стволовых кроветворных клеток (СКК) перед трансплантацией, с последующей трансплантацией костного мозга (рис. 1). Докладчик подчеркнула, что в данном случае применимы как схемы, включающие 3 препарата, так и схемы, включающие 2 препарата, отдав предпоч-

По словам докладчика, проведение данного клинического исследования позволит не только ознакомиться с новым путем введения хорошо известного препарата и изучить эффективность и безопасность подкожного введения бортезомиба, но и определить оптимальные показания для использования данного пути введения препарата.

Завершая выступление, доктор Л.П. Менделеева предложила собравшимся высказать свое мнение относительно потенциальной ценности предлагаемого исследования, а также свои замечания по протоколу. В ответ выступающие выразили единодушное мнение о том, что данное исследование представляет большой практический интерес, особенно в условиях большой загруженности гематологических отделений клиник во всех регионах, поскольку подкожное введение может осуществляться амбулаторно, что в значительной степени удешевит лечение. Высказанные пожелания по совершенствованию протокола исследования касались, в частности, необходимости принятия профилактических мер, призванных предотвратить развитие нежелательных явлений, особое место было уделено профилактике герпетических инфекций, часто развивающихся у пациентов в ходе терапии. Доктор Л.П. Менделеева подчеркнула, что в течение следующих рабочих совещаний эти и другие детали протокола будут уточнены и будет создан проект будущего исследования.

тение трехкомпонентным схемам как обладающим более выраженным противоопухолевым эффектом. После трансплантации больной нуждается либо в проведении поддерживающей терапии талидомидом, леналидомидом или Велкейдом в сочетании с талидомидом и дексаметазоном (схема VTD), либо в наблюдении врача (в случае достижения полной ремиссии (ПР)).

Что касается выбора терапии рецидива множественной миеломы, доктор Л.П. Менделеева отметила, что он должен осуществляться с учетом индивидуальных особенностей и характеристик больного и течения его болезни. Так, если у пациента имеется почечная недостаточность или риск развития венозных тромбозов (тромбоэмболий), то предпочтение следует отдавать бортезомибу, в последнем случае – с одновременным применением антикоагулянтов. Если заболевание характеризуется цитогенетическими нарушениями высокого риска, то следует назначать бортезомиб или иммуномодулирующие препараты. Если у пациента отмечена связанная с лечением полинейропатия, то правильным выбором будет леналидомид, обсуждается также возможность применения бендамустина или бортезомиба подкожно. В том случае, если у пациента отмечается глубокая миелосупрес-



Круглый стол по множественной миеломе

сия, то предпочтение отдается бортезомибу или леналидому, и в последнем случае, подчеркнула докладчик, требуется значительная редукция дозы. Говоря о факторах, определяющих выбор терапии при рецидиве множественной миеломы, доктор Л.П. Менделеева назвала в их числе эффективность предшествующей терапии (уровень ответа и длительность ремиссии или времени без лечения). Если у пациента был достигнут ПО или ОХЧО, то при терапии рецидива возможен возврат к предыдущей линии терапии. Кроме того, по словам докладчика, необходимо учитывать и статус пациента (возраст, состояние костной ткани, наличие или отсутствие почечной недостаточности, предшествующей периферической нейропатии и предрасположенности к тромбозам, а также качество жизни пациента) и характеристики рецидива (степень его агрессивности). Предлагаемый алгоритм, учитывающий все упомянутые факторы, представлен на рисунке 2.

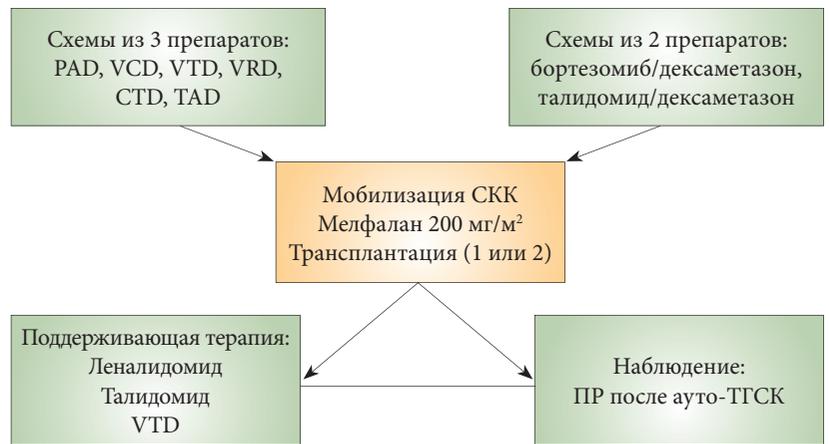


Рис. 1. Алгоритм терапии при индукции множественной миеломы у пациентов – кандидатов на аутологичную трансплантацию костного мозга

Результаты лечения бортезомибом рефрактерной и рецидивирующей множественной миеломы

Доклад к.м.н. Н.В. СКВОРЦОВОЙ (Новосибирский медицинский университет, Городской гематологический научный центр, г. Новосибирск) был посвящен результатам работы по лечению бортезомибом пациентов с рецидивирующей или рефрактерной формами множественной миеломы. Терапию получали 85 пациентов, до повторного назначения Велкейда все они ранее получали бортезомиб в составе 4–9 циклов индукционной химиотерапии (режимы VD, VMP или PAD (Велкейд®, адриамицин, дексаметазон)).

Возраст больных составлял от 36 лет до 81 года (медиана 65 лет), большинство пациентов были в возрасте старше 60 лет. 58% больных составляли мужчины, 42% – женщины. Распределение пациентов по стадиям заболевания II, IIIA и IIIB было 11,5%, 64% и 47,5% соответственно. Эффективность терапии оценивалась по критериям, разработанным Европейской группой по трансплантации клеток крови и костного мозга (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT), при повторном назначении бортезомиба у 34 (40%) пациентов препарат применялся в комбинации с дексаметазоном (схема VD): доза бортезомиба составляла от 1,0 до 1,3 мг/м² в 1, 4, 8 и 11-й дни терапии, дексаметазона – 20 мг перорально в 1–2, 4–5, 8–9 и 11–12-й дни терапии. У 36 (42,4%) пациентов повторное применение бортезомиба осуществляли по схеме VMP: доза

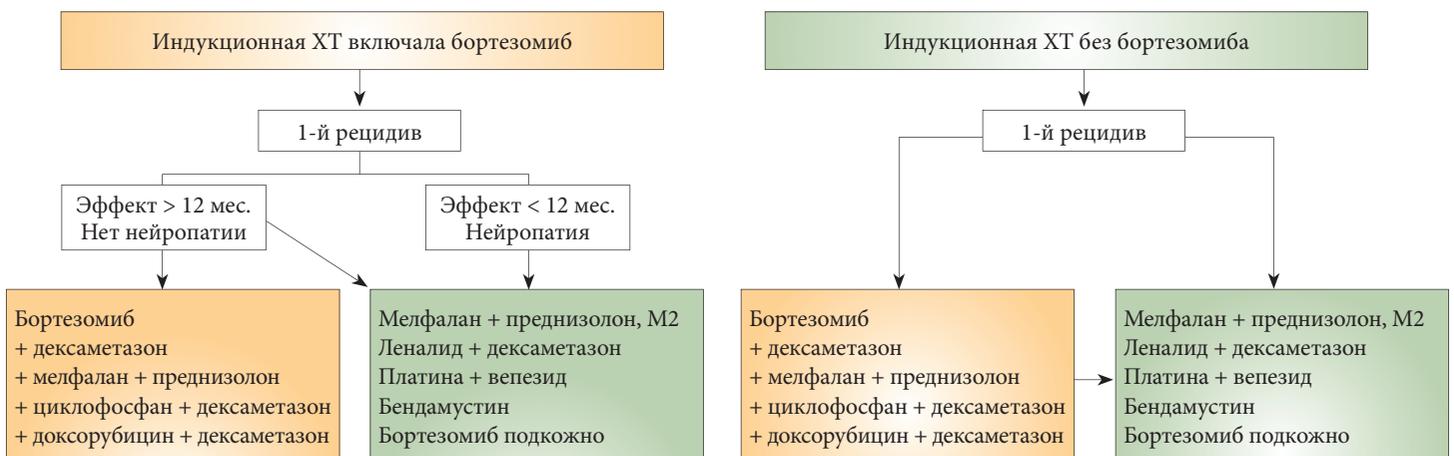


Рис. 2. Алгоритм лечения первого рецидива множественной миеломы



Повторное назначение бортезомиба является безопасным и высокоэффективным методом лечения рецидивирующей и рефрактерной форм множественной миеломы. Из числа больных, получавших бортезомиб повторно, общий ответ достигнут у 69,4% пациентов, при этом полный ответ и почти полный достигнуты у 21,1% больных, частичный ответ – у 34,1%, минимальный ответ – у 14,2%.

бортезомиба составляла 1,3 мг/м² в комбинации с МР (мелфалан, преднизолон). У 15 (17,6%) пациентов бортезомиб применяли по схеме CVD: доза бортезомиба составляла 1,3 мг/м² в 1, 4, 8 и 11-й дни терапии, дексаметазона – 20 мг перорально в 1–2, 4–5, 8–9 и 11–12-й дни терапии, дополнительно пациенты получали 50 мг Эндоксана (циклофосфамид) перорально ежедневно. Согласно полученным результатам, при повторном применении бортезомиба в комбинации с терапией по протоколу МР ПО и почти полный ответ (ППО) были достигнуты у 16,6% пациентов, ЧО – у 36,2%, минимальный ответ (МО) – у 16,6% больных, таким образом, частота общего ответа на терапию составила 69,4%. Среднее количество курсов, понадобившееся для достижения объективного ответа, составило от 4 до 8. При назначении бортезомиба в сочетании с дексаметазоном общий ответ на терапию был достигнут у 67,6% пациентов, при этом ПО и ППО были достигнуты у 17,6% пациентов, ЧО – у 35,3%, минимальный ответ – у 14,7% больных. Количество курсов, необходимое для достижения объективного ответа, составило от 4 до 8. Что касается повторного применения бортезомиба в сочетании с дексаметазоном и циклофосфамидом, то в данном случае общий ответ на терапию был достигнут у 73,3% пациентов, ПО и ППО были достигнуты

Использование бортезомиба в лечении рецидивов множественной миеломы на базе Тульской ОКБ

Доклад заведующей гематологическим отделением областной клинической больницы г. Тулы, к.м.н. Е.М. ВОЛОДИЧЕВОЙ был посвящен опыту лечения больных с рецидивирующей множественной миеломой. Напомнив слушателям о том, что Тульская область является экологически неблагоприятным регионом, что вносит свой вклад в заболеваемость множественной миеломой среди населения, докладчик сообщила о том, что за последние 12,5 лет в регионе выявлено 363 больных, из которых на настоящий момент живы 166 пациентов. Ежегод-

у 20% пациентов, ЧО – у 40%, минимальный ответ – у 13,3% больных. Количество курсов, необходимое для достижения объективного ответа, составило от 4 до 8. Суммируя полученные результаты, доктор Н.В. Скворцова сообщила, что в целом по всей группе больных, получавших бортезомиб повторно, общий ответ достигнут у 69,4% пациентов, при этом ПО и ППО достигнуты у 21,1% больных, ЧО – у 34,1%, МО – у 14,2%. Доктор Н.В. Скворцова подчеркнула, что количество полных и частичных ответов на терапию при различных вариантах назначения Велкейда было примерно одинаковым, что говорит о равной эффективности всех трех протоколов.

Что касается побочных эффектов повторного назначения бортезомиба, то, по мнению докладчика, лечение сопровождалось развитием ожидаемых и достаточно легко купируемых нежелательных явлений. В частности, из числа проявлений негематологической токсичности наиболее часто встречались периферическая нейропатия (у 58% больных), астения (45%), запор и диарея (38%) и инфекционные осложнения (в основном герпетическая инфекция) (33%). Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что профиль безопасности бортезомиба при повторном назначении не отличается от такового при первичном назначении препарата.

