

Традиційно в началі літа в г. Чикаго (штат Іллінойс, США) проводиться одне з найбільш масштабних і значимих подій світової онкології – щорічне зібрання Американського товариства клінічної онкології (American Society of Clinical Oncology – ASCO). В цьому році форум відбувся 3-7 червня. Девізом ASCO 2011 було три простих, але дуже важливих для онколога слова – «Пацієнти. Пути. Прогрес».

Достигнутий на сьогоднішній день прогрес в ліченні онкологічних захворювань став головною і об'єднуючою темою всіх засідань ASCO 2011, активно підкреслювався в прес-релізах, тезисах і абстрактах, публікуємих в ході зібрання. Столь активне обговорення досягнутих успіхів сучасної онкології – свого роду відповідь на заявлення деяких СМІ по приводу відсутності прогресу в «війні проти раку», яка триває вже 4 десятиліття.



Іменно 40 років тому в США був прийнятий Національний акт про рак – закон, завдяки якому стали можливими великі інвестиції в дослідження цієї гострої проблеми. «Кожний день в наших кабінетах... ми бачимо результати цих інвестицій. Люди з онкопатологіями живуть довше, при цьому якість життя таких пацієнтів краще, ніж кілька років тому. Рак стає хронічним захворюванням, і все більше хворих можуть жити з ним впродовж багатьох років», – підкреслює президент ASCO, доктор медицини, професор онкології з Університету Індіани Джордж Слэдж (Індіанаполіс, США).

В цьому році однією з найбільш обговорюваних в рамках ASCO 2011 була діагностика і лікування меланоми. Після багаторічного відсутності прогресу в розв'язанні цієї проблеми і невдачі клінічних досліджень різних тактик терапії, застосовуваних на пізніх стадіях захворювання, в останні роки завдяки появі нових таргетних препаратів наметилася явна прорив в цій області. Так, препарат іпилімумаб уже затверджено для лікування меланоми в США, а вемурафеніб проходить процес реєстрації.

В цьому році однією з найбільш обговорюваних в рамках ASCO 2011 була діагностика і лікування меланоми. Після багаторічного відсутності прогресу в розв'язанні цієї проблеми і невдачі клінічних досліджень різних тактик терапії, застосовуваних на пізніх стадіях захворювання, в останні роки завдяки появі нових таргетних препаратів наметилася явна прорив в цій області. Так, препарат іпилімумаб уже затверджено для лікування меланоми в США, а вемурафеніб проходить процес реєстрації.

В цьому році однією з найбільш обговорюваних в рамках ASCO 2011 була діагностика і лікування меланоми. Після багаторічного відсутності прогресу в розв'язанні цієї проблеми і невдачі клінічних досліджень різних тактик терапії, застосовуваних на пізніх стадіях захворювання, в останні роки завдяки появі нових таргетних препаратів наметилася явна прорив в цій області. Так, препарат іпилімумаб уже затверджено для лікування меланоми в США, а вемурафеніб проходить процес реєстрації.

В цьому році однією з найбільш обговорюваних в рамках ASCO 2011 була діагностика і лікування меланоми. Після багаторічного відсутності прогресу в розв'язанні цієї проблеми і невдачі клінічних досліджень різних тактик терапії, застосовуваних на пізніх стадіях захворювання, в останні роки завдяки появі нових таргетних препаратів наметилася явна прорив в цій області. Так, препарат іпилімумаб уже затверджено для лікування меланоми в США, а вемурафеніб проходить процес реєстрації.

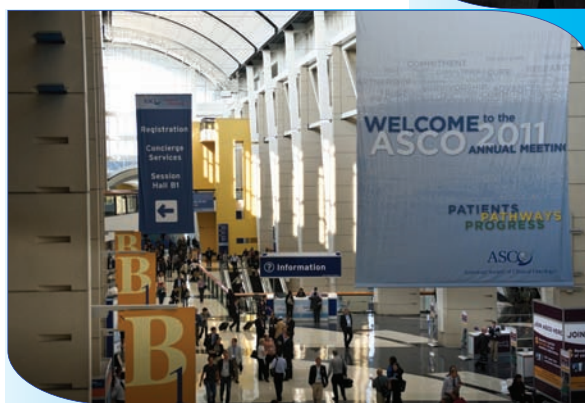
Нові таргетні агенти в боротьбі з меланою

Новий таргетний агент іпилімумаб, недавно затверджено в США для застосування як другої лінії терапії меланоми, згідно з результатами міжнародного багаторівневого дослідження III фази з участю 502 пацієнтів, виявився ефективним і в першій лінії лікування даного захворювання. Застосування препарату в поєднанні з дакарбазином забезпечувало значне збільшення загальної виживаності у пацієнтів, раніше не отримувалих лікування по приводу метастатичної меланоми, порівняно з дакарбазином і плацебо (11,2 проти 9,1 міс; відносний ризик (ОР) 0,72; $p < 0,001$). Показники виживаності у хворих основної групи перевищали такі в групі контролю: 1-річної – 47,3 і 36,3%; 2-річної – 28,5 і 17,9%; 3-річної – 20,8 і 12,2% відповідно (абстракт LBA5).

