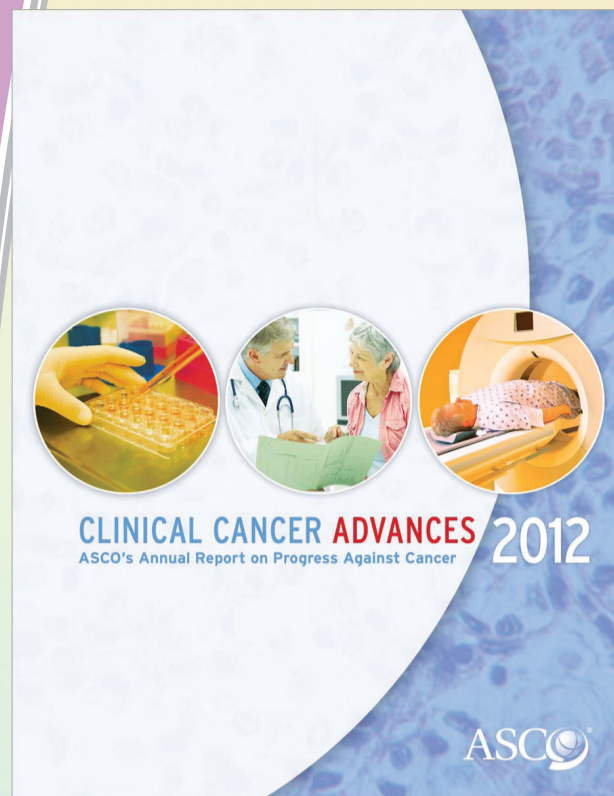


# Найвагоміші досягнення 2012 року в лікуванні онкологічних захворювань



Я.В. Шпарик

## Версія Американського товариства клінічної онкології

**С**ьогодні спостерігається суттєвий прогрес у лікуванні низки злоякісних пухлин, що позитивно відображається на показниках виживаності хворих. Щороку Американське товариство клінічної онкології (ASCO) визначає найважливіші наукові досягнення у профільній галузі. Пропонуємо читачам рейтинг ASCO за 2012 рік.

Свій коментар щодо 15 найбільш значущих наукових подій року в клінічній онкології представив завідувач відділення хіміотерапії Львівського державного онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру, доцент Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького, кандидат медичних наук Ярослав Васильович Шпарик.

Нааявність значних відмінностей між різними пухлинами навіть у межах однієї локалізації обумовлює існування великої кількості терапевтичних підходів. Відтоді, як світова медична спільнота усвідомила неможливість створення універсальних засобів для лікування онкологічних хворих, наукові дослідження розвиваються в напрямі максимально персоналізованого підходу. І хоча багато нових препаратів чи схем ведення дозволяють подовжити життя хворого лише на декілька місяців, з часом ці окремі кроки в сукупності забезпечують суттєвий прогрес у лікуванні.

За давньою традицією, найвизначніші наукові досягнення в галузі клінічної онкології є темою номер один на щорічному конгресі ASCO. Тисячі онкологів з усього світу уважно стежать за останніми науковими даними, оприлюднення яких нерідко суттєво змінює підходи до лікування хворих. Спеціальний комітет ASCO, до складу якого входять експерти міжнародного рівня, щорічно визначає рейтинг наукових повідомлень і публікацій, що найбільше вплинули на розвиток світової онкології. Цей рейтинг публікується в Journal of Clinical Oncology. Аске, пропонуємо читачам перші 15 позицій за версією ASCO-2012.

### 1. Підтримувальна терапія леналідомідом відтерміновує рецидив множинної мієломи після трансплантації стовбурових клітин

Леналідомід – представник нового класу протипухлинних імунomodulatorів, що проявляє імунomodельюючі та антиангіогенні ефекти. Два оприлюднені в минулому році плацебо контрольовані дослідження III фази показали, що леналідомід може відтермінувати рецидиви мієломи: в середньому у пацієнтів, які отримували леналідомід, рецидив мав місце після 41-46 міс терапії препаратом, натомість у групі плацебо цей показник становив 23-27 міс.