Медиана длительности сохранения ответа на терапию в целом по группе составила 12 мес., медиана достижения ответа равнялась 108 дням, медианы общей выживаемости и выживаемости без событий при повторной терапии бортезомибом достигнуты не были. Таким образом, подвела итог докладчик, повторное назначение бортезомиба является безопасным и высокоэффективным методом лечения рецидивирующей и рефрактерной форм множественной миеломы; используемые протоколы лечения являются равноценными и позволяют успешно применять их в разных клинических ситуациях у пациентов разных возрастных групп.

но в Тульской области регистрируется 29–36 случаев заболевания множественной миеломой, таким образом, заболеваемость составляет 2,8–2,9 на 100 тыс. населения, что несколько выше, чем в среднем по России. Среди пациентов отмечается небольшое преобладание женщин, средний возраст больных на момент установления диагноза составляет $59,9 \pm 2,2$ года, по словам доктора Е.М. Володичевой, это достаточно молодой возраст развития заболевания.

Диагностика множественной миеломы в Тульской области практически полностью проводится на базе областной клинической больницы и включает ряд обязательных исследований, которые проводятся всем больным при постановке диагноза: анализ сывороточного протеина, аспирационная биопсия костного мозга и трепанобиопсия, диагностика поражения



Круглый стол по множественной миеломе

костей скелета, диагностика поражения почек, а также цитогенетические исследования и иммунофенотипирование (осуществляемые в ФГБУ «Гематологический научный центр»).

Велкейд® применяется в Тульской области для лечения больных множественной миеломой с февраля 2006 г.; с 2009 г. лечение данного заболевания бортезомибом осуществляется по алгоритму, единому с алгоритмом, применяемым в ФГБУ «Гематологический научный центр».

По словам доктора Е.М. Володичевой, первый вопрос, возникающий при постановке больному диагнозу «множественная миелома», – возможна ли трансплантация костного мозга. При ответе на него большое значение имеют такие факторы, как возраст пациента, наличие у него сопутствующих заболеваний, а также согласие пациента. Если трансплантация возможна, больному проводится индукционная терапия по протоколу VD или PAD, после чего осуществляется трансплантация. В противном случае больной получает химиотерапию в соответствии с имеющимися возможностями. По словам докладчика, в распоряжении врачей Тульской областной клинической больницы есть немало возможностей для лечения множественной миеломы, но специфика заболевания такова, что рецидивы все же неизбежны.

Представляя результаты по эффективности и токсичности терапии препаратом Велкейд® у больных множественной миеломой, ранее получавших бортезомиб, доктор Е.М. Володичева подчеркнула, что успехи в лечении множественной миеломы, достигнутые в течение последних лет, обусловлены созданием новых препаратов, таких как бортезомиб, леналидомид и талидомид.

Представленные докладчиком результаты охватывали итоги стандартных терапевтических программ, применяемых для лечения множественной миеломы. В течение 6 последних лет лечение бортезомибом получили 199 больных множественной миеломой (возраст 38–82 года, медиана 54,4 года), из них 102 пациента получали Велкейд® во 2–3-й линиях терапии, 97 – в 1-й. В лечении по протоколу VD принимали участие 109 пациентов, общий ответ достигнут у 85 больных, у 24 отмечена стабилизация опухолевого процесса, случаев прогрессирования заболевания не установлено. У 90 пациентов использовались трехпрепаратные протоколы: PAD (у 65 больных, частота общего ответа составила 86%) и VMP (у 25 больных, частота общего ответа составила 48%). Длительность ответа на терапию составляла от 6,4 мес. в случае достижения МО до 30 мес. в случае ЧО и 38,4 мес. в тех случаях, когда удавалось достичь полной ремиссии. Медиана длительности сохранения ответа после завершения лечения составила 12,4 мес. За описанный период наблюдения умерли 33 пациента, как пояснила доктор Е.М. Володичева, это те пациенты, у которых Велкейд® применялся в качестве терапии спасения.

Таблица 3. Характеристика больных, получавших повторную терапию Велкейдом

Характеристика	Значение
Средний возраст, лет	58,9 (45–82)
моложе 65 лет, чел.	35
старше 65 лет, чел.	39
Соотношение мужчины:женщины	1:2,2
IgG/IgM/IgA/IgD/Бенс-Джонса, %	68/7/16/3/6
Стадии по Durie/Salmon и ISS II/III, чел. (%)	55:19 (74:26)
Подстадии A/B по Durie/Salmon, чел. (%)	68:5 (91:2,8:8)
Предшествующее лечение по программе VD, чел.	57
Предшествующее лечение по программе PAD, чел.	6
Предшествующее лечение по программе VMP, чел.	11

По словам докладчика, на настоящий момент у 62 пациентов наблюдается стабилизация заболевания, то есть сохраняется полученный ответ. Из них 12 больных находятся в процессе индукционной терапии, 10 человек перенесли аутологичную трансплантацию стволовых клеток, 11 пациентов уже в течение 3 лет находятся без лечения в фазе плато, без увеличения уровня М-протеина. 29 пациентов в течение 2 лет получают поддерживающую терапию бортезомибом по схеме VD 1 раз в 3 мес.

Прогрессирование заболевания (диапазон времени до прогрессирования составляет от 6,4 до 38,4 мес.) наступило у 104 больных. Доктор Е.М. Володичева отметила, что прогрессирование заболевания наступило у 52,3% пациентов, ранее лечившихся по схеме VD. Из тех больных, кто получал программу PAD, прогрессирование наступило лишь у 9,2%, из лечившихся по программе VMP – у 44%.

Из общего числа больных, у которых было отмечено прогрессирование болезни, на повторную терапию Велкейдом в 2009–2012 гг. были взяты 74 пациента (23 мужчины, 51 женщина, средний возраст 58,9 лет). По словам докладчика, все эти больные – пациенты с поздним рецидивом (более 6–8 мес. со времени окончания предыдущей терапии), у всех из них установлен ответ на предшествующую терапию бортезомибом. Для больных с ранним рецидивом (30 пациентов) были выбраны другие методы лечения.

Характеристика больных представлена в таблице 3. Как отметила докладчик, все эти больные были достаточно молоды, в основном на 2-й стадии заболевания, и случаев тяжелой почечной недостаточности не наблюдалось.

Для получения повторной терапии Велкейдом пациенты были разделены на 3 группы. Первая группа (35 больных моложе 65 лет) получала бортезомиб в составе схемы PAD, вторая группа (19 пациентов старше 65 лет) получала лечение по схеме VD (условием включения в группу был ответ на данную



Таблица 4. Характеристика противоопухолевого ответа на повторную терапию Велкейдом

Схема лечения	Кол-во пациентов, чел.	Возраст, лет*	Предыдущее лечение		Повторная терапия		Общий ответ (ПО + ЧО + МО), чел.	Ответ (Blade), чел.				
			Кол-во курсов*	Продолжительность, мес.*	Кол-во курсов*	Продолжительность, мес.*		ПО	ЧО	МО	Стабилизация болезни	Прогрессирование
VD	19	66,6 (65–82)	6,7 (3–16)	51,9 (12–72)	7,2 (4–12)	6,2 (3–8)	14 (75%)	2 (10%)	9 (50%)	3 (15%)	2 (10%)	3 (15%)
PAD	35	51,8 (45–64)	6,2 (4–9)	12,5 (6–24)	5 (4–6)	5 (2–6)	28 (83%)	5 (14%)	12 (35%)	11 (32%)	5 (14%)	2 (5%)
VMP	20	61,1 (65–73)	6,5 (4–12)	36,2 (12–72)	8,4 (4–10)	6,4 (5–8)	16 (80%)	1 (5%)	5 (25%)	10 (50%)	1 (5%)	3 (15%)

* Среднее значение, в скобках представлен диапазон.

программу терапии ранее и наступление рецидива не менее чем через год после окончания лечения), остальные 20 пациентов старше 65 лет получали терапию по схеме VMP (третья группа).

Эффект терапии оценивали после 4 и 6 циклов с использованием критериев EBMT. Результаты представлены в таблице 4. Из полученных данных можно видеть, что все три программы повторного применения бортезомиба отличались примерно одинаковой эффективностью, демонстрируя высокую частоту общего ответа на терапию.

После достижения положительного ответа на терапию (в среднем после 4 курсов) пациентам проводили два курса консолидации. Те больные, у которых наблюдался хороший ответ на терапию, далее получали поддерживающее лечение по схеме VD в течение не менее 2 лет и до развития прогрессирования заболевания. Больные, у которых положительного ответа добиться не удалось, переводились на другое лечение. На данный момент от прогрессирования основного заболевания умерли 8 пациентов, живы и получают поддерживающую терапию по схеме VD 1 раз в 3 мес. 66 пациентов.

Что касается безопасности терапии, то, как отметила доктор Е.М. Володичева, в ходе лечения не было ни

одного случая отмены терапии в связи с токсичностью. Все нежелательные явления, наблюдавшиеся при лечении, относились к 1–2-й степени. Своевременная профилактика герпетической инфекции при взятии пациентов на лечение привела к тому, что случаев развития этого осложнения отмечено не было. Тромбоцитопения, нейтропения и анемия были редкими и не требовали применения каких-либо дополнительных лечебных мероприятий. Эти данные, подчеркнула докладчик, полностью соответствуют результатам, представленным другими докладчиками.

Таким образом, подвела итог доктор Е.М. Володичева, по результатам исследования повторного применения Велкейда при рецидиве множественной миеломы, медиана выживаемости без прогрессирования составила $11,3 \pm 3,8$ мес., трехлетняя общая выживаемость пациентов составила 89%. Данные проведенного исследования убедительно показывают, что повторная комбинированная терапия Велкейдом при прогрессировании множественной миеломы является эффективной и позволяет добиться общего ответа у 70–80% больных, при этом благодаря применению Велкейда летальность при множественной миеломе снизилась с 26,2% в 2000–2006 гг. до 2,51% в 2006–2011 гг.

Эффективность бортезомиба при лечении раннего и позднего рецидива множественной миеломы

Доклад К.Д. КАПЛАНОВА (ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер № 1», г. Волгоград) продолжил тему клинического опыта применения бортезомиба при рефрактерном/рецидивирующем течении множественной миеломы. Регистр Волгоградского областного клинического онкологического диспансера содержит 135 пациентов, в анализ включены 44 из них. Критериями выбора были срок наблюдения и, по возможности, 2 и более случаев прогрессирования заболевания.

Говоря о предшествующей 1-й линии терапии, полученной больными, докладчик отметил, что бортезомиб применялся в составе комбинированной терапии в рамках режимов VMP (у пациентов пожилого возраста), VMP и PAD (у пациентов, готовящихся к аутологичной трансплантации периферических стволовых кроветворных клеток), PAD (у пациентов с исходной почечной недостаточностью).

Представляя характеристики 44 пациентов (13 мужчин, 31 женщина), вошедших в исследование по повторному применению бортезомиба, доктор К.Д. Капланов подчеркнул, что медиана возраста больных составила 59 лет, на III стадии заболевания на момент включения в исследование были 27 больных, на II – 17 больных. Секрета бета-2-мик-



Круглый стол по множественной миеломе

уровня IgG установлена у 11 больных, 3,5–5,5 мг/л – у 14 пациентов, $> 5,5$ мг/л – у 14. Тип секреции G отмечен у 28 больных, А – у 8, ВJ – у 6, D – у 2. Что касается сроков наблюдения данных больных, то максимальный срок, по словам доктора К.Д. Капланова, составил 11 лет, минимальный – 1 год, медиана наблюдения составила 4 года. У 18 пациентов первое прогрессирование заболевания отмечено более чем через 12 мес. с момента постановки диагноза, у 24 – менее чем через 12 мес. У 6 больных из данной группы наблюдалось только одно прогрессирование (длительность заболевания 2–3 года), у 30 больных – 2 и более.

