ZU_2014_Onko_3.qxd 27.06.2014 15:43 Page 6

ASCO
American Society of Clinical Oncology
Making a world of difference in cancer care

На конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO; г. Чикаго, США, 2014 г.) большое внимание уделялось вопросам индивидуализированного подхода к лечению рака. Подчеркивалось, что персонализированная медицина должна учитывать не только индивидуальные молекулярные характеристики онкологического заболевания, но и индивидуальные физические, личностные характеристики пациента, его цели и предпочтения. За последний год были получены новые данные, касающиеся возможностей применения таргетных препаратов при ряде заболеваний, расширились знания о молекулярно-генетических маркерах, позволяющих предсказать эффективность лечения. Рассмотрим некоторые сообщения, вызвавшие заметный резонанс.

Метастатический колоректальный рак (мКРР): роль анти-EGFR- и анти-VEGF-терапии

Результаты исследований, касающихся современных возможностей анти-EGFR-терапии при мКРР, озвученные на ASCO 2013 г., стали основанием для высоких ожиданий по результатам текущего года. Так, озвученное в 2013 г. исследование, в котором сравнивали анти-EGFR-терапию (цетуксимаб) с анти-VEGF-терапией (бевацизумаб) в сочетании с режимом химиотерапии FOLFIRI, показало достоверное различие в частоте ответов между этими группами (62% для цетуксимаба, 58% для бевацизумаба; p=0,18), лишь незначительное преимущество бевацизумаба по сравнению с цетуксимабом в отношении выживаемости без прогрессирования (10,3 против 10,0 мес) и достоверное преимущество цетуксимаба относительно увеличения общей выживаемости (28,7 по сравнению с 25,0 мес; p=0,017) (Heinemann, 2013). При этом цетуксимаб назначался пациентам с диким типом гена KRAS (т. е. с достоверным отсутствием мутации в экзоне 2). Похожие результаты были получены позднее в исследовании (Shwartzberg, JCO, 2014), в котором сравнивался бевацизумаб и панитумумаб в сочетании с режимом FOLFOX.

За последний год получены новые важные сведения в отношении молекулярного профиля опухоли, при котором может назначаться анти-EGFR-терапия. Если ранее для предположения отрицательного эффекта от лечения EGFR-ингибиторами считалось достаточным определить наличие KRAS-мутации в экзоне 2, то в настоящее время к программе молекулярной диагностики добавили тестирование на наличие мутации NRAS. Показано, что преимущества цетуксимаба и других анти-EGFR-препаратов распространяются только на пациентов, у которых отсутствуют RAS-мутации любого типа.

Первые результаты в этом отношении получены в исследовании PRIME, в котором изучалась эффективность EGFR-ингибитора панитумумаба в 1-й линии терапии совместно с режимом FOLFOX при мКРР. В исследовании отмечено увеличение общей выживаемости пациентов только в группе с отсутствием любых мутаций в генах RAS. В этом же исследовании отмечено выраженное отрицательное влияние на общую и безрецидивную выживаемость больных мКРР при наличии мутаций KRAS и NRAS. Подобные результаты также были воспроизведены в других исследованиях (PEAK, FIRE3), в которых показаны достоверные преимущества анти-EGFR-препаратов относительно общей выживаемости в группах с отсутствием любых RAS-мутаций по сравнению с группами с отсутствием только мутации гена KRAS в экзоне 2. В исследовании CRYSTAL (FOLFIRI + цетуксимаб) уже использовалось расширенное RAS-тестирование. Явные выгоды от терапии в этом исследовании получены только у пациентов с диким типом гена RAS (разница в общей выживаемости 8 мес в пользу комбинированного лечения по сравнению с химиотерапией). Кроме того, было достоверно подтверждено, что наличие конкретных мутаций является предиктором отрицательного влияния лечения на продолжительность жизни пациента.

В данном контексте интересны результаты нового рандомизированного исследования CALGB/SWOG 80405, в котором участвовала большая популяция пациентов с мКРР (n=1140), у которых было подтверждено отсутствие мутации гена KRAS в экзоне 2. В исследовании сравнивались цетуксимаб и бевацизумаб в комбинации с химиотерапией (режимы FOLFOX или FOLFIRI). В итоге не выявлено достоверных различий в выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости между обеими группами. Режим, основанный на комбинации FOLFOX, показал незначительное преимущество по выживаемости в пользу цетуксимаба, которое не достигло уровня статистической достоверности. Проявления токсичности лечения в целом были похожими в обеих группах. В группе цетуксимаба по сравнению с группой бевацизумаба наблюдалась сыпь (40 против 0%) и были более частыми случаи диареи (59 против 45%). В группе бевацизумаба чаще по сравнению с группой цетуксимаба отмечались случаи гипертензии (35 против 3%) и осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (10 против 2%). Однако общее качество жизни пациентов, по оценкам исследователей, было схожим в обеих группах.