Слід зазначити, що це наукове досягнення може бути використане у вітчизняній онкогематології із суттєвими обмеженнями, оскільки йдеться про використання зазначеного препарату в поєднанні з трансплантацією стовбурових клітин – технологією, яка в Україні в даний час використовується досить обмежено. Проте в майбутньому, з поширенням технологій трансплантації, використання леналідоміду може суттєво вплинути на показники виживаності хворих.

### 2. Нове «озброєне» антитіло T-DM1 покращує виживаність хворих на HER2-позитивний метастатичний рак грудної залози

Ідею про можливість забезпечення прицільної доставки лікарського засобу до хворих патологічно змінених тканин, використовуючи антитіла, висунув першовідкривач гуморального імунітету, лауреат Нобелівської премії Пауль Ерліх.

Реалізацією цієї ідеї можна назвати появу нового вдосконаленого таргетного препарату T-DM1, що є кон'югованою формою моноклонального антитіла (трастузумабу) з високотоксичним цитостатиком (мейтанзином) (рис. 1). За збереження всіх біологічних ефектів трастузумабу цей препарат також забезпечує спрямовану токсичну дію на пухлинні клітини HER2-позитивного раку грудної залози (РГЗ).

Як відомо, тривала терапія трастузумабом може супроводжуватися виникненням резистентності, що є прямим показанням до використання альтернативних схем (наприклад, лапатиніб + капецитабін). У цьому контексті створення T-DM1 мало на меті подолання резистентності. Завдання антитіла – розпізнавати HER2-позитивні пухлинні клітини і вибірково доставляти туди сильнотоксичний цитостатик. Сприятливий профіль переносимості T-DM1 пов'язаний з тим, що зв'язок між антитілом і цитостатиком руйнується лише після зв'язування молекули препарату з відповідним рецептором на поверхні пухлинної клітини та проникнення комплексу в її цитоплазму.

Рандомізоване дослідження III фази EMILIA показало, що експериментальний препарат T-DM1 суттєво перевершує за ефектом поточний стандарт терапії HER2-позитивного метастатичного РГЗ, стійкого до терапії трастузумабом. У дослідженні було досягнуто збільшення 2-річної виживаності з 47 до 65% порівняно з такою на тлі комбінації лапатиніб + капецитабін. Це відчутне досягнення, особливо враховуючи, що йдеться про допомогу складній категорії хворих із запущеною метастатичною формою захворювання, які до призначення T-DM1 тривалий час лікувалися.

З огляду на результати дослідження у листопаді 2012 р. препарат T-DM1 був у пріоритетному порядку

представлений на розгляд в Управління з контролю за продуктами харчування і лікарськими засобами США (FDA).

### 3. Поєднання двох антиHER2-спрямованих таргетних препаратів є ефективнішим, ніж монотерапія, у першій лінії терапії HER2-позитивного метастатичного РГЗ

Класичною на сьогодні схемою лікування пацієнтів з уперше виявленим HER2-позитивним РГЗ є поєднання таргетного препарату трастузумабу з хіміотерапією (доцетакселом). Дослідження III фази показали, що поєднання трастузумабу і доцетакселу з іще одним таргетним препаратом пертузумабом може попередити або відтермінувати прогресування захворювання у пацієнтів з HER2-позитивним метастатичним РГЗ. Передумовою вищої ефективності цієї комбінації є здатність трастузумабу та пертузумабу приєднуватися до різних епітопів рецептора HER2, проявляючи виражений синергізм дії (рис. 2). Відомо, що різні підтипи рецепторів до епідермального фактора росту (HER1-4) набувають активної форми, лише сполучаючись у димери; окрім того, вони помітно відрізняються за своєю активністю (тобто здатністю стимулювати клітину до поділу). Саме завдяки подвійній блокаді таргетними препаратами стає можливим завадити створенню найактивнішого гетеродимера рецепторів – HER2:HER3, що провокує клітину до поділу.

