

На протяжении 5 дней октября итальянский город Милан стал столицей мирового онкологического сообщества. 35-й конгресс ESMO объединил более 16 тыс. участников, в том числе свыше 13 тыс. медицинских онкологов, 380 представителей средств массовой информации и около 400 пациентов, принявших участие в отдельном семинаре. Такое рекордное количество делегатов и гостей мероприятия можно объяснить уникальной научной программой конгресса, включившей представление результатов большого числа оригинальных исследований, которые уже сегодня кардинальным образом изменяют подходы к лечению ряда злокачественных новообразований.

Исследования, которые изменяют клиническую практику

По мнению пресс-секретаря ESMO, профессора Фортунато Сьярдиелло, одними из важнейших для клинической практики были результаты крупного рандомизированного исследования III фазы COU-AA-301 с участием больных раком предстательной железы (РПЖ), ранее не ответивших на гормоно- и химиотерапию. В этом исследовании препарат абиратерон значительно увеличил выживаемость у мужчин с кастрационнорезистентным РПЖ. (В настоящее время термин «кастрационнорезистентный РПЖ» заменил устаревшие понятия «гормонорефрактерный/гормонорезистентный РПЖ». — Прим. авт.) Общая выживаемость пациентов, получавших абиратерон + преднизон, составила в среднем 14,8 мес по сравнению с 10,9 мес в группе больных, у которых кортикостероид сочетался с плацебо. Кроме того, наблюдались достоверные различия в пользу изучаемого препарата по таким показателям, как время до биохимического (т. е. определенного по увеличению простатического специфического антигена — ПСА) прогрессирования заболевания, выживаемость без радиографического прогрессирования и частота ответа ПСА. Абиратерон блокирует синтез тестостерона путем подавления CYP17A1 — печеночного фермента, принимающего участие в образовании дегидроэпиандростерона и андростендиона (предшественников тестостерона). Как отметил ведущий автор исследования Йохан де Боно, представивший его результаты на конгрессе, благодаря инновационному механизму действия, хорошей переносимости и эффективности в популяции больных, для которых отсутствуют другие методы лечения, абиратерон открывает новую эру в фармакотерапии РПЖ.

OPTIMAL стало первым проспективным исследованием III фазы, показавшем, что эрлотиниб превосходит стандартную химиотерапию на основе препарата платины у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с EGFR-активирующими мутациями (EGFR — рецептор эндотелиального фактора роста). Выживаемость без прогрессирования в группе эрлотиниба была значительно выше по сравнению с контролем (13,1 vs 4,6 мес). Эрлотиниб также улучшал частоту объективного ответа (83 vs 36%). Анализ биомаркеров (мутаций KRAS, EGFR T790M, HER2, BRAF, PIK3CA и PTEN, амплификации c-MET) показал, что единственным предиктором большей эффективности эрлотиниба по сравнению с карбоплатином/гемцитабином была мутация EGFR в экзоне 19.

В ходе исследования RADIANT-2 были получены данные об эффективности перорального ингибитора mTOR (мишени рапамицина млекопитающих) эверолимуса у пациентов с нейроэндокринными опухолями поздних стадий — патологии, при которой доступные методы лечения предусматривают применение октреотида и очень агрессивной химиотерапии. В основной группе эверолимус назначался в дозе 10 мг/сут в комбинации с октреотидом LAR (30 мг внутримышечно каждые 28 дней); больные контрольной группы получали плацебо + октреотид LAR. Комбинированная терапия позволила продлить выживаемость без прогрессирования на 5,1 мес по сравнению с контролем. В исследовании RADIANT-3, в котором участвовали пациенты с панкреатическими нейроэндокринными опухолями, в группе эверолимус + наилучшее поддерживающее лечение наблюдалось снижение риска прогрессирования заболевания на 65% и увеличение выживаемости без прогрессирования с 4,6 до 11,0 мес по сравнению с группой плацебо + наилучшее поддерживающее лечение.