На рисунке 3 представлены результаты 1-й линии терапии пациентов, вошедших в анализ. Доктор К.Д. Капланов обратил внимание собравшихся на высокий процент случаев достижения полной и частичной ремиссии.

В большинстве случаев в 1-й линии терапии эти пациенты получали лечение по схемам VMP и PAD, на втором этапе лечения (после первого прогрессирования) или продолжали лечение по схеме VMP, или происходила смена терапии на PAD, при третьем прогрессировании использовались трехкомпонентные схемы лечения с применением иммуномодулирующих препаратов, не обладающих перекрестной резистентностью с бортезомибом.

В таблице 5 представлены данные об эффективности повторного лечения бортезомибом после второго и третьего прогрессирования.

Что касается времени до прогрессирования, то, по словам докладчика, с развитием заболевания оно ощутимо укорачивается: среднее время до первого прогрессирования составило 24 мес., до второго – 16 мес., до третьего – 11 мес.

Доктор К.Д. Капланов привел несколько наиболее типичных сценариев возможного лечения. Для пациентов пожилого возраста, получающих терапию по схеме VMP, примером может послужить лечение пациента в возрасте 71 год, стадия заболевания IIB, PIgGk . В 2008 г. пациент получил 7 курсов VMP, достигнут ОХЧО, фаза плато заболевания продолжалась более 2 лет. После прогрессирования в 2011 г. пациент получил 5 курсов VMP, достигнута частичная ремиссия. После прогрессирования в 2012 г. пациент получает терапию по схеме VMP с тенденцией

Медиана общей выживаемости пациентов, получавших Велкейд® после второго и третьего прогрессирования множественной миеломы, составила 7 лет, общая 5- и 10-летняя выживаемость – 60% и 27% соответственно.

к снижению градиента Gk без каких-либо побочных явлений.

Вторым примером, несколько более сложным, по словам докладчика, служит история лечения пациента в возрасте 50 лет (диффузно-очаговая форма множественной миеломы, стадия IIIA, PIg A_λ , BJ_λ), кандидат на трансплантацию костного мозга. С марта 2009 г. пациент получил 4 курса PAD в качестве подготовки к аутологичной трансплантации, после чего достигнуто отсутствие M-градиента, затем вводили циклофосфан в дозировке 4 мг/м² + гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), затем была произведена мобилизация и сбор кроветворных стволовых клеток. Однако в сентябре 2009 г. у больного обнаружена следовая секреция M-градиента, что вызвало необходимость отсрочки высокодозной химиотерапии, и у пациента появился PIg A_λ в количестве 6,6 г/л. Пациент получил 4 курса терапии по схеме PAD, градиент PIg A_λ стабилизировался на уровне 4 г/л, что соответствует частичной ремиссии.



Рис. 3. Эффективность первой линии терапии пациентов (n = 44)

Таблица 5. Эффективность терапии бортезомибом после второго и третьего прогрессирования множественной миеломы

Пациенты	Ответ на терапию, чел. (%)				
	Полная ремиссия	ОХЧО	Частичная ремиссия	Стабилизация болезни	Прогрессирование
После второго прогрессирования (n = 38)	5 (13)	4 (11)	15 (39)	9 (24)	5 (13)
После третьего прогрессирования (n = 30)	–	3 (10)	10 (33)	8 (27)	9 (30)

n – число пациентов.



Таблица 6. Результаты повторного лечения Велкейдом (схемы PAD и VMP) у пациентов с почечной недостаточностью

Пациенты	Ответ на терапию, чел. (%)				
	Полная ремиссия	ОХЧО	Частичная ремиссия	Стабилизация болезни	Прогрессирование
Группа 1 (n = 16)	3 (19)	7 (44)	3 (19)	2 (13)	1 (5)
Группа 2 (n = 8)	1 (12)	0	3 (38)	2 (25)	2 (25)

n – число пациентов.

Далее пациент получил мини-аллогенную трансплантацию костного мозга от своего брата в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, в настоящее время пациент достиг полной ремиссии – отсутствие М-градиента в течение последних 6 мес.

Обратившись к проблеме почечной недостаточности, доктор К.Д. Капланов сообщил, что на момент установления диагноза она наблюдалась у 16 из 44 пациентов, вошедших в анализ (подгруппа 1). При прогрессировании заболевания почечная недостаточность возникла у 8 больных (подгруппа 2). Результаты лечения Велкейдом пациентов с почечной недостаточностью представлены в таблице 6.

Докладчик привел клинические примеры успешного лечения Велкейдом таких пациентов. Первый пример – больной в возрасте 71 год, стадия заболевания IIIВ, VJ_х, почечная недостаточность 3-й степени. В 2011 г. пациент с диагнозом «хроническая почечная недостаточность 3-й степени» проходил лечение в центре трансплантации почки – гемодиализ 3 раза в неделю, попутно у него были выявлены множественная миелома и сердечная недостаточность.

Пациент получил 2 курса терапии по схеме PID как менее кардиотоксичной, в результате у него нормализовался диурез, сократился уровень креатинина с 438 до 430 мкмоль/л и количество процедур гемодиализа было сокращено до 1 в неделю.

В дальнейшем пациент получил 3 курса терапии по схеме VMP, уровень креатинина снизился до 180 мкмоль/л (пациент уже не нуждался в гемодиализе), VJ в моче и сыворотке крови отсутствовал. В феврале 2012 г. у больного отмечено прогрессирование множественной миеломы, сейчас, учитывая возраст пациента, он получает лечение по программе VRD.

Второй пример, показывающий, что не во всех подобных случаях требуется применение гемодиализа, –

пациентка в возрасте 61 год, диагноз «множественная миелома», стадия заболевания IIIВ, PIG G_к, VJ_к. Перед началом лечения уровень креатинина составлял 1323 мкмоль/л, наблюдалась олигурия, клиренс креатинина 25 мл/мин.

После получения 4 курсов терапии по схеме PID с редукцией дозы дексаметазона уровень креатинина снизился до 326 мкмоль/л, клиренс креатинина увеличился до 40 мл/мин.

В 2009 г. пациентка получила 5 курсов терапии по схеме VMP, достигнут ОХЧО – следы VJ в моче и снижение уровня плазматических клеток. Уровень креатинина составил 256 мкмоль/л. Ответ на терапию сохраняется у данной пациентки и в настоящее время. По словам докладчика, приведенные примеры показывают, что повторное применение Велкейда в составе комбинированной терапии эффективно и в группе пациентов с почечной недостаточностью.

Подводя итоги выступления, доктор К.Д. Капланов отметил, что медиана общей выживаемости пациентов, получавших Велкейд® после второго и третьего прогрессирования заболевания, составила 7 лет, общая 5- и 10-летняя выживаемость составила 60% и 27% соответственно. По мнению докладчика, это очень оптимистичные данные.

Таким образом, выбор терапии с повторным включением бортезомиба зависит от программы первой линии терапии, длительности эффекта от лечения на начальном этапе и от наличия осложнений. Наибольшая эффективность повторного назначения бортезомиба наблюдается в случае поздних (более 12 мес. от окончания предшествующего лечения) рецидивов множественной миеломы. Тактика последовательного применения программ с бортезомибом характеризуется улучшением показателей общей выживаемости пациентов.

Заключение

Успехи в лечении множественной миеломы, достигнутые в течение последних лет, обусловлены созданием новых препаратов, таких как бортезомиб. Подкожное введение препарата обладает такой же эффективностью, что и внутривенное, и существенным образом снижает вероятность развития осложнений у пациента: при одинаковой кумуля-

тивной дозе препарата в случае его подкожного введения полинейропатия у больных развивается реже. Меньшая токсичность бортезомиба при подкожном введении наблюдается и в отношении возникновения нейтропении, тромбоцитопении и других гематологических нежелательных явлений, связанных с лечением. Повторная комбинированная терапия Велкейдом при прогрессировании множественной миеломы является эффективным способом увеличения продолжительности и улучшения качества жизни больных. 🌟

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД:

ГАРМОНИЧНОЕ СОЧЕТАНИЕ И ГИБКОСТЬ ВЫБОРА СХЕМ ТЕРАПИИ ДЛЯ РАЗНЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

ВЕЛКЕЙД® обеспечивает гибкость терапии для Вас и Ваших пациентов: он эффективен на любой стадии множественной миеломы – впервые выявленной или рецидивирующей/ рефрактерной^{1,2-4}; он эффективен у пациентов с болезнью почек^{5,6}, пожилых⁷ и пациентов с хромосомными aberrациями¹




ВЕЛКЕЙД®
(бортезомиб)
ВПЕРЕД К ЖИЗНИ

ID: VEL/MMa/ADS/Jun2011/ Rus179

Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению РУ № ЛС-000654 от 06.08.2010

По всем вопросам, связанным с применением препарата, обращаться по адресу:

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2, тел. 8 (495) 755-83-57, факс 8 (495) 755-83-58;

Бесплатный номер для России 8-800-700-88-10 www.janssencilag.ru

1. San Miguel et al. *New Engl J Med* 2008;359:906-917.
2. Mateos et al. *J Clin Oncol.* 2010 Apr 5. [Epub ahead of print].
3. Richardson et al. *New Engl J Med* 2005;352(24):2487-2498.

4. Richardson PG et al. *Blood* 2007;110:3557-60.
5. San Miguel et al. *Leukemia* 2008;22:842-849.
6. Jagannath et al. *Cancer* 2005;103:1195-1200.
7. Kröpff et al. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:S12 (Abstract 084).



Ингибиторы тирозинкиназы: ведущая роль в лечении хронического миелолейкоза

Ярким примером интенсивного прогресса в лечении онкогематологических заболеваний современными фармацевтическими препаратами являются последние достижения в терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ). Результатам лечения ХМЛ ингибиторами тирозинкиназы BCR-ABL (ИТК), предикторам раннего ответа на терапию, причинам неудачи терапии иматинибом и возможностям применения ИТК второго поколения, а также вопросам улучшения качества жизни больных ХМЛ был посвящен сателлитный симпозиум «Практические аспекты терапии хронического миелолейкоза в РФ», организованный компанией «Бристол-Майерс Сквибб» в рамках Конгресса гематологов России.



Профессор
А.Г. Туркина

Современное состояние оказания медицинской помощи пациентам с хроническим миелолейкозом в России

Доклад заведующей научно-консультативным отделением химиотерапии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, д.м.н., профессора А.Г. ТУРКИНОЙ был посвящен успехам в лечении хронического миелолейкоза в РФ. ИТК первого поколения иматиниб (Гливек®) – первый таргетный препарат для лечения ХМЛ, вошедший в клиническую практику в России. На сегодняшний день терапия ИТК 1-го поколения доступна практически всем больным ХМЛ: иматиниб получают 79% больных ХМЛ. Существуют ИТК второго поколения (дазатиниб и nilотиниб), синтезированные с учетом знаний о молекулярной и пространственной структуре патологического белка BCR-ABL, поэтому более четко встраивающиеся в его АТФ-азный карман и, соответственно, позволяющие быстрее снижать массу лейкозных клеток. Эти препараты пока применяются в России не столь широко, как Гливек® (их получают только 7,6% больных), и обеспечение доступности этих препаратов для больных представляет собой важную задачу отечественного здравоохранения.