У дослідженні CLEOPATRA, в якому порівнювали режим трастузумабу + доцетаксел та режим з додатковим застосуванням пертузумабу, показано суттєві переваги подвійної блокади, а саме збільшення безрецидивної виживаності більше ніж на 6 міс (з 12,4 до 18,5 міс). Відчутною є перевага також стосовно загальної виживаності хворих: можна констатувати, що сьогодні пацієнти з метастатичним РГЗ живуть набагато довше, ніж декілька років тому. На підставі результатів дослідження CLEOPATRA у червні 2012 р. FDA затвердило пертузумабу в поєднанні з трастузумабом і доцетакселом для використання в першій лінії терапії пацієнтів із метастатичним HER2-позитивним РГЗ.

Слід зазначити, що Україна сьогодні бере участь у міжнародному багатоцентровому дослідженні, присвяченому вивченню можливостей використання пертузумабу в ад'ювантному режимі.

### 4. Додавання таргетної терапії до інгібітора ароматази відтерміновує прогресування гормонозитивного РГЗ у жінок в постменопаузі

Лікування метастатичного гормоночутливого РГЗ, що характеризується агресивним перебігом та несприятливим прогнозом, отримало нові можливості. Як відомо, гормонотерапія є основним підходом до лікування таких хворих, однак із часом розвивається резистентність. З метою пошуку нових терапевтичних стратегій було ініційоване клінічне дослідження III фази BOLERO-2, в якому вивчали ефективність і безпеку застосування препарату еверолімус у комбінації з інгібітором ароматази екземестаном порівняно з такими монотерапією екземестаном. У дослідження були включені лише пацієнтки в постменопаузі з гормоночутливим РГЗ, що прогресували після лікування нестероїдними інгібіторами ароматази (летрозолом, анастрозолом).

Дослідження BOLERO-2 показало, що інгібітор ароматази екземестан у поєднанні з еверолімусом відтерміновує прогресування захворювання на 6 міс (у порівнянні з екземестаном в комбінації з плацебо). У комбінації з гормонотерапією еверолімус більш ніж удвічі збільшував період до прогресування пухлини, а також знижував ризик її прогресування на 57%. Суттєве покращення в групі еверолімусу спостерігалось в усіх

## Трастузумаб-DM1

Мішенезалежна цитотоксична активність

- DM1, дериват мейтанзину:
  - Природний протипухлинний цитостатик
  - Виражена преклінічна активність, але значна клінічна токсичність при застосуванні медикаменту у «чистому» вигляді
- Трастузумаб-DM1 розроблений для доставки DM1 у HER2<sup>+</sup> пухлинні клітини:
  - Поліпшується терапевтичний індекс DM1
  - Залишається біологічний ефект трастузумабу

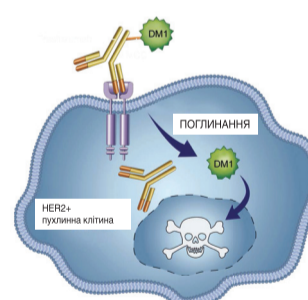


Рис. 1

## Пертузумаб має синергічну дію з трастузумабом

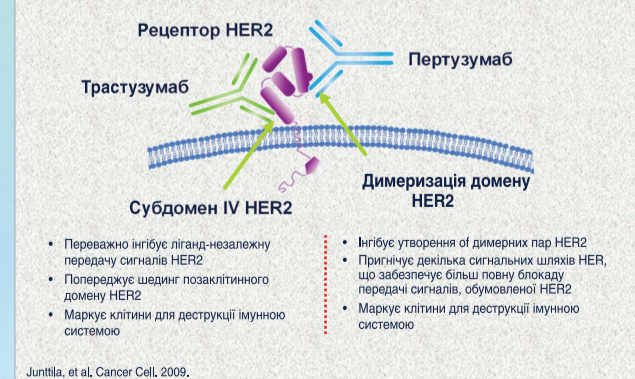


Рис. 2

підгрупах (незалежно від віку, гормоночутливості, наявності вісцеральних метастазів, статусу за шкалою ECOG, попередньої хіміотерапії та кількості її ліній, статусу експресії рецепторів прогестерону).

Еверолімус затверджений FDA у липні 2012 р. для лікування окремої категорії жінок із РГЗ.