По результатам научных данных, представленных в рамках конгресса ASCO, существует необходимость проведения обязательного анализа всех RAS-мутаций перед назначением анти-EGFR-препаратов с целью отсеивать группу пациентов, у которой данная терапия будет проявлять отрицательный эффект. В группе больных, у которых подтверждено отсутствие мутации гена KRAS в экзоне 2, не было показано достоверных различий в отношении общей выживаемости при использовании анти-EGFR- и анти-VEGF-терапии. Анти-VEGF-терапия (бевацизумаб) проявляет активность в отношении всей популяции пациентов с мКРР вне зависимости от статуса RAS и является значимой опцией для лечения больных, у которых подтверждено наличие мутаций.

Результаты рандомизированного двойного слепого исследования III фазы RADIANT

Озвучены результаты исследования RADIANT, в котором изучалась адъювантная терапия эрлотинибом по сравнению с плацебо у больных со стадиями IB-IIIA немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) и экспрессией рецепторов эпидермального фактора роста EGFR (по результатам ИГХ/FISH). В исследование были включены пациенты, перенесшие полную резекцию опухоли и получавшие или не получавшие адъювантную химиотерапию (K. Kelly et al., ASCO, 2014).

Доказанная ранее эффективность эрлотиниба при распространенном НМРЛ послужила основанием для оценки его применения в адъювантном режиме. Результаты предшествующего исследования BR21, где эрлотиниб использовался при прогрессировании заболевания после I или II линии химиотерапии, позволили предполагать, что пациенты с EGFR-позитивными опухолями получат наибольшие преимущества от терапии эрлотинибом. В исследовании RADIANT больные НМРЛ после резекции опухоли были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы эрлотиниба (150 мг/сут) или плацебо. Пациенты в группах были стратифицированы по стадии заболевания, гистологическому подтипу опухоли, предшествующей адъювантной химиотерапии, статусу курения, а также EGFR-статусу. Первичной конечной точкой исследования была безрецидивная выживаемость в общей группе. Вторичные конечные точки включали общую выживаемость в общей группе, а также безрецидивную и общую выживаемость в группе с мутацией EGFR (del 19/L858R) (рис. 1).

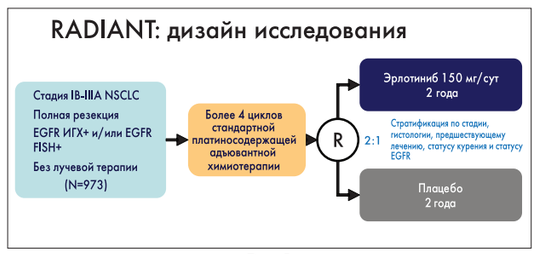

Рис. 1

В рамках исследования в период с ноября 2007 г. по июль 2010 г. были рандомизированы 973 пациента. Исходные характеристики больных были сбалансированы между группами (возраст >65 – 41%; женский пол – 41%; стадия IB – 51%, стадия II – 33%, стадия IIIA – 16%; аденокарцинома – 59%; предшествующая адъювантная химиотерапия – 53%; никогда не курившие – 20%; экспрессия EGFR – 72%, наличие мутации EGFR – 16,5%). Планируемое количество событий (410) для проведения окончательного анализа было достигнуто в апреле 2013 г. Медиана продолжительности лечения составила 12 мес для группы эрлотиниба и 22 мес для группы плацебо, медиана наблюдения составила 47 мес для обеих групп. В исследовании не обнаружено различий в безрецидивной выживаемости при анализе общей группы; разница между вторичными конечными точками также оказалась незначительной.

В группе пациентов с мутацией EGFR терапия эрлотинибом привела к увеличению безрецидивной выживаемости по сравнению с плацебо (медиана 46,4 против 28,5 мес; отношение шансов 0,61; 95% ДИ от 0,384-0,981; p=0,039) однако этот результат не является статистически достоверным(рис. 2). В исследование RADIANT были включены больные, у которых присутствовали мутации в гене, кодирующем EGFR, а именно делеции в экзоне 19 и точечные мутации в экзоне 21 (L858R); из них 102 пациента рандомизированы в группу эрлотиниба и 59 лиц в группу плацебо. Медиана продолжительности лечения в этой когорте составила 21,2 мес в группе эрлотиниба и 21,9 мес в группе плацебо. Медиана общей выживаемости до сих пор не достигнута ни в одной из групп, поэтому возможности интерпретации ограничены.