Симпозиум компании «Бристол-Майерс Сквибб»

Прогнозирование ответа на лечение и стратегия применения ИТК 2-го поколения во второй линии терапии хронического миелолейкоза

Предикторам раннего ответа на терапию ИТК, причинам неудачи терапии иматинибом, применению ИТК 2-го поколения во второй линии терапии хронического миелолейкоза, побочным эффектам, а также исследовательским подходам к лечению ХМЛ был посвящен доклад одного из ведущих специалистов в области хронического миелолейкоза, профессора медицинского факультета Гейдельбергского университета Р. ХЕЛЬМАННА.

Предикторы раннего ответа на лечение позволяют оценить эффективность проводимой терапии на максимально раннем этапе. Установлено, что достижение полного цитогенетического ответа (ПЦО) в 6 месяцев и большого молекулярного ответа (БМО) в 12 месяцев терапии служит прогностическим признаком успеха лечения. В соответствии с этими данными в настоящее время пересматриваются рекомендации Европейской сети по изучению лейкозов (European LeukemiaNet, ELN).

Опыт применения ИТК 2-го поколения в качестве второй линии терапии ХМЛ составляет уже более 6 лет. В случае раннего назначения ИТК 2-го поколения (дазатиниба или нилотиниба) во второй линии терапии ХМЛ у больных с непереносимостью или резистентностью к иматинибу значительно повышаются показатели отдаленной выживаемости пациентов. Существует достаточное число мутаций BCR-ABL, вызывающих резистентность к терапии иматинибом. Применение ИТК 2-го поколения, дазатиниба и нилотиниба, эффективно практически во всех случаях наличия таких мутаций, кроме T315I.

Отвечая на часто задаваемый вопрос о выборе между дазатинибом и нилотинибом при назначении терапии второй линии, профессор Р. Хельманн отметил, что в случае обнаружения мутаций Y253H, E255K/V и F359C/V не следует назначать нилотиниб и, напротив, при мутациях Q252H, V299L и F317L не следует применять дазатиниб. Учитывая профили безопасности препаратов, в случае панкреатита или тяжелой формы сахарного диабета не следует применять нилотиниб, а у пациентов с хроническими заболеваниями легких или задержкой жидкости в организме следует избегать использования дазатиниба.

Что касается вопроса приверженности пациентов терапии, существует ряд исследований, которые продемонстрировали, что приверженность является одним из ключевых факторов, определяющих исход



Профессор
Р. Хельманн

Используя маркеры раннего ответа, можно прогнозировать риск прогрессирования ХМЛ. В случае отсутствия раннего ответа на первую линию терапии своевременный переход на 2-ю линию терапии ИТК 2-го поколения может существенным образом улучшить результаты лечения.

терапии. Показано, что снижение приверженности к лечению ниже 90–85% в несколько раз уменьшает вероятность достижения пациентами БМО.

Исследования по применению дазатиниба во второй линии терапии ХМЛ в хронической фазе, как отметил профессор Р. Хельманн, свидетельствуют об успехе данной терапии. Результаты 6-летнего наблюдения в рамках самого крупного рандомизированного исследования III фазы по оптимизации дозы дазатиниба во второй линии терапии ХМЛ в хронической фазе¹ показали, что при равной эффективности наиболее безопасным

¹ Shah N.P., Kantarjian H.M., Kim D.-W. et al. Six-year (yr) follow-up of patients (pts) with imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) receiving dasatinib // J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2012. Vol. 30. № 15. Suppl. Abstract 6506.



является режим приема дазатиниба в дозе 100 мг 1 раз в день. Уровень достижения БМО у больных при лечении дазатинибом достигает 42% после 6 лет терапии¹. Трансформация заболевания в фазу бластного криза является очень редким событием, его частота не превышает 1% в год. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования пациентов, принимающих дазатиниб в дозе 100 мг 1 раз в день, через 6 лет наблюдения составляют 71% и 49% соответственно. По мнению докладчика, это очень впечатляющие показатели.

Данные исследований по применению нилотиниба во второй линии терапии ХМЛ в хронической фазе, как и в случае применения дазатиниба, демонстрируют положительные результаты терапии. Однако, по словам профессора Р. Хельманна, необходимо дифференцировать клинические результаты: если причиной перехода на лечение нилотинибом была непереносимость иматиниба пациентом,

то вероятность достижения ответов на терапию значительно выше, чем в тех случаях, когда причиной перехода послужила резистентность. Общая выживаемость пациентов, получавших нилотиниб во 2-й линии терапии ХМЛ в хронической фазе, составляет 87% после 2 лет терапии².

Подводя итоги выступления, профессор Р. Хельманн еще раз отметил, что используя маркеры раннего ответа, можно прогнозировать риск прогрессирования заболевания. В случае отсутствия раннего ответа на первую линию терапии своевременный переход на вторую линию терапии ИТК 2-го поколения может существенно образом улучшить результаты лечения. Выбор терапии зависит от эффективности предшествующего лечения, мутационного статуса и наличия у пациента сопутствующих заболеваний. Применение дазатиниба и нилотиниба во второй линии терапии ХМЛ в хронической фазе значительно повышает выживаемость пациентов.



Профессор
Т.И. Поспелова

Современные подходы и перспективы терапии пациентов с впервые выявленным ХМЛ в хронической фазе

Заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей Новосибирского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор Т.И. ПОСПЕЛОВА отметила, что в настоящее время в России зарегистрированы два ИТК 2-го поколения – дазатиниб и нилотиниб. Нилотиниб действует на 4 мишени, профиль селективности дазатиниба шире и включает 15 мишеней.

Результаты исследований DASISION³ и ENESTnd⁴ показывают, что ИТК 2-го поколения дазатиниб и нилотиниб в качестве первой линии терапии ХМЛ превосходят иматиниб по эффективности и безопасности – у пациентов достигаются более глубокие и быстрые ответы, значительно реже наблюдается трансформация заболевания в фазу акселерации и бластного криза. При этом как дазатиниб, так и нилотиниб продемонстрировали благоприятные профили безопасности в первой линии терапии ХМЛ в хронической фазе (ХФ). Таким образом, по результатам проведенных исследований дазатиниб и нилотиниб были одобрены для применения в первой линии терапии больных ХМЛ в ХФ.

Дазатиниб и нилотиниб в качестве первой линии терапии ХМЛ превосходят иматиниб по эффективности и безопасности.

² Kantarjian H.M., Giles F.J., Bhalla K.N. et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results // Blood. 2011. Vol. 117. № 4. P. 1141–1145.

³ Hochhaus A., Shah N.P., Cortes J.E. et al. Dasatinib versus imatinib (IM) in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): DASISION 3-year follow-up // J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2012. Vol. 30. № 15. Suppl. Abstract 6504.

⁴ Saglio G., Kim D.W., Issaragrisil S. et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. № 24. P. 2251–2259.



Симпозиум компании «Бристол-Майерс Сквибб»

Клональные хромосомные аномалии в Ph+/Ph- клетках при хроническом миелолейкозе

Руководитель группы медицинских регистров информационно-аналитической службы ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ д.м.н. О.Ю. ВИНОГРАДОВА представила данные, подтверждающие влияние хромосомных аномалий (ХА) в Ph-позитивных и негативных клетках на течение ХМЛ, результаты лечения ингибиторами тирозинкиназы и на необходимость проведения дальнейших исследований в этой области. Этот вопрос тем более актуален в свете обсуждения возможности прерывания терапии у больных с достигнутым БМО, а также у пациентов с резистентностью к терапии ИТК. По мнению О.Ю. Виноградовой, степень негативного влияния дополнительных хромосомных аномалий в клетках костного мозга на течение ХМЛ и эффективность проводимой терапии зависит от вида наблюдаемой аномалии и требует дополнительного изучения. Завершая выступление, доктор О.Ю. Виноградова еще раз подчеркнула важность цитогенетического мониторинга при лечении ХМЛ даже у пациентов



Д.м.н.
О.Ю. Виноградова

с полным молекулярным ответом и необходимость дальнейших исследований влияния ХА в Ph+ и Ph- клетках на течение ХМЛ и призвала гематологов присоединиться к новому исследованию «Хромосомная нестабильность в Ph+ и Ph- клонах при ХМЛ».

Показатели качества жизни и профиль симптомов у пациентов с ХМЛ на фоне терапии ИТК в качестве второй линии

Доклад председателя Совета Межнационального центра исследования качества жизни (МЦИКЖ, Санкт-Петербург), д.б.н., профессора кафедры гематологии и клеточной терапии им. А.А. Максимова Т.И. ИОНОВОЙ был посвящен исследованию качества жизни больных ХМЛ, получающих лечение ИТК 2-го поколения. Профессор Т.И. Ионова отметила, что при успешной терапии дазатинибом происходит улучшение или стабилизация показателей качества жизни пациентов с ХМЛ, выраженность актуальных симптомов у пациентов уменьшается. Особенно важным, подчеркнула докладчик, является то, что уменьшается количество больных с критическим и значительным ухудшением качества жизни.



Профессор
Т.И. Ионова

затиниб и nilотиниб. В настоящее время уточняются рекомендации ELN по срокам достижения ПЦО и БМО у пациентов. Применение дазатиниба и nilотиниба во второй линии терапии ХМЛ у больных с непереносимостью иматиниба или резистентностью к терапии повышает выживаемость таких пациентов, а также значительно улучшает качество их жизни. Применение ИТК 2-го поколения дазатиниба и nilотиниба в качестве первой линии терапии ХМЛ более эффективно и безопасно для больных по сравнению с применением иматиниба. 🌟

Заключение

Благодаря появлению ингибиторов тирозинкиназы в лечении ХМЛ за последние годы достигнут существенный прогресс. Иматиниб является стандартом первой линии терапии ХМЛ, однако отсроченный ответ на лечение ассоциируется с увеличением риска прогрессирования заболевания. Раннее прогнозирование ответа на лечение дает возможность своевременного перехода на ИТК 2-го поколения да-