Согласно предварительным данным продолжающегося исследования ICON-7, добавление бевацизумаба к стандартной химиотерапии рака яичников улучшает выживаемость без прогрессирования примерно на 15%. Кроме

того, наблюдается тенденция к улучшению общей выживаемости пациенток, получающих бевацизумаб. Основываясь на этих результатах, авторы считают, что в дальнейших исследованиях с участием больных раком яичников поздних стадий бевацизумаб будет использоваться в качестве стандартной терапии сравнения.

Значение мутаций EGFR при ...раке легкого

На конгрессе были представлены окончательные результаты по общей выживаемости пациентов, принимавших участие в исследовании III фазы IPASS. В ходе этого исследования оценивали выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость у больных с НМРЛ поздних стадий, получавших в качестве 1-й линии терапии гефитиниб или комбинацию карбоплатина и паклитаксела. Пациенты, включенные в IPASS, никогда не курили либо были легкими курильщиками в прошлом.

Результаты исследования IPASS показали отсутствие статистически значимого различия в общей выживаемости больных, у которых лечение начиналось с гефитиниба (18,8 мес) или химиотерапии (17,4 мес). Этот факт авторы объясняют тем, что значительной части пациентов после прогрессирования заболевания на фоне терапии 1-й линии назначались другие схемы лечения. Так, в группе гефитиниба 60% больных после прогрессирования получали химиотерапию на основе препарата платины, а в группе карбоплатина/паклитаксела 51% пациентов были переведены на монотерапию гефитинибом или эрлотинибом.

Среди пациентов, опухоль которых содержала мутации EGFR, медиана выживаемости составила 21,6 мес в группе гефитиниба и 21,9 мес в группе комбинированной химиотерапии. У больных без мутаций EGFR этот показатель был значительно хуже — 11,2 и 12,7 мес соответственно. Таким образом, мутации EGFR ассоциировались с более благоприятным прогнозом НМРЛ независимо от того, какие препараты назначались в качестве 1-й линии терапии.

Двумя годами ранее на конгрессе ESMO 2008 были представлены предварительные результаты исследования IPASS, согласно которым выживаемость без прогрессирования среди пациентов с мутациями EGFR была выше в случае начала лечения с гефитиниба.

...раке молочной железы

Европейские исследователи впервые показали, что таргетное воздействие на EGFR может обеспечивать значительные клинические преимущества у женщин с тяжело поддающимся лечению тройным негативным раком молочной железы — РМЖ (отрицательным по рецепторам эстрогенов, прогестерона и HER2). Такие опухоли ассоциируются с плохим прогнозом, так как, с одной стороны, имеют тенденцию к очень быстрому распространению, а с другой — не отвечают на большинство методов лечения.

Исследование проводилось в клинических центрах Испании, Австрии, Португалии, Великобритании и Израиля. 177 женщин с метастатическим тройным негативным РМЖ рандомизировали для получения цетуксимаба (стартовая доза 400 мг/м², затем 250 мг/м² еженедельно) и цисплатина (до шести 3-недельных циклов) или монотерапии цисплатином. В случае прогрессирования заболевания разрешалось переводить больных на комбинированную терапию или продолжать лечение только цетуксимабом.

Общая частота ответа на лечение в группе цетуксимаба/цисплатина была почти в 2 раза выше по сравнению с этим показателем в группе, где применялся только цисплатин (20 vs 10,3%). Кроме того, добавление цетуксимаба к цисплатину более чем в 2 раза увеличило выживаемость без прогрессирования — с 1,5 до 3,7 мес.

Результаты данного исследования указывают на то, что EGFR играет важную роль в прогрессировании тройного негативного РМЖ.

Перспективы лечения уротелиального рака

Уротелиальные злокачественные опухоли поражают ткань, выстилающую внутреннюю поверхность мочевого пузыря и других отделов мочевой системы. При развитии метастазов выживаемость пациентов с уротелиальным раком составляет 12–15 мес. Схемы стандартной химиотерапии могут продлить жизнь таким больным только в 10–15% случаев, как правило, при отсутствии других значимых соматических заболеваний.