По мнению исследователей, результаты исследования RADIANT позволяют предполагать, что адъювантная терапия эрлотинибом после радикального хирургического лечения может продлевать безрецидивную выживаемость у пациентов с НМРЛ при наличии мутаций EGFR. По мнению авторов исследования, дальнейшее изучение эрлотиниба в адъювантной терапии НМРЛ при наличии мутаций EGFR является оправданным и

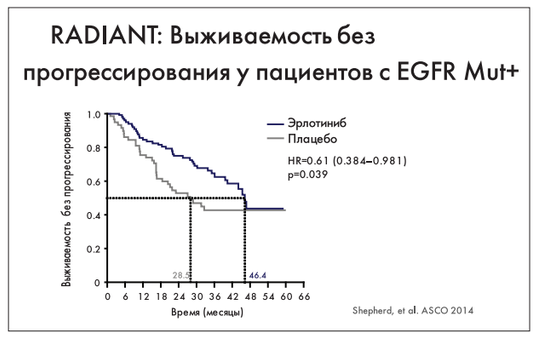

Рис. 2

перспективным. Профиль переносимости и безопасности эрлотиниба на поздних стадиях заболевания в данном исследовании согласовался с известным ранее. Наиболее частыми побочными явлениями применения препарата были сыпь и диарея – в основном слабо выраженные или средней степени тяжести.

Как известно, более ранние исследования показали, что эрлотиниб эффективен у пациентов с мутациями EGFR, причем у некоторых из них наблюдаемый эффект является сильным и длительным. Согласно рекомендациям Европейского общества медицинских онкологов (ESMO), наличие мутаций в гене EGFR является показанием к применению эрлотиниба в качестве терапии первой линии НМРЛ. В общей популяции больных НМРЛ частота обнаружения EGFR-мутаций не превышает 10%, причем 90% этих мутаций наблюдается в 19 или 21 экзонах. Наличие таких мутаций может быть одним из ключевых механизмов опухолевой прогрессии, так как приводит к избыточной активности рецептора после его связывания с лигандом, но в то же время может способствовать эффективному и более длительному связыванию препаратов с тирозинкиназой рецептора-мишени.

Эрлотиниб в комбинации с бевацизумабом в первой линии терапии распространенного НМРЛ с мутацией EGFR

В рамках конгресса были представлены результаты мультицентрового исследования (T. Kato et al., ASCO, 2014), в котором сравнивалась эффективность комбинированного лечения эрлотинибом и бевацизумабом с таковой монотерапии эрлотинибом у пациентов, не получавших ранее лечения по поводу распространенного неплоскоклеточного НМРЛ. В рамках исследования 154 пациента были рандомизированы в равные группы, одна из которых получала эрлотиниб (150 мг/сут) в комбинации с бевацизумабом (15 мг/кг каждые 3 нед), а вторая – монотерапию эрлотинибом (150 мг/сут). Лечение проводилось до прогрессирования заболевания или до развития неприемлемой токсичности.

Главным критерием эффективности были различия между группами в медиане выживаемости без прогрессирования, оцениваемой независимым комитетом. Вторичные конечные точки включали частоту ответов, общую выживаемость, безопасность, качество жизни. Медиана выживаемости без прогрессирования в общей группе у пациентов, получавших комбинацию таргетных препаратов, составила 16,0 мес против 9,7 мес в группе эрлотиниба (отношение шансов 0,54; 95% ДИ 0,36-0,79; p=0,0015). У пациентов с EGFR-мутациями также отмечено преимущество комбинированной терапии: в группе с делецией в экзоне 19 медиана выживаемости без прогрессирования составила 18,0 против 10,3 мес при монотерапии эрлотинибом, у больных с мутацией в L858R – 13,9 против 7,1 мес соответственно. Частота ответов на лечение также была выше в группе комбинированной терапии – 69,3 против 63,6%. Частота появления токсичности III-IV степени в группе комбинированной терапии была выше – 25,3 против 19,5%.

Авторы исследования делают вывод, что комбинация эрлотиниба и бевацизумаба приводит к лучшим результатам выживаемости без прогрессирования у пациентов с распространенным НМРЛ при наличии мутаций EGFR, которые ранее не получали лечения.

Перевод с англ. ***Катерины Котенко***