

**4-5** октября в г. Киеве при поддержке Министерства здравоохранения Украины состоялся Евразийский научно-практический форум «Перспективы лечения опухолей желудочно-кишечного тракта». Ведущие ученые из разных стран обсуждали новейшие подходы к лечению рака прямой кишки, гепатоцеллюлярной карциномы, инновационные методики хирургии печени при метастазах колоректального рака (КРР). Новым тенденциям в хирургической терапии рака пищевода и желудка была посвящена отдельная секция, в рамках которой изучался передовой опыт хирургических школ Украины, России, Японии и Кореи. Большое внимание участники форума уделяли возможностям медикаментозного лечения опухолей желудочно-кишечного тракта, включая использование современных таргетных препаратов, значительно повлиявших на эффективность терапии данной группы заболеваний.

В ходе нескольких секций опытные украинские и российские специалисты озвучили последние научные данные, касающиеся возможностей медикаментозного лечения при диссеминированном раке желудка (РЖ), КРР, метастатическом КРР (мКРР), а также рассмотрели возможности лечения метастазов КРР в печени.



Доктор медицинских наук Елена Александровна Колесник (отделение опухолей брюшной полости Национального института рака, г. Киев) представила современные подходы к адьювантной терапии КРР. По ее словам, КРР объединяет различные по форме, локализации и гистологической структуре злокачественные эпителиальные опухоли слепой, ободочной и прямой кишки. В нашей стране ежегодно выявляют 15-17 тыс. случаев КРР. Учитывая, что около 25% больных на момент установления первичного диагноза уже имеют метастазы и еще примерно у 50% пациентов метастатический процесс будет иметь место в дальнейшем, большое значение приобретает адекватная лимфодиссекция и исследование лимфатических узлов (ЛУ). В подтверждение Е.А. Колесник привела данные относительно зависимости выживаемости больных от количества исследованных ЛУ. Так, если произведено исследование 1-7 ЛУ, 5-летняя выживаемость составляет 65%, тогда как при исследовании 13 и более ЛУ – 85% (R.S. Swanson et al., 2003). В настоящее время рекомендовано исследовать 12 и более ЛУ.

Адьювантная химиотерапия (ХТ) КРР сегодня является областью наиболее активных клинических исследований в онкологии. Адьювантное лечение показано пациентам со II и III стадиями заболевания, доля которых в общей структуре больных данной патологией составляет около 55% (Hamilton, 2008). Для медикаментозной терапии КРР были предложены фторпиримидины, такие цитотоксические препараты, как иринотекан, оксалиплатин, а также таргетные биологические агенты. Эффективность целого ряда режимов адьювантной терапии была изучена в большом количестве исследований.

**В группе фторпиримидинов, составляющих основу современной ХТ КРР, в последние годы наиболее востребована пероральная форма капецитабина (Кселода). Исследования показывают, что Кселода демонстрирует эффект, аналогичный таковому при длительных инфузиях фторпиримидинов, упрощает лечение за счет большего удобства для пациента, предоставляет возможность амбулаторного лечения, а также удобного комбинирования с другими химиопрепаратами.**

Иринотекан в адьювантном лечении не дает дополнительных преимуществ, но при этом повышает токсичность терапии (CALGB, C89803, PETACC 3). В то же время добавление оксалиплатина сопровождается увеличением безрецидивной выживаемости независимо от дозы и схемы введения фторпиримидина; подход эффективен как при II, так и при III стадии заболевания.

## Современные возможности таргетной терапии онкологической патологии желудочно-кишечного тракта



В частности, исследование MOSAIC продемонстрировало снижение риска рецидива на 25% при использовании режима FOLFOX-4; было также показано, что режим XELOX, включающий Кселоду, так же эффективен, как и FOLFOX.

Современные рекомендации по лечению больных операбельным раком ободочной кишки включают такие подходы: при pT1-2N0M0 – хирургическое лечение и дальнейшее наблюдение, при pT3-4N0M0 – хирургическое лечение с дальнейшим наблюдением либо с применением ХТ; при pT1-4N1-2M0 – хирургическое лечение и проведение адьювантной ХТ.



Место таргетных препаратов в терапии мКРР рассмотрела ведущий научный сотрудник отделения изучения новых противоопухолевых лекарств Российского онкологического научно-го центра им. Н.Н. Блохина РАМН (г. Москва), доктор медицинских наук Елена Владимировна Артамонова. Как сообщила докладчик, ежегодно в мире КРР выявляется примерно у 1 млн

235 тыс. человек, данная патология становится причиной около 609 тыс. летальных исходов в год. В настоящее время таргетная терапия КРР воздействует на процессы ангиогенеза либо на рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR). Ангиогенез представляет собой комплексный процесс, в который вовлечены различные типы клеток; ключевую роль в его регуляции играет сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF).