## 5. Поєднання передопераційної хіміотерапії і променевої терапії подвоює загальну виживаність у разі раку стравоходу і гастроєзофагеального з'єднання

Стравохід і гастроєзофагеальне з'єднання — анатомічно складна ділянка для проведення хірургічних втручань, що помітно обмежує можливості та ефективність оперативного лікування. У 2012 р. було показано, що передопераційна хіміотерапія похідним платини карбоплатини і паклітакселом у комбінації з опроміненням має суттєві переваги порівняно з лише хірургічним втручанням. Дослідження III фази CROSS, у якому вивчалася ця схема лікування, показало, що передопераційна хіміотерапія та променева терапія подовжують медіану загальної виживаності з 24 до 49 міс. Експерти вважають, що ці дані можуть змінити стандарт лікування для більшості пацієнтів із раком стравоходу і шлунково-стравохідного з'єднання.

## 6. Препарат регорафеніб покращує загальну виживаність хворих на метастатичний колоректальний рак, що рецидивував

Метастатичний колоректальний рак (мКРР) — досить поширене захворювання, що має відносно слабку чутливість до хіміотерапії. Вітчизняні онкологи ще пам'ятають часи, коли тривалість життя хворих на мКРР не перевищувала 1 року. Сучасні таргетні препарати, зокрема бевацизумаб, та їх комбінації з хіміотерапією дозволили збільшити медіану виживаності пацієнтів із мКРР до 24–26 міс. Проте в деяких хворих через певний час розвивалася резистентність до всіх стандартних терапевтичних схем, включаючи таргетну терапію.

Дослідження III фази показали, що мультитаргетний препарат регорафеніб ефективний у пацієнтів із мКРР, чия хвороба прогресувала після всіх стандартних ліній терапії. За відсутності альтернатив регорафенібу для контролю в дослідженні використовувалося плацебо. Показано, що регорафеніб порівняно з плацебо достовірно збільшує період загальної виживаності хворих. На підставі цих даних у вересні 2012 р. FDA затвердило регорафеніб для використання у популяції пацієнтів із мКРР, які раніше тривалий час лікувалися.

Слід відзначити, що в цілому завдяки низці послідовних досягнень клінічної онкології за останні роки вдалося збільшити медіану виживаності хворих на мКРР у 4 рази.

## 7. Ензалутамід покращує виживаність і стає новим стандартом лікування раку передміхурової залози

Рак передміхурової залози — захворювання, що має тривалий перебіг, лікується за допомогою консервативних методів, проте характеризується схильністю до послідовного розвитку резистентності до антиандрогенів та хіміотерапії. Це вимагає пошуку нових засобів чи схем лікування. Дослідження III фази вивчало ефективність використання нового андрогенового інгібітора ензалутаміду в лікуванні чоловіків з гормонорезистентним раком передміхурової залози, які раніше отримували хіміотерапію доцетакселом. Медіана загальної виживаності у групі ензалутаміду становила 18,4 міс порівняно з 13,6 міс у групі плацебо. За результатами дослідження в серпні 2012 р. ензалутамід було затверджено FDA для лікування певної групи хворих на метастатичний рак передміхурової залози.

## 8. У разі рецидиву платинорезистентного раку яєчників хіміотерапія в комбінації з таргетним препаратом є ефективнішою, ніж тільки хіміотерапія

У клінічних випробуваннях III фази виявлено, що додавання таргетного препарату бевацизумабу до стандартної хіміотерапії відтермінує прогресування захворювання у жінок з платинорезистентним раком яєчників (рис. 3). Інгібітор ангиогенезу бевацизумаб входить у стандарти лікування КРР, раку нирки.

Близько року тому були оприлюднені дані щодо можливого використання зазначеного таргетного препарату в першій лінії лікування запущеного раку яєчників, показані переваги використання бевацизумабу в комбінації з хіміотерапією у пацієнтів, які відповідають на лікування препаратами платини. Нове дослідження демонструє, що у хворих, які не відповідають на терапію препаратами платини, поєднання останніх з бевацизумабом удвічі подовжує виживаність без прогресування хвороби.