В ходе исследования II фазы ученые из Италии изучали применение при метастатическом уротелиальном раке пазопаниба — селективного ингибитора нескольких

сигнальных путей, участвующих в росте опухоли и ангиогенезе. На конгрессе были представлены предварительные результаты данного исследования.

К настоящему времени в исследование включили 18 пациентов из планируемых 41. У каждого больного диагностирован метастатический уротелиальный рак, ранее не ответивший на одну и более схем химиотерапии. Пазопаниб назначали по 800 мг 1 р/сут до прогрессирования заболевания или развития непереносимых побочных эффектов.

По данным позитронно-эмиссионной томографии, проводимой ежемесячно, у 12 из 18 больных на фоне лечения наблюдается отмирание метастазов — феномен, называемый некротической эволюцией. Отразится это на выживаемости или нет, покажет более длительное наблюдение за пациентами.

Интересно отметить, что исследование спонсируется не фармкомпанией, а Национальным институтом рака г. Милана.

Сексуальные расстройства как побочные эффекты таргетных препаратов

За последние годы новые препараты, целенаправленно воздействующие на молекулярные механизмы канцерогенеза, значительно улучшили эффективность лечения больных раком. Однако за пользу от терапии таргетными препаратами часто приходится расплачиваться сексуальной жизнью — к такому выводу пришли французские ученые.

В ходе исследования авторы наблюдали 51 пациента (40 мужчин и 11 женщин), получавших таргетные препараты на протяжении более 3 мес без прогрессирования заболевания, с целью изучения изменений их сексуальной жизни. Применялись такие препараты, как сунитиниб, сорафениб, темсилолимус, эверолимус, бевацизумаб, эрлотиниб и цетуксимаб. Мужчины заполняли опросник IIEF (Международный индекс эректильной функции), включающий вопросы об эректильной функции, удовлетворенности половым актом, оргазмической функции, сексуальном влечении и общем удовлетворении. Женщинам предлагалось заполнить опросник FSFI (Индекс женской сексуальной функции), содержащий вопросы о либидо, сексуальном возбуждении, лубрикации, оргазме, удовлетворенности и боли.

Средняя оценка по IIEF у мужчин составила 40, т. е. 53% от максимальной. У женщин сексуальная функция снижалась еще более выражено (оценка по FSFI 8,4 — 24% от максимальной).

У наблюдаемых пациентов снижались качество и интенсивность сексуальной жизни. Более половины участников выражали желание удовлетворить свою сексуальность, однако многие из них испытывали трудности в инициации разговора об этой проблеме со своим врачом.

Как отмечают авторы исследования, оценка влияния противоопухолевой терапии на сексуальную жизнь в клинических исследованиях является скорее исключением, чем правилом. По их мнению, онкологи должны предлагать своим пациентам диагностику сексуальных расстройств на протяжении периода терапии, а при их выявлении — назначать соответствующее лечение либо направлять больного к специалисту.

Продление 1-й линии химиотерапии улучшает выживаемость больных метастатическим РМЖ

Как показал новый метаанализ, вопреки мнению большинства онкологов продление химиотерапии после достижения контроля заболевания позволяет увеличить общую выживаемость пациенток с метастатическим РМЖ.

До настоящего времени велись дискуссии относительно того, как долго следует продолжать химиотерапию после достижения контроля заболевания, если она не сопровождается существенными побочными эффектами. На практике количество циклов химиотерапии, назначаемых больному, обычно определяется в зависимости от ответа на лечение, улучшения симптомов и появления побочных эффектов.

Целью метаанализа, проведенного итальянскими исследователями, было получить ответ на вопрос, ассоциируется ли продление химиотерапии после стабилизации заболевания с улучшением выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

Авторы идентифицировали 11 рандомизированных исследований, сравнивавших химиотерапию большей и меньшей продолжительности у 2269 больных метастатическим РМЖ. Полученные данные показали, что в целом более длительная химиотерапия ассоциировалась со снижением риска прогрессирования на 34% (прогрессирование



определялось как значительное увеличение размеров метастазов и/или развитие новых метастатических очагов). Кроме того, более продолжительное применение химиопрепаратов обеспечивало снижение общей смертности в среднем на 9%.