Литература

А.М. ГАРИН, Р.Ю. НАСЫРОВА

Таргетная терапия немелкоклеточного рака легкого

1. *Jemal A., Bray F., Center M.M. et al.* Global cancer statistics // *CA Cancer J. Clin.* 2011. Vol. 61. № 2. P. 69–90.
2. *Гарин А.М., Базин И.С.* Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей. Изд. 2-е. М.: МАКС Пресс, 2010.
3. *Ferlay J., Parkin D.M., Steliarova-Foucher E.* Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008 // *Eur. J. Cancer.* 2010. Vol. 46. № 4. P. 765–781.
4. *American Cancer Society.* Cancer Facts & Figures. 2008.
5. *American Cancer Society.* Major progress in long term cancer patients. 2011.
6. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ / Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксея // *Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2011. Прил. 1.
7. *Kelly K., Gutierrez M.E., Giaccone G.* Non-small cell lung cancer // *Bethesda Hand book of Clinical Oncology / Ed. by Abraham et al. Wolter Kluwer,* 2010.
8. *Pallis A.G.* A review of treatment in NSCLC // *Eur. Oncol. Heamat.* 2011. Vol. 7. № 3. P. 174–178.
9. *Scagliotti G.V., Parikh P., von Pawel J. et al.* Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 21. P. 3543–3551.
10. *Stewart D.J.* Targeted therapy in NSCLC // *Targeted cancer therapy / Ed. by R. Kurzrock, M. Markman. Totowa, NJ: Humana Press,* 2008. P. 125–155.
11. *Hirsch F.R., Varella-Garcia M., Bunn P.A. Jr. et al.* Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. № 31. P. 5034–5042.
12. *Tsao M.S., Sakurada A., Cutz J.C. et al.* Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. № 2. P. 133–144.
13. *Herbst R.S., Giaccone G., Schiller J.H. et al.* Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial – INTACT 2 // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. № 5. P. 785–794.
14. *Cufer T., Vrdoljak E., Gaafar R. et al.* Phase II, open-label, randomized study (SIGN) of single-agent gefitinib (IRESSA) or docetaxel as second-line therapy in patients with advanced (stage IIIb or IV) non-small-cell lung cancer // *Anticancer Drugs.* 2006. Vol. 17. № 4. P. 401–409.
15. *Giaccone G., Gallegos Ruiz M., Le Chevalier T. et al.* Erlotinib for front-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a phase II study // *Clin. Cancer Res.* 2006. Vol. 12. № 20. Pt. 1. P. 6049–6055.
16. *Sequist L.V., Martins R.G., Spigel D. et al.* iTARGET: A phase II trial to assess the response to gefitinib in epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) tumors // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* 2007. Vol. 25. № 15S. Suppl. Abstract 7504.
17. *Lee D.H., Han J.Y., Lee H.G. et al.* Gefitinib as a first-line therapy of advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung in never-smokers // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 11. № 8. P. 3032–3037.
18. *Kim D., Lee S., Lee J. et al.* A multicenter phase II study to evaluate efficacy and safety of gefitinib as the first-line treatment for Korean patients with advanced pulmonary adenocarcinoma harboring EGFR mutations // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* 2009. Vol. 27. № 15S. Suppl. Abstract 8066.
19. *Tsao M.S., Sakurada A., Cutz J.C. et al.* Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. № 2. P. 133–144.
20. *Massuti B., Moran T., Porta R. et al.* Multicenter prospective trial of customized erlotinib for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: Final results of the Spanish Lung Cancer Group (SLCG) trial // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* 2009. Vol. 27. № 15S. Suppl. Abstract 8023.
21. *Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K. et al.* Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. № 25. P. 2380–2388.
22. *Mitsudomi T., Morita S., Yatabe Y. et al.* Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2010. Vol. 11. № 2. P. 121–128.
23. *Zhou C., Wu J.C., Chen G. et al.* Efficacy results from the randomized phase III OPTIMAL (STONG082) study comparing first-line erlotinib versus carboplatin plus gemcitabine, in Chinese advanced NSCLC patients with EGFR activating mutations // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21. Suppl. 8. Abstract 13.
24. *Coudert B., Ciuleanu T., Park K. et al.* Survival benefit with erlotinib maintenance therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) according to response to first-line chemotherapy // *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23. № 2. P. 388–394.
25. *Pirker R., Pereira J.R., Szczesna A. et al.* Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX) an open-label randomised phase III trial // *Lancet.* 2009. Vol. 373. № 9674. P. 1525–1531.
26. *Lynch T.J., Patel T., Dreisbach L. et al.* Cetuximab and first-line taxane/carboplatin chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: results of the randomized multicenter phase III trial BMS099 // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 6. P. 911–917.
27. *Peréz-Soler R., Saltz L.* Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents: is there a silver lining? // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 22. P. 5235–5246.
28. *Sandler A., Gray R., Perry M.C. et al.* Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. № 24. P. 2542–2550.
29. *Shaw A.T., Yeap B.Y., Solomon B.J. et al.* Impact of crizotinib on survival in patients with advanced, ALK-positive NSCLC compared with historical control // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* Vol. 29. № 15. Suppl. Abstract 7507.
30. *Crinò L., Kim D., Riely G.J. et al.* Initial phase II results with crizotinib in advanced ALK – positive NSCLC PROFILE 1005 // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* 2011. Vol. 29. № 15. Suppl. Abstract 7514.
31. *Shaw A.T., Yeap B.Y., Mino-Kenudson M. et al.* Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 26. P. 4247–4253.



М.П. НИКУЛИН

Стромальная опухоль желудочно-кишечного тракта

1. *Blay J.Y.* A decade of tyrosine kinase inhibitor therapy: Historical and current perspectives on targeted therapy for GIST // *Cancer Treat. Rev.* 2011. Vol. 37. № 5. P. 373–384.
2. *Corless C.L., Barnett C.M., Heinrich M.C.* Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology // *Nat. Rev. Cancer.* 2011. Vol. 11. № 12. P. 865–878.
3. *Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y. et al.* Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors // *Science.* 1998. Vol. 279. № 5350. P. 577–580.
4. *Andersson J., Bümming P., Meis-Kindblom J.M. et al.* Gastrointestinal stromal tumors with KIT exon 11 deletions are associated with poor prognosis // *Gastroenterology.* 2006. Vol. 130. № 6. P. 1573–1581.
5. *Liu X.H., Bai C.G., Xie Q. et al.* Prognostic value of KIT mutation in gastrointestinal stromal tumors // *World J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 11. № 25. P. 3948–3952.
6. *Antonescu C.R., Viale A., Sarran L. et al.* Gene expression in gastrointestinal stromal tumors is distinguished by KIT genotype and anatomic site // *Clin. Cancer Res.* 2004. Vol. 10. № 10. P. 3282–3290.
7. *Bauer S., Duensing A., Demetri G.D., Fletcher J.A.* KIT oncogenic signaling mechanisms in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor: PI3-kinase/AKT is a crucial survival pathway // *Oncogene.* 2007. Vol. 26. № 54. P. 7560–7568.
8. *Kang H.J., Nam S.W., Kim H. et al.* Correlation of KIT and platelet-derived growth factor receptor alpha mutations with gene activation and expression profiles in gastrointestinal stromal tumors // *Oncogene.* 2005. Vol. 24. № 6. P. 1066–1074.
9. *Duensing A., Joseph N.E., Medeiros F. et al.* Protein kinase C theta (PKCtheta) expression and constitutive activation in gastrointestinal stromal tumors (GISTs) // *Cancer Res.* 2004. Vol. 64. № 15. P. 5127–5131.
10. *West R.B., Corless C.L., Chen X. et al.* The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status // *Am. J. Pathol.* 2004. Vol. 165. № 1. P. 107–113.
11. *Hostein I., Faur N., Primois C. et al.* BRAF mutation status in gastrointestinal stromal tumors // *Am. J. Clin. Pathol.* 2010. Vol. 133. № 1. P. 141–148.
12. *Janeway K.A., Kim S.Y., Lodish M. et al.* Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRA mutations // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2011. Vol. 108. № 1. P. 314–318.
13. *Goettsch W.G., Bos S.D., Breekveldt-Postma N. et al.* Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nationwide study // *Eur. J. Cancer.* 2005. Vol. 41. № 18. P. 2868–2872.
14. *Steigen S.E., Bjerkehaugen B., Haugland H.K. et al.* Diagnostic and prognostic markers for gastrointestinal stromal tumors in Norway // *Mod. Pathol.* 2008. Vol. 21. № 1. P. 46–53.
15. *Nilsson B., Bümming P., Meis-Kindblom J.M. et al.* Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era – a population-based study in western Sweden // *Cancer.* 2005. Vol. 103. № 4. P. 821–829.
16. *Kawanowa K., Sakuma Y., Sakurai S. et al.* High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach // *Hum. Pathol.* 2006. Vol. 37. № 12. P. 1527–1535.
17. *Perez E.A., Livingstone A.S., Franceschi D. et al.* Current incidence and outcomes of gastrointestinal mesenchymal tumors including gastrointestinal stromal tumors // *J. Am. Coll. Surg.* 2006. Vol. 202. № 4. P. 623–629.
18. *Joensuu H., Roberts P.J., Sarlomo-Rikala M. et al.* Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. № 14. P. 1052–1056.
19. *Tuveson D.A., Willis N.A., Jacks T. et al.* STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: biological and clinical implications // *Oncogene.* 2001. Vol. 20. № 36. P. 5054–5058.
20. *Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST).* Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 7. P. 1247–1253.
21. *Demetri G.D., von Mehren M., Blanke C.D. et al.* Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347. № 7. P. 472–480.
22. *Blanke C.D., Demetri G.D., von Mehren M. et al.* Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 4. P. 620–625.
23. *Casali P.G., Verweij J., Kotasek D. et al.* Imatinib mesylate in advanced Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): Survival analysis of the Intergroup EORTC/ISG/AGITG randomized trial in 946 patients // *Eur. J. Cancer.* 2005. Vol. 3. № 201. Suppl. Abstract 711.
24. *Blanke C.D., Rankin C., Demetri G.D. et al.* Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033 // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 4. P. 626–632.
25. *Blay J.Y., Le Cesne A., Ray-Coquard I. et al.* Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 9. P. 1107–1113.
26. *Le Cesne A., Ray-Coquard I., Bui B.N. et al.* Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2010. Vol. 11. № 10. P. 942–949.
27. *Ray-Coquard I.L., Bin Bui N., Adenis A. et al.* Risk of relapse with imatinib (IM) discontinuation at 5 years in advanced GIST patients: Results of the prospective BFR14 randomized phase III study comparing interruption versus continuation of IM at 5 years of treatment: A French Sarcoma Group Study // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* 2010. Vol. 28. № 15. Suppl. Abstract 10032.
28. *Joensuu H., Eriksson M., Hatrman J. et al.* Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib (IM) as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: Final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO) // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* 2011. Vol. 29. № 18. Suppl. Abstract LBA1.
29. *Joensuu H., Eriksson M., Sundby Hall K. et al.* One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial // *JAMA.* 2012. Vol. 307. № 12. P. 1265–1272.



Литература

30. *Andtbacka R.H., Ng C.S., Scaife C.L. et al.* Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib // *Ann. Surg. Oncol.* 2007. Vol. 14. № 1. P. 14–24.
31. *Hohenberger P., Oladeji O., Licht T. et al.* Neoadjuvant imatinib and organ preservation in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2009. Vol. 27. № 15S. Abstract 10550.
32. *Dematteo R.P., Ballman K.V., Antonescu C.R. et al.* Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. 2009. Vol. 373. № 9669. P. 1097–1104.
33. *Corless C.L., Ballman K.V., Antonescu C. et al.* Relation for tumor pathologic and molecular features to outcome after surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). Results of the intergroup phase III trial ACOSOG Z9001 // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2010. Vol. 28. № 15. Suppl. Abstract 10006.
34. *Heinrich M.C., Corless C.L., Demetri G.D. et al.* Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 23. P. 4342–4349.
35. *Janeway K.A., Albritton K.H., van den Abbeele A.D. et al.* Sunitinib treatment in pediatric patients with advanced GIST following failure of imatinib // *Pediatr. Blood Cancer*. 2009. Vol. 52. № 7. P. 767–771.
36. *Liegl B., Kepten I., Le C. et al.* Heterogeneity of kinase inhibitor resistance mechanisms in GIST // *J. Pathol.* 2008. Vol. 216. № 1. P. 64–74.
37. *Sakurama K., Noma K., Takaoka M. et al.* Inhibition of focal adhesion kinase as a potential therapeutic strategy for imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor // *Mol. Cancer Ther.* 2009. Vol. 8. № 1. P. 127–134.
38. *Heinrich M.C., Maki R.G., Corless C.L. et al.* Sunitinib (SU) response in imatinib-resistance (IM-R) GIST correlates with KIT and PDGFRA mutation status // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2006. Vol. 24. № 18S. Suppl. Abstract. 9502.
39. *Heinrich M.C., Maki R.G., Corless C.L. et al.* Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 33. P. 5352–5359.
40. *Goodman V.L., Rock E.P., Dagher R. et al.* Approval summary: sunitinib for the treatment of imatinib refractory or intolerant gastrointestinal stromal tumors and advanced renal cell carcinoma // *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13. № 5. P. 1367–1373.
41. *Rutkowski P., Bylina E., Klimczak A. et al.* The outcome and predictive factors of sunitinib therapy in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after imatinib failure – one institution study // *BMC Cancer*. 2012. Vol. 12. P. 107.
42. *Prenen H., Guetens G., de Boeck G. et al.* Cellular uptake of the tyrosine kinase inhibitors imatinib and AMN107 in gastrointestinal stromal tumor cell lines // *Pharmacology*. 2006. Vol. 77. № 1. P. 11–16.
43. *Reichardt P., Blay J., Gelderblom H. et al.* Phase III trial of nilotinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST): First results from ENEST g3 // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2010. Vol. 28. № 15. Suppl. Abstract 10017.
44. *Casali P.G., Joensuu H., Martin Broto J. et al.* Preliminary data of nilotinib in the first-line treatment of patients with metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumors (GIST) // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2010. Vol. 28. № 15. Suppl. Abstract TPS332.