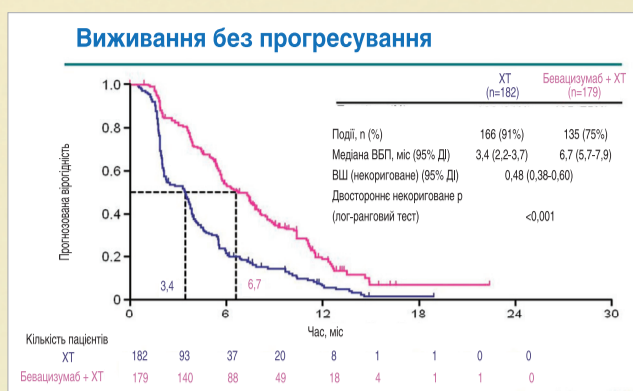


Рис. 3

## Ефективність і безпека Вісмодегібу при занедбаному базальноклітинному раку

Параметр	Метастатична БКК (n=33)	Місцеворозповсюджена БКК (n=63)
Загальний ефект (ORR)	30%	43%
Медіана тривалості ефекту (DOR), міс	7,6	7,6
Медіана виживання без прогресії (PFS), міс	9,5	9,5

From: New Engl J Med. Sekula A et al. Efficacy and Safety of Vismodegib in Advanced Basal-Cell Carcinoma. 36(23):2171-79.

Рис. 4

Описане дослідження одним з перших показало покращення результатів у випадку застосування комбінації таргетної терапії та хіміотерапії у цієї категорії хворих. Таким чином, сьогодні бевацизумаб у комбінації з хіміотерапією може бути використаний у хворих на рак яєчників, які раніше не лікувалися, у разі рецидивів захворювання, а також у найбільш проблемній категорії пацієнтів, у яких прогресування онкологічного процесу спостерігається на тлі лікування препаратами платини.

## 9. Новий препарат кабозантиніб значно відтермінує прогресування медулярного раку щитовидної залози

Медулярний рак щитовидної залози становить лише 4% у структурі всіх злоякісних пухлин цього органу, проте його метастатична форма характеризується вкрай несприятливим прогнозом. Донедавні препарати, здатні впливати на виживаність пацієнтів із цим захворюванням, були відсутні. Нині як одне з найвизначніших наукових досягнень розцінюють результати рандомізованого випробування III фази, в якому показано, що використання нового мультитаргетного препарату кабозантинібу приводить до зменшення розмірів пухлини у 28% пацієнтів. У цілому кабозантиніб відтермінував прогресування захворювання на 7 міс порівняно з плацебо. Сьогодні FDA розглядає схвалення цього препарату для лікування хворих на неоперабельний медулярний рак щитовидної залози.

## 10. Комбінована хіміотерапія подовжує виживаність у деяких пацієнтів з пізніми стадіями недрібноклітинного раку легені

Це досягнення стосується проблемної групи хворих на недрібноклітинний рак легені (НДКРЛ), у яких хіміотерапія і спричинені нею побічні ефекти асоціюються з підвищеним ризиком через важкий загальний стан (статус за шкалою ECOG — 2). Дослідження III фази показало, що комбінація пеметрекседу і препарату — похідного платини II покоління може подовжити виживаність пацієнтів із пізніми стадіями НДКРЛ. Медіана загальної виживаності у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, становила 9,6 проти 5,1 міс у пацієнтів, які лікувалися лише пеметрекседом, що, зважаючи на важкий стан хворих, є суттєвим досягненням. Окрім того, комбіноване лікування в цілому переносилося пацієнтами краще, ніж монотерапія пеметрекседом.

## 11. Блокування сигнального шляху Hedgehog зупиняє ріст базальноклітинної карциноми

Базальноклітинні карциноми, для яких у цілому характерний повільний локалізований ріст, в окремих випадках схильні до агресивного перебігу. Дослідження II фази показало, що новий препарат вісмодегіб є ефективним засобом профілактики та лікування базальноклітинної карциноми у пацієнтів із рідкісними, резистентними до лікування станами, відомими як базальноклітинний невуз (рис. 4). Вісмодегіб впливає на специфічний сигнальний шлях Hedgehog, що є активним в ембріональних тканинах і базальноклітинній карциномі.