Результаты метаанализа являются основанием для пересмотра существующих рекомендаций по лечению метастатического РМЖ относительно продолжения химиотерапии и после стабилизации заболевания при условии ее хорошей переносимости. Одним из наиболее важных вопросов, которые предстоит изучить в дальнейших исследованиях, является поиск оптимальных режимов применения комбинированной химиотерапии и новых таргетных препаратов, а также оценка эффективности пролонгированной терапии в разных популяциях пациенток с метастатическим РМЖ (в зависимости от экспрессии гормональных рецепторов в опухоли, статуса HER2 и т. д.).

Цетуксимаб не принес дополнительной пользы пациентам с метастатическим колоректальным раком, получающим в качестве 1-й линии терапии лечение по схеме NORDIC FLOX

Шведские ученые представили на конгрессе ESMO 2010 неожиданные результаты исследования NORDIC VII, включившего 566 пациентов с метастатическим колоректальным раком из Швеции, Дании, Норвегии, Финляндии и Исландии, которых рандомизировали для получения лечения по одной из трех схем: 5-фторурацил + лейковорин + оксалиплатин (NORDIC FLOX), FLOX + цетуксимаб до прогрессирования заболевания либо FLOX в интермиттирующем режиме + постоянный прием цетуксимаба.

В целом в популяции NORDIC VII статистически значимые различия в частоте ответа на терапию, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости между группами не наблюдались. Различия отсутствовали и в подгруппах больных с «диким» и мутантным типами гена KRAS. По словам авторов, это стало неожиданностью, так как в ряде проведенных ранее исследований было показано, что положительный эффект от лечения цетуксимабом достигается только у пациентов без мутаций KRAS.

В завершившихся недавно нескольких исследованиях, в которых цетуксимаб применялся в 1-й линии лечения колоректального рака, были получены противоречивые результаты. В исследовании III фазы CRYSTAL цетуксимаб в комбинации со схемой на основе иринотекана (FOLFIRI) оказывал положительный эффект, а в исследовании II фазы OPUS наблюдался благоприятный эффект при назначении цетуксимаба одновременно со схемой на основе оксалиплатина FOLFOX. В то же время в исследовании III фазы COIN, в котором в качестве стандарта также использовалась схема с оксалиплатином, добавление к последней цетуксимаба не обеспечивало дополнительных преимуществ.

Грудное вскармливание безопасно для женщин, перенесших лечение по поводу РМЖ

На сегодня отсутствуют доказательства того, что грудное вскармливание после лечения РМЖ опасно для матери или ребенка. Несмотря на это, многие онкологи рекомендуют своим пациенткам после завершения терапии отказаться от кормления грудным молоком, что лишает женщину нормального материнства, а ребенка — многочисленных преимуществ грудного вскармливания из-за необоснованных страхов.

В ходе исследования ученые из Италии наблюдали 20 женщин, родивших после завершения терапии по поводу РМЖ. Из них 10 пациенток кормили своих детей грудным молоком, а остальные использовали питательные смеси. Большинство женщин, отказавшихся от грудного вскармливания, сделали это по рекомендации своего лечащего врача.

Наблюдение за пациентками на протяжении 4 лет после родов показало, что кормление грудным молоком не оказывало какого-либо отрицательного воздействия на исходы лечения РМЖ. За этот период было зафиксировано два рецидива — по одному в каждой группе женщин.

Исследователи идентифицировали два основных фактора, которые ассоциировались с успешным длительным кормлением грудным молоком.