В іншому клінічному дослідженні лікування з застосуванням таргетного агента вемурафеніба (PLX4032) дозволило значно збільшити виживаність без

ASCO 2011: 40-літня війна

прогресування (ВБП) і загальну виживаність порівняно з такими при застосуванні стандартної хіміотерапії у пацієнтів з меланою, раніше не отримувалих лікування. Ці дані були отримані в дослідженні III фази з участю 675 хворих меланою з мутацією V600E в гені BRAF, отримувалих вемурафеніб або дакарбазином. Через 6 міс спостереження загальна виживаність склала 84% (95% довірливий інтервал (ДИ) 78-89) в групі вемурафеніба і 64% (95% ДИ 56-73) при застосуванні дакарбазином. Крім того, у пацієнтів, отримувалих вемурафеніб, спостерігалось зниження ризику прогресування захворювання або смерті на 74% порівняно з таким у хворих, отримувалих дакарбазином (ОР 0,26; $p < 0,001$). Середня ВБП склала 5,3 міс в основній групі порівняно з 1,6 міс в групі контролю.



с 1,6 міс в групі контролю. Проміжний аналіз загальної виживаності показав, що застосування вемурафеніба забезпечує зниження ризику смерті на 63% (ОР 0,37; $p < 0,001$). Відповідь на лікування з застосуванням таргетного препарату 48% пацієнтів, серед отримувалих хіміотерапію – всього 5% ($p < 0,001$) (абстракт LBA4).

Досягнення в діагностиці і ліченні раку яєчників і шийки матки

Результати дослідження ефективності деяких діагностичних методик показали, що визначення рівня ракового антигену СА 125 в крові і проведення трансвагінального ультразвукового дослідження (УЗІ) для ранньої діагностики раку яєчників не знижують ризик смерті від цього захворювання і призводять до великої кількості хибнопозитивних результатів (абстракт 5001).

Згідно з результатами іншого дослідження, тест на вірус папіломи людини (ВПЧ) є більш ефективним засобом для запобігання раку шийки матки (РШМ) і цервікальної інтраепітеліальної неоплазії високої ступені порівняно з PAP-тестом (цитологічне дослідження шийки матки). Від'ємний результат тестування на ВПЧ і відсутність патологічних змін при проведенні цитологічного дослідження свідчать про низьку ймовірність розвитку злоякісної патології відповідної локалізації на протязі наступних 3 років. Крім того, 5-річний ризик виникнення РШМ у жінок з від'ємним аналізом на ВПЧ порівняно з таким у пацієнток, які мали негативний ВПЧ-статус і нормальний результат цитологічного дослідження (3,8 проти 3,2 на 100 тис. жінок в рік відповідно; $p = 0,8$). В той же час 5-річний ризик розвитку

РШМ серед жінок з від'ємним результатом PAP-тесту, до якого не проводилось дослідження на ВПЧ, був вдвічі вище (7,5 на 100 тис. жінок в рік; $p = 0,3$) (абстракт 1508).

Були отримані позитивні результати застосування деяких таргетних препаратів в ліченні раку яєчників. Так, в дослідженні II фази експериментального препарату олапаріб у жінок з рецидивами раку яєчників після хіміотерапії було показано покращення ВБП (абстракт 5003). Другим таргетним агентом – ініпарибом – в поєднанні з комбінацією гемцитабіна і карбоплатини забезпечено значне збільшення медіани ВБП (5,9 міс) порівняно з пегілюваним ліпосомальним доксорубицином серед не відповідаючих на терапію препаратами платини хворих раком яєчників і рівень відповіді до 70,6% серед чутливих до препаратів платини пацієнток (абстракти 5004, 5005).

Дослідження III фази бевацизумаба, застосовуваного для лікування раку яєчників, показало, що додавання до стандартної хіміотерапії (карбоплатини і гемцитабіну) дозволяє покращити виживаність серед жінок з вперше виявленою онкопатологією яєчників. Показник ВБП у них склав 19,8 проти 17,4 міс в групі стандартної хіміотерапії (ОР 0,87; $p = 0,039$) (абстракт LBA5006).