Говоря о стратегии 1-й линии терапии, выступающая отметила, что применение таргетной терапии в сочетании с цитостатиками достоверно повышает эффективность терапии 1-й линии мКРР. Одним из наиболее перспективных при этой патологии является бевацизумаб (Авастин) – моноклональные антитела, блокирующие ангиогенез за счет воздействия на активность VEGF. Показано, что его применение в комбинации с иринотеканом, 5-фторурацилом и лейковорином в качестве 1-й линии терапии у пациентов с мКРР статистически значимо увеличивает общую выживаемость во всех подгруппах больных независимо от возраста, пола, общего состояния, локализации первичной опухоли, количества пораженных органов и продолжительности метастатического заболевания.

Продолжение терапии бевацизумабом до прогрессирования в комбинации с ХТ либо самостоятельно позволяет улучшить клинические исходы (исследование MACRO). В исследовании целесообразности назначения бевацизумаба во 2-й линии терапии пациентам, ранее не принимавшим этот препарат, получен положительный результат: бевацизумаб в комбинации с цитостатиками увеличивает общий ответ на лечение у данной категории больных. Результаты испытаний BRITe и ARIES свидетельствуют об увеличении выживаемости пациентов при использовании бевацизумаба после прогрессирования заболевания. Таким образом, применение данного препарата во 2-й линии терапии является обоснованным. При прогрессировании доказана

целесообразность продолжения применения бевацизумаба со сменой ХТ.

**В 2012 г. на конгрессах ASCO и ESMO были представлены результаты двух многоцентровых рандомизированных исследований III фазы. В обоих испытаниях продолжение терапии с бевацизумабом достоверно увеличивало выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость больных. При сравнении результатов указанных исследований преимущества в снижении риска прогрессирования и смерти были одинаковы и составили соответственно 32 и 35%.**

Дизайн указанных работ был сопоставим: в 1-й линии терапии пациенты с мКРР получали один из стандартных режимов ХТ на основе иринотекана или оксалиплатина в сочетании с бевацизумабом. После прогрессирования больные были рандомизированы на получение только ХТ и ХТ + бевацизумаба. Немаловажно также, что антиангиогенная терапия бевацизумабом эффективна у больных мКРР независимо от статуса KRAS (Hurwitz et al., 2008). Исследования показывают, что таргетный препарат бевацизумаб эффективен в сочетании с любым режимом химиотерапевтического лечения, что выгодно отличает его от других биологических препаратов.

Рассматривая перспективы применения бевацизумаба при метастазах КРР в печени, Е.В. Артамонова подчеркнула, что наибольшим достижением в лечении мКРР последнего десятилетия можно назвать возможность переводить нерезектабельное поражение печени в резектабельное при помощи современных режимов терапии, включающих биологические агенты (Poston et al., 2006). Наиболее эффективным подходом ХТ при метастазах КРР только в печени считается агрессивный режим FOLFOXIRI, который применим у потенциально резектабельных больных с хорошим общим состоянием. Данный режим позволяет достичь общего ответа в 34% случаев и увеличивает до 15% возможность проведения резекций R0. Добавление бевацизумаба к режиму FOLFOXIRI демонстрирует впечатляющие результаты: достижение контроля заболевания в 100% случаев, повышение общей эффективности до 77% и увеличение возможности проведения резекции метастазов в печени R0 до 43% (исследование II фазы GONO, Masl et al., 2009). По результатам других исследований, добавление бевацизумаба к различным режимам ХТ позволяет обеспечить возможность проведения резекций печеночных метастазов R0 в 9-40% случаев и тем самым существенно повлиять на исходы заболевания.



О современных подходах к таргетной терапии диссеминированного РЖ рассказала старший научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ Российского онкологического центра им. Н.Н. Блохина РАМН, кандидат медицинских наук Наталья Сергеевна Бесова.

Она отметила, что в структуре причин смерти, связанных с онкологическими заболеваниями, РЖ находится на втором месте.