Первым был тип операции на молочной железе. Все женщины были склонны кормить непораженной грудью, однако органосохраняющая операция обеспечивала значительно больше шансов на долгосрочное грудное вскармливание по сравнению с мастэктомией. Вероятное объяснение этому состоит в том, что после органосохраняющей операции женщины чувствовали себя более

комфортно в роли матери, что подчеркивает влияние и значимость схемы тела в успешности кормления грудью.

Вторым фактором была послеродовая консультация врача относительно грудного вскармливания. Как отмечают авторы исследования, женщины, перенесшие лечение по поводу РМЖ, нуждаются в мотивации и поддержке, чтобы преодолеть свои опасения относительно рака молочной железы в анамнезе и его воздействия на продукцию молока, здоровье плода и, конечно же, риск рецидива.

Все женщины сообщили, что кормить пролеченной грудью было трудно из-за таких проблем, как гипоплазия/гипотрофия и сниженная продукция молока. По мнению исследователей, женщины могут пробовать прикладывать ребенка и к пораженной груди, однако они должны знать о сниженной продукции молока и возможных изменениях сосково-ареолярного комплекса.

Новые способы назначения известных препаратов

У большинства онкологических больных с хронической болью время от времени происходит краткосрочное резкое усиление боли, не контролируемое препаратами, которые пациент обычно принимает. Ранее в контролируемых исследованиях было показано, что у пациентов с раком фентанил в форме назального спрея обеспечивает быстрое начало действия (5 мин) и более выраженное клинически значимое облегчение боли (10 мин) по сравнению с плацебо и пероральным морфином. К потенциальным преимуществам назального пути введения относятся быстрая абсорбция, отсутствие эффекта первичного метаболизма, возможность применения при затруднении глотания.

Ученые из Испании представили результаты, полученные в программе клинических испытаний фентанила в форме назального спрея на основе пектина. Программа состояла из трех исследований III фазы и включила 511 пациентов с неконтролируемой раковой болью (1-4 «прорыва» боли в день на фоне постоянного приема морфина или другого наркотического анальгетика перорально). Проводилась титрация дозы препарата до целевой, которая успешно купировала два последовательных приступа боли без развития тяжелых побочных эффектов.

Титрацию не удалось осуществить у 8% пациентов, в том числе у 2,7% из-за побочных эффектов. У остальных больных целевые дозы составили 100 мкг (17,7%), 200 мкг (21,8%), 400 мкг (32,0%) и 800 мкг (28,5%). В среднем титрация требовала 2,7 шага. Распределение указанных целевых доз не зависело от пола и массы тела пациентов, однако наблюдалась тенденция к использованию несколько более высоких доз у мужчин. Авторы пришли к выводу, что фентанил в форме назального спрея на основе пектина легко титруется до эффективной дозы и может использоваться у широкого спектра онкологических больных с болью, резистентной к опиоидам.

У больных HER2-положительным РМЖ ранних стадий трастузумаб улучшает безрецидивную и общую выживаемость. Стандартная схема адьювантной терапии этим препаратом предусматривает 52 еженедельные инфузии на протяжении 1 года после химиотерапии, вследствие чего является неудобной для пациента и врача и требует существенных временных затрат. Подкожный способ введения может значительно упростить терапию и минимизировать ее негативное влияние на качество жизни пациента.

Задачами исследования С. Wynn и соавт. (Новая Зеландия) было определить оптимальной дозу новой лекарственной формы трастузумаба для подкожного введения, а также оценить ее безопасность и переносимость у здоровых добровольцев мужского пола и у больных HER2-положительным РМЖ.

При подкожном введении трастузумаба с помощью иглы диаметром 0,4 мм (27G) со скоростью 2 мл/мин в дозе 8 мг/кг фармакокинетические показатели были сопоставимы с таковыми при его внутривенном введении в дозе 6 мг/кг. Новая лекарственная форма хорошо переносилась, увеличение дозы не сопровождалось повышением частоты побочных эффектов. Кроме того, отмечалась тенденция к более низкой частоте побочных эффектов при подкожном введении трастузумаба по сравнению с внутривенным.