Бевацизумаб також продемонстрував покращені результати у жінок з рецидивами раку яєчників, забезпечив зниження ризику прогресування захворювання на 52%. При середній тривалості спостереження 24 міс медіана ВБП склала 12,4 і 8,4 міс для пацієнток групи бевацизумаба і контрольної групи відповідно ($p < 0,0001$). Авторами також відзначають значне зменшення розмірів пухли у жінок основної групи (79 проти 57% в групі контролю). Крім того, тривалість відповіді на лікування при застосуванні бевацизумаба була вище, ніж в контрольній групі (10,4 проти 7,4 міс; $p < 0,0001$) (абстракт LBA5007).

Бевацизумаб також продемонстрував покращені результати у жінок з рецидивами раку яєчників, забезпечив зниження ризику прогресування захворювання на 52%. При середній тривалості спостереження 24 міс медіана ВБП склала 12,4 і 8,4 міс для пацієнток групи бевацизумаба і контрольної групи відповідно ($p < 0,0001$). Авторами також відзначають значне зменшення розмірів пухли у жінок основної групи (79 проти 57% в групі контролю). Крім того, тривалість відповіді на лікування при застосуванні бевацизумаба була вище, ніж в контрольній групі (10,4 проти 7,4 міс; $p < 0,0001$) (абстракт LBA5007).

Скринінг, профілактика і лічення раку молочної залози

Інгібітор ароматази ексземестан рекомендує себе як препарат вибору для профілактики раку молочної залози (РМЖ) у жінок постменопаузального віку з високим ризиком розвитку даного захворювання. Ексземестан є більш безпечним і ефективним порівняно з селективними модуляторами рецепторів естрогену тамоксифеном і ралоксифеном. При середній тривалості спостереження 3 роки у жінок, отримувалих досліджуваного препарату, спостерігалось зниження частоти розвитку інвазивного РМЖ на 65% порівняно з таким в групі плацебо. Крім того, ексземестан сприяв зниженню ризику розвитку таких передракових станів, як атипічна протокова і долькова гіперплазія. Прояви токсичності при цьому були мінімальними (абстракт LBA504).

В рамках ASCO 2011 також були представлені результати клінічного дослідження II фази, що вивчало ефективність препарату сорафеніб в поєднанні з гемцитабіном або капецитабіном у пацієнток з метастатичним РМЖ, раніше отримувалих хіміотерапію і бевацизумаб. Предварительні дані продемонстрували, що застосування сорафеніба дозволяє збільшити ВБП (3,4 проти 2,7 міс; ОР=0,65; $p = 0,01$) і час до початку прогресування (3,6 проти 2,7 міс, ОР=0,64; $p = 0,009$) порівняно з проведенням хіміотерапії (абстракт 1009).

С онкопатологией — кто побеждает?

Известно, что проведение МРТ в дополнение к маммографии значительно повышает эффективность скрининга РМЖ у женщин с мутациями гена BRCA. В рамках ASCO 2011 были представлены результаты проспективного исследования, в котором приняли участие 496 женщин в возрасте от 25 до 65 лет с мутациями BRCA1 (54%) или BRCA2 (46%), проходивших ежегодный скрининг (МРТ и маммографию) в 1997-2009 гг. В результате за данный период было выявлено 57 случаев РМЖ (в 37 (65%) случаях — инвазивный РМЖ).

Чувствительность МРТ по сравнению с маммографией за весь период наблюдения составила 86 против 19% ($p < 0,0001$) и не зависела от типа мутации, возраста пациентки и стадии процесса. Специфичность МРТ по сравнению с маммографией составила 90 против 97%.

Таким образом, МРТ является эффективным скрининговым методом РМЖ (абстракт 542).

Согласно результатам еще одного исследования женщинам с ранними стадиями РМЖ и метастатическим поражением 1-3 лимфатических узлов показано облучение регионарных лимфатических узлов в дополнение к стандартной лучевой терапии. Такая тактика улучшала показатель 5-летней ВБП на 33% (ОР 0,67; $p = 0,003$), а также способствовала снижению общей смертности на 24% (ОР 0,76; $p = 0,07$) (абстракт LBA1003).