И.С. БАЗИН, Р.Ю. НАСЫРОВА

Применение таргетной терапии в лечении больных гепатоцеллюлярным раком

1. *Garcia M. et al.* American Cancer Society, 2007. www.cancer.org.
2. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>.
3. *Гарин А.М., Базин И.С.* Первичный рак печени // Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей. М.: КМК, 2006. С. 197–220.
4. *Villanueva A., Newell P., Chiang D.Y. et al.* Genomics and signaling pathways in hepatocellular carcinoma // *Semin. Liver Dis.* 2007. Vol. 27. № 1. P. 55–76.
5. *Lemmer E.R., Friedman S.L., Llovet J.M.* Molecular diagnosis of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma: the potential of gene expression profiling // *Semin. Liver Dis.* 2006. Vol. 26. № 4. P. 373–384.
6. *Ye Q.H., Qin L.X., Forgues M. et al.* Predicting hepatitis B virus-positive metastatic hepatocellular carcinomas using gene expression profiling and supervised machine learning // *Nat. Med.* 2003. Vol. 9. № 4. P. 416–423.
7. *Iizuka N., Oka M., Yamada-Okabe H. et al.* Oligonucleotide microarray for prediction of early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection // *Lancet*. 2003. Vol. 361. № 9361. P. 923–929.
8. *European Association For The Study Of The Liver: European Organisation For Research And Treatment Of Cancer.* EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma // *J. Hepatol.* 2012. Vol. 56. № 4. P. 908–943.
9. *Villanueva A., Hoshida Y., Battiston C. et al.* Combining clinical, pathology, and gene expression data to predict recurrence of hepatocellular carcinoma // *Gastroenterology*. 2011. Vol. 140. № 5. P. 1501–1512.e2.
10. *Taieb J., Barbare J.C., Rougier P.* Medical treatments for hepatocellular carcinoma (HCC): what's next? // *Ann. Oncol.* 2006. Vol. 17. Suppl. 10. P. x308–x314.
11. *Gish R.G., Porta C., Lazar L. et al.* Phase III randomized controlled trial comparing the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nolatrexed or doxorubicin // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 21. P. 3069–3075.
12. *Yeo W., Mok T.S., Zee B. et al.* A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma // *J. Natl. Cancer Inst.* 2005. Vol. 97. № 20. P. 1532–1538.
13. *Qin S., Bai Y., Ye S. et al.* Phase III study of oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX4) versus doxorubicin as palliative systemic chemotherapy in advanced HCC in Asian patients // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2010. Vol. 28. № 15. Abstract 4008.
14. *Llovet J.M., Bruix J.* Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma // *Hepatology*. 2008. Vol. 48. № 4. P. 1312–1327.



Литература

15. Sridhara R., Johnson J.R., Justice R. et al. Review of oncology and hematology drug product approvals at the US Food and Drug Administration between July 2005 and December 2007 // *J. Natl Cancer Inst.* 2010. Vol. 102. № 4. P. 230–243.
16. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 4. P. 378–390.
17. Farazi P.A., DePinho R.A. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment // *Nat. Rev. Cancer.* 2006. Vol. 6. № 9. P. 674–687.
18. Roberts L.R., Gores G.J. Hepatocellular carcinoma: molecular pathways and new therapeutic targets // *Semin. Liver Dis.* 2005. Vol. 25. № 2. P. 212–225.
19. Chiang D.Y., Villanueva A., Hoshida Y. et al. Focal gains of VEGFA and molecular classification of hepatocellular carcinoma // *Cancer Res.* 2008. Vol. 68. № 16. P. 6779–6788.
20. Semela D., Dufour J.F. Angiogenesis and hepatocellular carcinoma // *J. Hepatol.* 2004. Vol. 41. № 5. P. 864–880.
21. Ito Y., Takeda T., Sakon M. et al. Expression and clinical significance of erb-B receptor family in hepatocellular carcinoma // *Br. J. Cancer.* 2001. Vol. 84. № 10. P. 1377–1383.
22. Calvisi D.F., Ladu S., Gorden A. et al. Ubiquitous activation of Ras and Jak/Stat pathways in human HCC // *Gastroenterology.* 2006. Vol. 130. № 4. P. 1117–1128.
23. Robinson D.R., Wu Y.M., Lin S.F. The protein tyrosine kinase family of the human genome // *Oncogene.* 2000. Vol. 19. № 49. P. 5548–5557.
24. Wilhelm S.M., Adnane L., Newell P. et al. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling // *Mol. Cancer Ther.* 2008. Vol. 7. № 10. P. 3129–3140.
25. Villanueva A., Chiang D.Y., Newell P. et al. Pivotal role of mTOR signaling in hepatocellular carcinoma // *Gastroenterology.* 2008. Vol. 135. № 6. P. 1972–1983, 1983.e1–11.
26. Sahin F., Kannangai R., Adegbola O. et al. mTOR and P70 S6 kinase expression in primary liver neoplasms // *Clin. Cancer Res.* 2004. Vol. 10. № 24. P. 8421–8425.
27. Takami T., Kaposi-Novak P., Uchida K. et al. Loss of hepatocyte growth factor/c-Met signaling pathway accelerates early stages of N-nitrosodiethylamine induced hepatocarcinogenesis // *Cancer Res.* 2007. Vol. 67. № 20. P. 9844–9851.
28. Breuhahn K., Longerich T., Schirmacher P. Dysregulation of growth factor signaling in human hepatocellular carcinoma // *Oncogene.* 2006. Vol. 25. № 27. P. 3787–3800.
29. Tovar V., Alsinet C., Villanueva A. et al. IGF activation in a molecular subclass of hepatocellular carcinoma and pre-clinical efficacy of IGF-1R blockage // *J. Hepatol.* 2010. Vol. 52. № 4. P. 550–559.
30. De la Coste A., Romagnolo B., Billuart P. et al. Somatic mutations of the beta-catenin gene are frequent in mouse and human hepatocellular carcinomas // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1998. Vol. 95. № 15. P. 8847–8851.
31. Zucman-Rossi J., Benhamouche S., Godard C. et al. Differential effects of inactivated Axin1 and activated beta-catenin mutations in human hepatocellular carcinomas // *Oncogene.* 2007. Vol. 26. № 5. P. 774–780.
32. Colnot S., Decaens T., Niwa-Kawakita M. et al. Liver-targeted disruption of Apc in mice activates beta-catenin signaling and leads to hepatocellular carcinomas // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2004. Vol. 101. № 49. P. 17216–17221.
33. Toffanin S., Hoshida Y., Lachenmayer A. et al. MicroRNA-based classification of hepatocellular carcinoma and oncogenic role of miR-517a // *Gastroenterology.* 2011. Vol. 140. № 5. P. 1618–1628.e16.
34. Ji J., Shi J., Budhu A. et al. MicroRNA expression, survival, and response to interferon in liver cancer // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. № 15. P. 1437–1447.
35. Villanueva A., Llovet J.M. Targeted therapies for hepatocellular carcinoma // *Gastroenterology.* 2011. Vol. 140. № 5. P. 1410–1426.
36. Wilhelm S., Carter C., Lynch M. et al. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer // *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2006. Vol. 5. № 10. P. 835–844.
37. Abou-Alfa G.K., Schwartz L., Ricci S. et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. № 26. P. 4293–4300.
38. Llovet J., Ricci S., Mazzaferro V. et al. Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* 2007. Vol. 25. № 18S. Suppl. Abstract LBA1.
39. Abou-Alfa G.K. et al. *Eur. J. Cancer Suppl.* 2007. Vol. 5. № 4. P. 259. Updated from abstract 128. Poster and oral presentation at ASCO GI, 2008.
40. Amato R.J., Harris P., Dalton M. et al. A phase II trial of intrapatient dose-escalated sorafenib in patients (pts) with metastatic renal cell cancer (MRCC) // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* 2007. Vol. 25. № 18S. Suppl. Abstract 5026.
41. Kim J.E., Ryoo B.Y., Ryu M.H. et al. Sorafenib for hepatocellular carcinoma according to Child-Pugh class of liver function // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2011. Vol. 68. № 5. P. 1285–1290.
42. Hollebecque A., Cattani S., Romano O. et al. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 34. № 10. P. 1193–1201.
43. Dufour J.F., Hoppe H., Heim M.H. et al. Continuous administration of sorafenib in combination with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: results of a phase I study // *Oncologist.* 2010. Vol. 15. № 11. P. 1198–1204.
44. Decaens T., Luciani A., Itti E. et al. Pilot study of sirolimus in cirrhotic patients with advanced hepatocellular carcinoma // *J. Hepatol.* 2008. Vol. 48. P. S13.
45. Philip P.A., Mahoney M.R., Allmer C. et al. Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 27. P. 6657–6663.
46. Bekaii-Saab T., Markowitz J., Prescott N. et al. A multi-institutional phase II study of the efficacy and tolerability of lapatinib in patients with advanced hepatocellular carcinomas // *Clin. Cancer Res.* 2009. Vol. 15. № 18. P. 5895–5901.
47. Faivre S., Raymond E., Boucher E. et al. Safety and efficacy of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: an open-label, multicentre, phase II study // *Lancet Oncol.* 2009. Vol. 10. № 8. P. 794–800.



Литература

48. *Zhu A.X., Sahani D.V., Duda D.G. et al.* Efficacy, safety, and potential biomarkers of sunitinib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a phase II study // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 18. P. 3027–3035.
49. *Koeberle D., Montemurro M., Samaras P. et al.* Continuous Sunitinib treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and Swiss Association for the Study of the Liver (SASL) multicenter phase II trial (SAKK 77/06) // *Oncologist.* 2010. Vol. 15. № 3. P. 285–292.
50. *Park J.W., Finn R.S., Kim J.S. et al.* Phase II, open-label study of brivanib as first-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma // *Clin. Cancer Res.* 2011. Vol. 17. № 7. P. 1973–1983.
51. *Siegel A.B., Cohen E.L., Ocean A. et al.* Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 18. P. 2992–2998.
52. *Thomas M.B., Morris J.S., Chadha R. et al.* Phase II trial of the combination of bevacizumab and erlotinib in patients who have advanced hepatocellular carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 6. P. 843–850.
53. *Zhu A.X., Blaszkowsky L.S., Ryan D.P. et al.* Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. № 12. P. 1898–1903.
54. *Spratlin J.L., Cohen R.B., Eadens M. et al.* Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2 // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 5. P. 780–787.
8. *Prewett M., Huber J., Li Y. et al.* Antivascular endothelial growth factor receptor (fetal liver kinase 1) monoclonal antibody inhibits tumor angiogenesis and growth of several mouse and human tumors // *Cancer Res.* 1999. Vol. 59. № 20. P. 5209–5218.
9. *Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. et al.* Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. № 23. P. 2335–2342.
10. *Saltz L.B., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al.* Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 12. P. 2013–2019.
11. *Saltz L.B., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al.* Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: Efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC) // *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, 2007. Abstract 238.*
12. *Wolmark N., Yothers G., O'Connell M.J. et al.* A phase III trial comparing mFOLFOX6 plus bevacizumab in stage II or III carcinoma of the colon: results of NSABP Protocol C-08 // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* 2009. Vol. 27. № 18S. Suppl. Abstract LBA4.
13. *De Gramont A., van Cutsem E., Tabernero J. et al.* AVANT: Results from a randomized three-arm multinational phase III study to investigate bevacizumab with either XELOX or FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone as adjuvant treatment for colon cancer // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* 2011. Vol. 29. № 4. Suppl. Abstract 362.
14. *Grothey A., Hedrick E.E., Mass R.D. et al.* Response-independent survival benefit in metastatic colorectal cancer: a comparative analysis of N9741 and AVF2107 // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 2. P. 183–189.
15. *Van Cutsem E., Tabernero J., Lakomy R. et al.* Intravenous (IV) aflibercept versus placebo in combination with irinotecan/5-FU (FOLFIRI) for second line treatment of metastatic colorectal cancer. (MCRC): results of a multinational phase III trial (EFC10262-VLOURE) // *Ann. Oncol.* 2011. Vol. 22. Suppl. 5. P. v18.
16. *Allegra C.J., Lakomy R., Tabernero J. et al.* Effects of prior bevacizumab (B) use on outcomes from the VELOUR study: A phase III study of aflibercept (Afl) and FOLFIRI in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) after failure of an oxaliplatin regimen // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* 2012. Vol. 30. Suppl. Abstract 3505.
17. *Grothey A., Sobrero A.F., Siena S. et al.* Results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (CORRECT) of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have progressed after standard therapies // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* 2012. Vol. 30. № 4. Suppl. Abstract LBA385.
18. *Siu L.L., Shapiro J.D., Jonker D.J. et al.* Phase III randomized trial of cetuximab (CET) plus either brivanib alaninate (BRIV) or placebo in patients (pts) with metastatic (MET) chemotherapy refractory K-RAS wild-type (WT) colorectal carcinoma (CRC): The NCIC Clinical Trials Group and AGITG CO.20 trial // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* 2012. Vol. 30. № 4. Suppl. Abstract 386.