Консенсусные положения относительно ведения некоторых онкопатологий

Вопросы диагностики и лечения гастроэзофагеального рака (ГЭР)

• На сегодня отсутствуют прогностические маркеры, которые бы помогли выбрать тактику лечения

при локализованном раке пищевода, в частности при опухолях с плоскоклеточной гистологией. Как и раньше, основная роль при этих новообразованиях принадлежит хирургической резекции.

• Комплексное лечение локализованного ГЭР должно учитывать расположение и гистологический подтип опухоли, наличие сопутствующих заболеваний и функциональный статус пациента.

• Позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой позволяет уточнить стадию локализованного ГЭР и исключить отдаленные метастазы.

Индивидуализированный подход к лечению НМРЛ

• Различие двух основных типов НМРЛ (аденокарциномы и плоскоклеточного рака) имеет большое значение по ряду предиктивных и прогностических причин, включая оценку целесообразности назначения леметрекседа, ингибиторов ангиогенеза и ингибиторов тирозинкиназы.

• У большинства пациентов с НМРЛ заболевание диагностируется на поздних стадиях. Ожидается, что основой эффективной стратегии, направленной на индивидуализацию терапии, будет генотипирование опухоли, которое позволит выбрать оптимальную первую линию терапии в каждой подгруппе больных НМРЛ.

• Изменение подходов к первой линии терапии неотвратимо повлечет за собой и изменения стратегии второй линии лечения НМРЛ. Увеличение роли поддерживающей терапии привело к раннему использованию всех препаратов, потенциально эффективных в качестве второй и третьей линии; вследствие этого на момент прогрессирования заболевания методы лечения очень ограничены.

Достижения в лечении рака головы и шеи (РГШ)

• Папилломавирус человека (HPV) 16 типа является наиболее частым генотипом РГШ, особенно орофарингеальных злокачественных опухолей. Тем не менее в некоторых случаях также обнаруживаются HPV-6 и HPV-11; это означает, что данные типы HPV не являются полностью доброкачественными в области головы и шеи, как считалось ранее.

• Абсолютным стандартом лечения РГШ является мультидисциплинарный подход уже на старте и тщательное планирование терапии.

• В предыдущих исследованиях у пациентов с рецидивным или метастатическим РГШ не удалось продемонстрировать каких-либо преимуществ в выживаемости при использовании агрессивной платиносодержащей комбинированной химиотерапии по сравнению с монотерапией метотрексатом, цисплатином или 5-фторурацилом. Выживаемость таких больных можно увеличить с помощью цетуксимаба, добавляемого к стандартной схеме лечения (препарат платины + 5-фторурацил).

Саркома мягких тканей (СМТ): от молекулярной диагностики до выбора терапии

• Новые молекулярные методы значительно улучшили возможности дифференциальной диагностики СМТ. В свою очередь, идентификация определенных молекулярных нарушений в СМТ может стать предпосылкой для создания соответствующих таргетных препаратов.

• При большинстве СМТ основным химиотерапевтическим препаратом является доксорубин ± ифосфамид, однако при некоторых гистологических типах в качестве первой и второй линии лечения могут рассматриваться другие препараты. Важнейшими из них являются трабектедин, гемцитабин и таксаны; кроме того, определенную роль могут играть этопозид, дакарбазин и темозоломид.

• Таргетные препараты все шире исследуются в лечении сарком, так как эти опухоли часто ассоциируются с относительно ограниченными онкогенными генетическими событиями, такими как мутация KIT в гастроинтестинальных стромальных опухолях (GIST).

«35-й конгресс ESMO можно считать поворотным событием в истории Европейского общества медицинской онкологии, так как он одновременно стал не только наиболее масштабным, но и самым лучшим конгрессом из когда-либо проводившихся», — резюмировал на пресс-конференции, посвященной закрытию конгресса, президент ESMO, профессор Дэвид Дж. Керр.

Редакция благодарит ООО «Рош Украина» за помощь в подготовке материала.

Подготовил Алексей Терещенко