Ежегодно во всем мире диагностируется более 1 млн новых случаев данного заболевания, большинство из которых выявляются на поздних стадиях. Ранняя диагностика РЖ существенно затруднена в связи с бессимптомным течением на ранних стадиях. В то же время распространенный РЖ характеризуется неблагоприятным прогнозом: при применении современных средств терапии средняя продолжительность жизни пациентов после установления диагноза — около 10 мес. В настоящее время универсальной схемы лечения данного заболевания не существует, в качестве контрольного режима в исследованиях используется режим, основанный на комбинации фторпиримидинов с препаратами платины.

Неудовлетворенная потребность в новых видах лечения при распространенном РЖ и наличие экспрессии трансмембранных рецепторов эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2) при 16–22% случаев опухолей желудка (Н. Chung et al., 2009) послужили основанием для рассмотрения перспектив использования в лечении таких больных препарата трастузумаб (Герцептин). Как известно, данный препарат обладает высокой доказанной эффективностью у пациенток с HER2-положительным раком грудной железы (Fujimoto-Ouchi et al., 2007); кроме того, трастузумаб демонстрировал эффективность в культурах клеток. Потенциальные механизмы действия указанного лекарственного средства весьма разнообразны: препарат влияет на экспрессию рецептора, блокирует HER2-опосредованную передачу сигнала, активирует антителозависимую клеточную цитотоксичность (стимулирует собственный иммунитет).

Подтверждение эффективности трастузумаба при HER2-положительном РЖ было получено в открытом международном многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы ToGA, ознаменовавшем прорыв в лечении данного заболевания (Bang et al., 2009). В рамках исследования 594 пациента с верифицированным HER2-положительным распространенным РЖ, ранее не получавшие химиотерапии, были разделены на 2 группы. Каждая из групп пациентов в качестве 1-й линии терапии получала соот-

ветственно фторпиримидин (Капецитабин или 5-фторурацил) в комбинации с цисплатином (6 циклов) либо аналогичные препараты в сочетании с трастузумабом в дозе 6 мг/кг 1 раз в 3 недели вплоть до прогрессирования заболевания (6 циклов). Н.С. Бесова подчеркнула, что во избежание возможных проявлений токсичности трастузумаба и химиопрепаратов из исследования исключались пациенты с застойной сердечной недостаточностью (снижением фракции выброса левого желудочка на 50%), а также со сниженной почечной функцией (клиренс креатинина <60 мл/мин). Докладчик отметила, что подавляющее большинство пациентов, включенных в исследование, страдали интестинальным типом РЖ, меньше — смешанным, еще меньше — диффузным. Около 20% больных из каждой группы перед включением в испытание перенесли гастрэктомию. Исследование показало, что добавление трастузумаба к стандартной ХТ (Кселода или 5-фторурацил внутривенно и цисплатин) позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов с этой агрессивной формой РЖ в среднем до 13,8 мес. Кроме того, у пациентов, получавших трастузумаб, риск смерти снижался на 26% по сравнению с таковым у больных, не получавших этот препарат. Медиана выживаемости без прогрессирования под воздействием трастузумаба увеличивалась с 5,5 до 6,7 мес. Подгрупповой анализ исследования показал, что большие преимущества от добавления трастузумаба в схему лечения получили пациенты с высоким уровнем экспрессии HER2 и FISH+, у которых продолжительность жизни увеличивалась почти до 18 мес. Таким

образом, трастузумаб продемонстрировал превосходство по всем критериям эффективности; в то же время при диффузном типе рака преимуществ от его применения не было получено. Токсичность лечения — как гематологическая, так и негематологическая — практически не отличалась в основной и контрольной группах исследования ToGA; кардиотоксичность трастузумаба проявлялась исключительно в бессимптомном снижении фракции выброса левого желудочка.

Трастузумаб — не единственный таргетный препарат, который исследовался при РЖ, однако все другие биологические агенты не показали ожидаемых клинических преимуществ. В частности, использование бевацизумаба в комбинации с ХТ при диссеминированном РЖ не позволило добиться увеличения выживаемости, несмотря на выявленное достоверное замедление роста опухоли (исследование AVAGAST).

**На сегодня трастузумаб (Герцептин) является первым и единственным биологическим препаратом, продемонстрировавшим увеличение выживаемости при РЖ и признанным в качестве европейского стандарта в лечении больных с HER2-положительной аденокарциномой желудка.**

В завершение выступления Н.С. Бесова представила уникальный клинический случай из собственной практики, в котором применение трастузумаба в сочетании с ХТ и в качестве поддерживающего лечения позволило добиться продолжительности жизни больного РЖ с печеночными метастазами свыше 80 мес. В настоящее время больной жив, специфического противоопухолевого лечения не получает, признаков прогрессирования заболевания при последнем контрольном обследовании, проведенном в июле 2012 г., не обнаружено.