М.Ю. ФЕДЯНИН, А.А. ТРЯКИН, С.А. ТЮЛЯНДИН Таргетные препараты в терапии рака толстой кишки

1. *Takahashi Y., Tucker S.L., Kitadai Y. et al.* Vessel counts and expression of vascular endothelial growth factor as prognostic factors in node-negative colon cancer // *Arch. Surg.* 1997. Vol. 132. № 5. P. 541–546.
2. *Hicklin D.J., Ellis L.M.* Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 5. P. 1011–1027.
3. *Fan F., Wey J.S., McCarty M.F. et al.* Expression and function of vascular endothelial growth factor receptor-1 on human colorectal cancer cells // *Oncogene.* 2005. Vol. 24. № 16. P. 2647–2653.
4. *Epstein R.J.* VEGF signaling inhibitors: more pro-apoptotic than anti-angiogenic // *Cancer Metastasis Rev.* 2007. Vol. 26. № 3–4. P. 443–452.
5. *Ellis L.M., Takahashi Y., Liu W. et al.* Vascular endothelial growth factor in human colon cancer: biology and therapeutic implications // *Oncologist.* 2000. Vol. 5. Suppl. 1. P. 11–15.
6. *Takahashi Y., Kitadai Y., Bucana C.D. et al.* Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR, correlates with vascularity, metastasis, and proliferation of human colon cancer // *Cancer Res.* 1995. Vol. 55. № 18. P. 3964–3968.
7. *Lu J., Gaudreault J., Novotny W. et al.* A population pharmacokinetic model for bevacizumab // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 75. P. 91. Abstract PII-149.



Литература

19. <http://clinicaltrials.gov>.
20. Saltz L.B., Rosen L.S., Marshall J.L. et al. Phase II trial of sunitinib in patients with metastatic colorectal cancer after failure of standard therapy // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 30. P. 4793–4799.
21. Hecht J.R., Yoshino T., Mitchell E.P. et al. A randomized, phase IIb study of sunitinib plus 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) versus bevacizumab plus mFOLFOX6 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): Interim results // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2010. Vol. 28. № 15. Suppl. Abstract 3532.
22. Hecht J.R., Trarbach T., Jaeger E. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study in patients (Pts) with metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum receiving first-line chemotherapy with oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin and PTK787/ZK 222584 or placebo (CONFIRM-1) // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2005. Vol. 23. № 16S. Suppl. Abstract LBA3.
23. Kohne C., Bajetta E., Lin E. et al. Final results of CONFIRM 2: a multinational, randomized, double-blind, phase III study in 2nd line patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving FOLFOX4 and PTK787/ZK 222584 (PTK/ZK) or placebo // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2007. Vol. 25. № 18S. Suppl. Abstract 4033.
24. Wilson D., Hoff P.M., Schmoll H. et al. Application of adaptive study designs: Phase II and III results from the cediranib (CED) HORIZON (HZ) II and III studies // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2011. Vol. 29. № 15. Suppl. Abstract 3633.
25. Bendell J.C., Tournigand C., Bednarczyk M. et al. Axitinib or bevacizumab (bev) plus FOLFOX or FOLFIRI as second-line therapy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2011. Vol. 29. № 4. Suppl. Abstract 478.
26. Infante J.R., Cohn A.L., Reid T.R. et al. A randomized phase II study comparing mFOLFOX-6 combined with axitinib or bevacizumab or both in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2011. Vol. 29. № 4. Suppl. Abstract 485.
27. Spratlin J.L., Cohen R.B., Eadens M. et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2 // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 5. P. 780–787.
28. Spratlin J.L., Mulder K.E., Mackey J.R. Ramucirumab. (IMC-1121B) a novel attack on angiogenesis // *Future Oncol.* 2010. Vol. 6. № 7. P. 1085–1094.
29. Schwartz J.D., Rowinsky E.K., Yousoufian H. et al. Vascular endothelial growth factor receptor-1 in human cancer: concise review and rationale for development of IMC-18F1 (Human antibody targeting vascular endothelial growth factor receptor-1) // *Cancer*. 2010. Vol. 116. № 4. Suppl. P. 1027–1032.
30. Mendelsohn J., Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 14. P. 2787–2799.
31. Mayer A., Takimoto M., Fritz E. et al. The prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen, epidermal growth factor receptor, and mdm gene expression in colorectal cancer // *Cancer*. 1993. Vol. 71. № 8. P. 2454–2460.
32. De Roock W., Piessevaux H., De Schutter J. et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab // *Ann. Oncol.* 2008. Vol. 19. № 3. P. 508–515.
33. Di Fiore F., Blanchard F., Charbonnier F. et al. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy // *Br. J. Cancer*. 2007. Vol. 96. № 8. P. 1166–1169.
34. Lievre A., Bachet J.B., Boige V. et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 3. P. 374–379.
35. Douillard J.Y., Siena S., Taberero J. et al. Final skin toxicity (ST) and patient-reported outcomes (PRO) results from PRIME: A randomized phase III study of panitumumab (pmab) plus FOLFOX4 (CT) for first-line metastatic colorectal cancer (mCRC) // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2012. Vol. 30. № 4. Suppl. Abstract 531.
36. Jonker D.J., O'Callaghan C.J., Karapetis C.S. et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. № 20. P. 2040–2048.
37. Van Cutsem E., Lang I., Folprecht G. et al. Cetuximab plus FOLFIRI in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): The influence of KRAS and BRAF biomarkers on outcome: Updated data from the CRYSTAL trial // *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium*, 2010. Abstract 281.
38. Bokemeyer C., Bondarenko I., Makhson A. et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 5. P. 663–671.
39. Maughan T., Adams R.A., Smith C.G. et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based combination chemotherapy (CT) in patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (ACRC): a randomised superiority trial (MRC COIN) // *Europ. J. Cancer*. 2009. Vol. 45. № 3. Suppl. P. 4. Abstract 6LBA.
40. Van Cutsem E., Peeters M., Siena S. et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 13. P. 1658–1664.
41. Douillard J., Siena S., Cassidy J. et al. Final results from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 for first line metastatic colorectal cancer (mCRC) // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. Abstract 3510.
42. Sobrero A.F., Peeters M., Price T.J. et al. Final results from study 181: Randomized phase III study of FOLFIRI with or without panitumumab (pmab) for the treatment of second-line metastatic colorectal cancer (mCRC) // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2012. Vol. 30. Suppl. 4. Abstract 387.
43. Van Cutsem E., Rougier P., Kohne C. et al. A meta-analysis of the CRYSTAL and OPUS studies combining cetuximab with chemotherapy as 1st line treatment for patients with metastatic colorectal



Литература

- cancer: results according to KRAS and BRAF mutation status // ECCO-ESMO Congress 2009. Abstract 6077.
44. Tveit K., Guren T., Glimelius B. et al. Randomized phase III study of 5-fluorouracil/folinat/oxaliplatin given continuously or intermittently with or without cetuximab, as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC VII study (NCT00145314), by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21. Suppl. 8. P. viii9.
 45. Douillard J.Y., Siena S., Cassidy J. et al. Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFOX4 vs FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: the PRIME Trial // *Eur. J. Cancer.* 2009. Vol. 7. Suppl. 3. Abstract 10LBA.
 46. Alberts S.R., Sargent D.J., Smyrk T.C. et al. Adjuvant mFOLFOX6 with or without Cetuximab (Cmab) in KRAS wild-type (WT) patients (pts) with resected stage II colon cancer (CC): result from NCCTG Intergroup Phase III Trial N0147 // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2010. Vol. 28. № 18. Suppl. Abstract CRA3507.
 47. Huang J., Sargent D.J., Mohoney M.R. et al. Adjuvant FOLFIRI with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer: NCCTG Intergroup phase III trial N0147 // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2011. Vol. 29. № 4. Suppl. Abstract 343.
 48. Prahallad A., Sun C., Huang S. et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF (V600E) inhibition through feedback activation of EGFR // *Nature*. 2012. Vol. 483. № 7387. P. 100–103.
 49. Van Cutsem E., Eng C., Taberero J. et al. A randomized phase I/II trial of AMG102 or AMG 479 in combination with panitumumab (pmab) compared with pmab alone in patients with wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC): safety and efficacy results // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2011. Vol. 29. № 4. Suppl. Abstract 366.
 50. Gills J.J., Dennis P.A. Perifosine: update on a novel Akt inhibitor // *Curr. Oncol. Rep.* 2009. Vol. 11. № 2. P. 102–110.
 51. Carnero A. The PKB/AKT pathway in cancer // *Curr. Pharm. Des.* 2010. Vol. 16. № 1. P. 34–44.
 52. Vukelja S., Richards D., Campos L.T. et al. Randomized phase II study of perifosine in combination with capecitabine versus capecitabine alone in patients with second or third-line metastatic colon cancer // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2009. Vol. 27. № 15. Suppl. Abstract 4081.
 53. Saltz L.B., Lenz H.J., Kindler H.L. et al. Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 study // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 29. P. 4557–4561.
 54. Hecht J.R., Mitchell E., Chidiac T. et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 5. P. 672–680.
- С.Л. ГУТОРОВ, Е.И. БОРИСОВА, А.Р. ТАНДЕЛОВА**
Новые лекарства в лечении метастатического рака почки
1. Choueiri T.K., Vaishampayan U.N., Rosenberg J.E. et al. A phase II and biomarker study (MET111644) of the dual Met/VEGFR-2 inhibitor foretinib in patients with sporadic and hereditary papillary renal cell carcinoma: Final efficacy, safety, and PD results // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2012. Vol. 30. № 5. Suppl. Abstract 355.
 2. Rixe O., Bukowski R.M., Michaelson M.D. et al. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study // *Lancet Oncol.* 2007. Vol. 8. № 11. P. 975–984.
 3. Motzer R.J., de la Motte R.T., Harzstark A.L. et al. Axitinib second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Five-year (yr) overall survival (OS) data from a phase II trial // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2011. Vol. 29. № 15. Suppl. Abstract 4547.
 4. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Axitinib versus sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results of phase III AXIS trial // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2011. Vol. 29. № 15. Suppl. Abstract 4503.
 5. Michaelson M., Rini B., Escudier B. et al. Phase III AXIS trial of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: Updated results among cytokine-treated patients // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2012. Vol. 30. № 15. Suppl. Abstract 4546.
 6. Rini B., Grunwald V., Fishman M. et al. Axitinib for first-line metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Overall efficacy and pharmacokinetic (PK) analyses from a randomized phase II study // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2012. Vol. 30. № 15. Suppl. Abstract 4503.
 7. Nosov D., Bhargava P., Esteves W.B. et al. Final analysis of the phase II randomized discontinuation trial (RDT) of tivozanib (AV-951) versus placebo in patients with renal cell carcinoma (RCC) // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2011. Vol. 29. № 15. Suppl. Abstract 4550.
 8. Motzer R., Nosov D., Eisen T. et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with advanced renal cell carcinoma: Results from a phase III randomized, open-label, multicenter trial // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2012. Vol. 30. № 15. Suppl. Abstract. 4501.
 9. Kabbinar F.F., Srinivas S., Hauke R.J. et al. Results from a phase I trial of tivozanib (AV-951) combined with temsirolimus therapy in patients (pts) with renal cell carcinoma (RCC) // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2011. Vol. 29. № 15. Suppl. Abstract 4549.
 10. Angevin E., Grünwald V., Ravaud A. et al. A phase II study of dovitinib (TKI258), an FGFR- and VEGFR-inhibitor, in patients with advanced or metastatic renal cell cancer (mRCC) // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2011. Vol. 29. № 15. Suppl. Abstract 4551.