У січні 2012 р. FDA затвердило вісмодегіб для лікування пацієнтів із місцевопоширеною базальноклітинною карциномою, які не є кандидатами на операцію або променеву терапію, а також пацієнтів із метастазами.

## 12. Пазопаніб затримує прогресування хвороби у пацієнтів зі стійкими до хіміотерапії метастатичними саркомами м'яких тканин

Дослідження III фази показало, що таргетний препарат пазопаніб (віднедавна зареєстрований в Україні для лікування раку нирки) може бути ефективним у пацієнтів з прогресуючою на тлі хіміотерапії саркомою м'яких тканин. У середньому хвороба прогресувала після 4,6 міс у пацієнтів, які отримували пазопаніб, порівняно з 1,6 міс у хворих, які лікувалися плацебо; медіана загальної виживаності була однаковою в обох групах.

## 13. Скринінг гнучким ректороманоскопом знижує смертність від деяких типів КРР

Дослідження за участю понад 150 тис. учасників виявило, що профілактичне обстеження гнучким ректороманоскопом достовірно знижує захворюваність і смертність від КРР. Порівняно зі звичайними процедурами скринінг гнучким ректороманоскопом приводить до скорочення захворюваності та зниження смертності від КРР на 21 і 26% відповідно. Одержані дані дають відповідь на актуальні питання, що стосуються доцільності та методу проведення скринінгових обстежень осіб із групи ризику розвитку КРР.

## 14. Антипсихотичний препарат оланзапін може припинити зумовлені хіміотерапією нудоту і блювання

Дослідження III фази показали значні переваги антипсихотичного препарату оланзапіну порівняно зі стандартним антиеметиком метоклопрамідом у запобіганні спричиненим хіміотерапією нудоті і блюванню. Ці результати важливі для пацієнтів, у яких, незважаючи на планове профілактичне лікування, мають місце подібні негативні наслідки хіміотерапії. Таким чином, з'явилися можливості для лікування окремих складних випадків нудоти і блювання, що раніше не піддавалися корекції і суттєво впливали на якість життя хворих.

## 15. Антидепресант дулоксетин знімає біль від спричиненої хіміотерапією периферичної нейропатії

Лікування периферичної нейропатії, що виникає в онкологічних хворих, які отримують хіміотерапію на основі таксанів або препаратів платини, є актуальною проблемою сучасної онкології. Дослідження III фази показало, що дулоксетин — інгібітор зворотного захвату серотоніну та норадреналіну — є ефективнішим за плацебо в лікуванні цього стану. Ефективність дулоксетину пояснюється його здатністю впливати на формування більового синдрому на рівні центральної нервової системи, забезпечуючи підвищення порогу більової чутливості. Таким чином, дулоксетин може бути корисним для використання в складі супровідної терапії хворих на рак, які страждають від побічних ефектів хіміопрепаратів.

Більш докладну інформацію про останні наукові досягнення можна знайти в щорічному звіті ASCO ([www.cancerprogress.net/cca](http://www.cancerprogress.net/cca)).

Таким чином, нові наукові знання суттєво розширюють можливості лікування низки онкологічних захворювань, а також забезпечують нові підходи до профілактики та корекції серйозних побічних реакцій хіміотерапії. Виникає логічне запитання: в якій мірі ці відкриття можуть бути використані для лікування реальних хворих в Україні, адже деякі з них пов'язані з появою принципово нових препаратів?

У цьому контексті слід зазначити, що останнім часом період між офіційним визнанням FDA нових лікарських засобів, призначених саме для використання в онкології, та їх реєстрацію в Україні становить 1,5–2 року. До офіційної реєстрації в Україні також є можливість отримати таке лікування: для цього необхідно звернутися до Міністерства охорони здоров'я України та отримати дозвіл на одноразове введення відповідного інноваційного препарату і його використання з лікувальною метою для конкретного хворого за наявності прямих показань.

Підготувала Катерина Котенко  
UA.PA.ONCO.2013.03.01