Таким образом, в последние годы наблюдается выраженный прогресс в лечении ряда опухолей желудочно-кишечного тракта, во многом связанный с появлением таргетной терапии.

Подготовила Катерина Котенко

## ПРЕСС-РЕЛИЗ

# Zelboraf компании Roche назван лучшим новым препаратом 2012 по версии Scrip Awards 2012



29 ноября 2012 г. компания Roche объявила о том, что Zelboraf (вемурафениб) получил звание лучшего нового препарата года по версии Scrip Awards 2012.

До недавнего времени пациенты с метастатической меланомой могли лишь надеяться, что продолжительность их жизни составит от 6 до 9 мес с момента установления диагноза. Zelboraf, первый и на сегодня единственный одобренный BRAF-ингибитор, помогает совершенно иначе оценить прогноз пациентов с этой разрушительной формой рака кожи, замедляя рост или распространение опухолевых клеток и увеличивая ожидаемую продолжительность жизни для многих пациентов (более 1 года).

Препарат, разработанный совместно с Plexxikon Inc. для таргетной терапии положительной по мутации BRAF V600 метастатической меланомы, был одобрен одновременно с сопроводительной диагностической системой Cobas 4800 BRAF Mutation Test в августе 2011 г. Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA), в феврале 2012 г. — Европейским медицинским агентством (EMA).

Получая награду от имени компании Roche, Joerg Kazenwadel отметил: «Мы очень гордимся препаратом Zelboraf и его статусом инновационного средства, но самой большой гордостью для нас является то, что он может помочь пациентам с метастатической меланомой. Мы рады, что комитет Scrip Awards признал наши усилия в разработке данного препарата».

Kathleen Glaub, президент Plexxikon, добавила: «В 2005 г. компания Roche впервые предложила обсудить возможность создания сопроводительной диагностической системы для вемурафениба. Мы пришли к решению, что должны стать партнерами в данной разработке, так как компания Roche ориентирована на персонализированный подход в медицине. Благодаря успешному сотрудничеству процесс клинического развития и получения разрешения на маркетинг для этого важного препарата занял меньше 5 лет».

Сегодня Zelboraf одобрен более чем в 40 странах и применяется для лечения свыше 11 тыс. пациентов во всем мире. Препарат становится стандартом лечения в случае положительной по мутации BRAF V600 метастатической меланомы.

Scrip Awards отметил наиболее выдающихся участников фармацевтического и биофармацевтического рынка. В списке кандидатов на звание лучшего нового препарата года были Incyte's Jakafi (руксолитиниб) и Regeneron Pharmaceuticals' Eylea (афлиберцепт).

### О препарате Zelboraf

Zelboraf — персонализированный препарат для перорального применения, основной механизм действия которого заключается в ингибировании мутировавшего белка BRAF. Это первый и на сегодня единственный одобренный BRAF-ингибитор, созданный для помощи пациентам с положительной по мутации BRAF V600 метастатической

меланомой. Zelboraf характеризуется 2 основными эффектами: замедляет рост или распространение опухолевых клеток и увеличивает ожидаемую продолжительность жизни для многих пациентов (более 1 года).

Опыт клинического применения Zelboraf увеличивается с каждым днем. Сегодня препарат Zelboraf одобрен более чем в 40 странах и применяется для лечения свыше 11 тыс. пациентов во всем мире. Препарат быстро становится стандартом лечения в случае положительной по мутации BRAF V600 метастатической меланомы.

Для дальнейшего расширения потенциала лечебных опций для пациентов на всех стадиях заболевания Roche, основываясь на обширном клиническом опыте с препаратом Zelboraf, исследует ряд комбинационных подходов, в том числе Zelboraf в сочетании с MEK-ингибитором GDC-0973 и Zelboraf с иммунотерапией.

Zelboraf был разработан согласно заключенному в 2006 г. соглашению о сотрудничестве между Roche и компанией Plexxikon, которая сегодня является частью Daiichi Sankyo Group.

GDC-0973 [XL518] — эффективный высокоселективный ингибитор MEK, серин/треонин киназы, которая является компонентом RAS/RAF/MEK/ERK пути. GDC-0973 был разработан Genentech, членом Roche Group, согласно договору о сотрудничестве с Exelixis.

Пресс-релиз предоставлен компанией Roche