К 80-летию РНИИГТ

Министерство здравоохранения и социального развития России
Федеральное медико-биологическое агентство России
Северо-Западное отделение РАМН
Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России
Ассоциация специалистов трансфузионной медицины
Санкт-Петербургское городское общество гематологов и трансфузиологов
Межрегиональная общественная организация «Человек и его здоровье»

Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием **«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ГЕМАТОЛОГИИ И ТРАНСФУЗИОЛОГИИ»** 24 – 25 октября 2012 г.

Место проведения:

**конференц-комплекс гостиницы «Парк Инн Пулковская»
(Санкт-Петербург, пл. Победы, д. 1; станция метро "Московская")**

Программа конференции включает:

- Научно-организационные вопросы гематологической помощи: вопросы теоретической и практической онкогематологии; диагностика и лечение гемобластозов, анемий и депрессий гемопоэза; патология системы гемостаза; трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, гемофилия и другие редкие заболевания системы крови
- Научно-организационные вопросы службы крови: донорство, заготовка и консервирование крови, ее компонентов, костного мозга; безопасность гемотрансфузий; иммуногематология; кровезаменители и препараты крови; клиническая трансфузиология
- Выставка лекарственных препаратов, диагностических средств, медицинского оборудования и аппаратуры для службы крови

**ИНФОРМАЦИЯ И РЕГИСТРАЦИЯ НА САЙТЕ:
<http://www.congress-ph.ru/hematology12>**

В конференции примут участие более 300 российских и зарубежных специалистов трансфузионной медицины и гематологии, руководители территориальных учреждений службы крови России

**Оргкомитет конференции приглашает специалистов принять участие в конференции.
КОМПАНИИ ПРИГЛАШАЮТСЯ К УЧАСТИЮ В ВЫСТАВКЕ И СПОНСОРСТВУ**



Секретариат: МОО «Человек и его здоровье»
Телефон / факс: +7 (812) 380-31-55, 380-31-56
E-mail: ph@peterlink.ru

ЭРБИТУКС® ЦЕТУКСИМАБ

Блокируя рост опухоли – продлевает жизнь

Эрбитукс в 1-ой линии терапии мКРР¹
индивидуальный подход для оптимизации результатов лечения

Merck Serono Oncology | Combination is key™

ЭРБИТУКС (цетуксимаб): краткая инструкция по медицинскому применению. ПРИМЕЧАНИЕ: перед назначением ЭРБИТУКСа следует ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению. Форма выпуска: *ЭРБИТУКС, раствор для инфузий 5 мг/мл. Каждый стеклянный флакон содержит 10 мл, 20 мл, 50 мл или 100 мл раствора. На рынке могут быть представлены не все размеры флаконов. Вспомогательные вещества: натрия хлорид, глицин, полисорбат-80, лимонной кислоты моногидрат, натрия гидроксид, вода для инъекций. Показания к применению: метастатический колоректальный рак (мКРР) в комбинации со стандартной химиотерапией (ХТ) или в виде монотерапии (МТ) мКРР в случае неэффективности предшествующей ХТ ирриноканом или оксалиплатином, а также при непереносимости ирринокана; местно-распространенного плоскоклеточного рака головы и шеи (МРПРГШ) в комбинации с лучевой терапией (ЛТ); рецидивирующего или метастатического (РМ) ПРГШ в комбинации с ХТ на основе препаратов платины или в случае неэффективности предшествующей ХТ платиносодержащими препаратами или в виде МТ РМПРГШ при неэффективности предшествующей ХТ. Дозы и способ применения: ЭРБИТУКС вводится 1 раз в неделю. Начальная доза (400 мг/м²) вводится внутривенно капельно в течение 120 минут; последующие дозы (250 мг/м²) вводятся в течение 60 минут. Максимальная скорость инфузии не должна превышать 10 мг/мин. Для введения препарата следует использовать отдельную внутривенную линию. Введение следует выполнять под наблюдением врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой терапии. Необходим тщательный мониторинг пациента в течение инфузии и в течение не менее 1 часа после ее завершения. Необходимо иметь оборудование и лекарственные препараты для проведения реанимационных мероприятий. Перед первой инфузией препарата следует выполнить премедикацию антигистаминным средством и кортикостероидом; Также рекомендуется ее проведение и перед всеми последующими инфузиями. *ЭРБИТУКС 5 мг/мл: вводится внутривенно с использованием инфузионной помпы, системы для внутривенных инфузий или шприцевой помпы со встроенным фильтром. ЭРБИТУКС вводится первым; введение химиопрепаратов производится не ранее чем через 1 час после завершения инфузии ЭРБИТУКСа. мКРР: терапия ЭРБИТУКСом должна продолжаться до прогрессирования заболевания. ПРГШ (местнораспространенный): терапию ЭРБИТУКСом начинают за 1 неделю до лучевой терапии и продолжают до завершения ее курса. Применение в отдельных популяциях: не требуется коррекции дозы препарата у лиц пожилого возраста (опыт применения у пациентов в возрасте 75 лет и старше ограничен). Безопасность и эффективность препарата у детей не определены. В исследования включались только пациенты, имевшие адекватную функцию почек, печени и костного мозга. Противопоказания: реакции гиперчувствительности (3 или 4 степени) на ЭРБИТУКС в анамнезе. Следует также оценить противопоказания к применению совместно назначаемых химиотерапевтических средств или лучевой терапии. Особые предостережения и меры предосторожности: Инфузионные реакции: при применении ЭРБИТУКСа отмечались тяжелые инфузионные реакции. Их развитие обычно происходит в течение первой инфузии препарата и до 1 часа после ее завершения, однако они могут развиваться и через несколько часов или во время последующих инфузий. При развитии тяжелых инфузионных реакций необходима немедленная отмена ЭРБИТУКСа; может потребоваться проведение неотложной терапии. При развитии инфузионных реакций легкой или средней степени тяжести необходимо уменьшить скорость инфузии и прерываться ее во время всех последующих инфузий. Необходим тщательный мониторинг пациентов, имеющих недостаточное общее состояние и сердечно-легочные заболевания в анамнезе. Кожные реакции: при развитии у пациента тяжелых кожных реакций (≥ 3 степени) лечение ЭРБИТУКСом следует временно прекратить. Возобновление терапии допускается только после разрешения симптоматики до уровня, соответствующего не более 2 степени. Развитие второго или третьего эпизода тяжелых кожных реакций требует снижения дозы препарата (до 200 мг/м² после второго и до 150 мг/м² – после третьего эпизода) при его повторных введениях, выполнение которых допускается только после разрешения симптоматики до уровня, соответствующего не более 2 степени. Развитие четвертого эпизода тяжелой кожной реакции или отсутствие ее разрешения до уровня, соответствующего 2 степени, в течение междозового интервала, требует завершения терапии ЭРБИТУКСом. Нарушения со стороны дыхательной системы: описаны единичные случаи интерстициальных заболеваний легких с неизвестной причинно-следственной связью с применением ЭРБИТУКСа. При постановке данного диагноза ЭРБИТУКС следует немедленно отменить и начать соответствующее лечение. Электролитные нарушения: описаны случаи развития тяжелой гипонатриемии, обратимой после отмены ЭРБИТУКСа. Беременность и лактация: применение ЭРБИТУКСа в период беременности или у женщин, не использующих адекватные методы контрацепции, допускается только в случаях, когда потенциальная польза препарата для матери превосходит его потенциальный риск для плода. Не рекомендуется грудное кормление на фоне терапии ЭРБИТУКСом и в течение 2 месяцев после введения последней дозы. Нежелательные эффекты: очень часто ($\geq 1/10$): кожные реакции (преимущественно акнеподобная кожная сыпь и/или кожный зуд, сухость кожи, десквамация, гипертрихоз, а также нарушения со стороны ногтей и единичные случаи некрозов кожи), гипонатриемия, инфузионные реакции легкой или средней степени (в частности, повышение температуры тела, озноб, головокружение или диспноэ), мукозит легкой или средней степени, который может приводить к развитию носовых кровотечений, повышение активности печеночных ферментов. Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$): головная боль, конъюнктивит, диарея, тошнота, рвота, утомляемость, дегидратация, гипокальциемия, анорексия, снижение массы тела, тяжелые инфузионные реакции, в редких случаях с летальным исходом, некоторых из которых могут иметь анафилактическую или анафилактоидную природу (в том числе бронхоспазм, крапивница, повышение или снижение артериального давления, потеря сознания или шок); в редких случаях – стенокардия, инфаркт миокарда или остановка сердца. Нечасто ($> 1/1000$, $< 1/100$): бляфарит, кератит, тромбоз глубоких вен, тромбозомболия легочной артерии. Частота неизвестна: суперинфекции кожных поражений с развитием осложнений (в частности, флегмоны, рожистого воспаления, стафилококкового ожогоподобного кожного синдрома или сепсиса), асептический менингит. При применении ЭРБИТУКСа в комбинации с лучевой терапией на область головы и шеи возможно развитие дополнительных нежелательных эффектов, типичных для лучевой терапии (в частности, мукузита, лучевого дерматита, дисфагии или лейкопении, преимущественно в виде лимфоцитопении). Частота тяжелого острого лучевого дерматита, мукузита и поздних постлучевых нарушений была несколько выше при комбинировании лучевой терапии с цетуксимабом. Владелец регистрационного удостоверения: Мерк КГаА, Франкфуртер штрассе 250, 64293 Дармштадт, Германия. Номер регистрационного удостоверения ЛСР – 002745/09. ЭРБИТУКС® – зарегистрированный товарный знак компании IncClone LLC, подразделения, принадлежащего Eli Lilly and Company, используемый по лицензии компанией Merck KGaA, Darmstadt, Germany.

¹ Van Cutsem E et al. Cetuximab plus FOLFIRI in the treatment of metastatic colorectal cancer – the influence of KRAS and BRAF biomarkers on outcome: Updated data from the CRYSTAL trial ASCO GI 2010, Abstract No. 281.

Merck Serono

ООО «Мерк»: 125445, Москва, ул. Смольная, 24Д.
Тел.: (495) 937-33-04, факс: (495) 937-33-05; www.merck.ru
Информацию о нежелательных явлениях
также можно направлять по адресу: safety@merck.ru

Компания Merck Serono
является подразделением
компании Merck

MERCK