Влияние курения на риск развития РМЖ может быть более значимым, чем это предполагалось ранее. Крупное проспективное исследование, включившее здоровых женщин из группы риска в отношении данного заболевания, показало, что риск развития РМЖ среди курильщиц со стажем 15-35 лет на 34%, а со стажем более 35 лет — на 59% выше по сравнению с пациентками, которые никогда не курили. В то же время не было выявлено увеличения риска развития РМЖ у женщин, стаж курения которых не превышал 15 лет. Авторы исследования также отметили, что у длительно куривших пациенток наблюдался повышенный риск развития рака легких и толстой кишки (абстракт 1505).

В настоящее время получены результаты эпидемиологических, доклинических и клинических исследований, свидетельствующие о способности метформина снижать риск развития РМЖ и улучшать результаты лечения. В рамках ASCO 2011 было анонсировано рандомизированное испытание III фазы, в котором проводится сравнение эффективности метформина в дозе 850 мг и плацебо в отношении общей выживаемости, длительности периода до появления отдаленных метастазов и других конечных точек у пациенток с РМЖ (абстракт TPS103).

Таргетные агенты и иммунотерапия в лечении рака почек

Достигнуты определенные успехи в иммунотерапии метастатического рака почки. Так, данные исследования II фазы, в котором изучалась эффективность аутологичной дендритноклеточной вакцины AGS-003 в комбинации с сунитинибом, демонстрируют высокую эффективность данного направления лечения — ВБП при применении этой тактики составила 11,9 мес. По мнению авторов, успех такого комбинированного лечения определяется подавлением сунитинибом Т-супрессоров и одновременно с этим стимуляцией вакциной Т-хелперов и цитотоксических лимфоцитов. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения исследования III фазы и сравнения эффективности применения

вакцины в комбинации с сунитинибом и монотерапии последним (абстракт 2532).

Результаты окончательного анализа исследования III фазы EORTC/NCRI, в котором изучалась эффективность применения комбинации 5-фторурацила, интерлейкина-2 и интерферона после оперативного лечения метастатического рака почки с целью снижения риска рецидива болезни, не продемонстрировали эффективности данной тактики. Участников исследования (309 пациентов) распределили на группы лечения или наблюдения. Пятилетняя выживаемость в группе контроля составила 63%, в то время как в группе адьювантной терапии — 73% (различия между группами недостоверны). Также отмечена высокая частота побочных эффектов (абстракт 4505).

На ASCO 2011 были представлены результаты нескольких исследований

в группы тивозаниба или плацебо. Были продемонстрированы значимые преимущества тивозаниба перед плацебо (медиана ВБП — 10,3 и 3,3 мес соответственно; $p = 0,01$), что послужило основанием к инициации крупного рандомизированного исследования III фазы (абстракт 4550).

Данные исследования II фазы, в котором изучалась эффективность довитиниба, свидетельствуют о его положительном влиянии на течение болезни. Такие результаты были получены у 59 пациентов, которым ранее назначали таргетную терапию, и требуют доказательств в более крупном исследовании III фазы (абстракт 4551).

Эрлотиниб в лечении рака легких: результаты исследования III фазы EURTAC

Результаты исследования EURTAC показали, что применение эрлотиниба у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легких и наличием мутаций EGFR в первой линии терапии позволило в 2 раза увеличить время без прогрессирования заболевания по сравнению со стандартной химиотерапией (медиана ВБП составила 9,7 и 5,2 мес соответственно), а также снизить риск ухудшения течения заболевания на 63% (ОР 0,37; $p < 0,0001$). В данном испытании 1275 пациентов с раком легких с февраля 2007 г. по январь 2011 г. прошли скрининг на наличие мутаций в гене EGFR, в результате которого 174 больных были рандомизированы в группы применения эрлотиниба или химиотерапии на основе препаратов платины. Основной целью исследования являлась оценка ВБП. Дополнительные цели включали определение объективного ответа на терапию, общей

выживаемости и профиля безопасности. Исследование было остановлено на этапе заранее запланированного промежуточного анализа данных в связи с достижением основной цели. Данные относительно безопасности эрлотиниба соответствовали таковым, полученным в исследованиях по применению этого препарата у больных раком легких ранее (абстракт 7503).

полученным в исследованиях по применению этого препарата у больных раком легких ранее (абстракт 7503).

Новый маркер метастазов в лимфатических узлах

В рамках ASCO 2011 были представлены результаты клинических исследований III фазы нового радиоактивного маркера, позволяющего идентифицировать лимфатические узлы, пораженные метастазами, — тилманоцепта. Использование данного препарата у пациентов с РМЖ или меланомой, у которых при стандартном обследовании не были выявлены метастазы в лимфатических узлах, позволило обнаружить в последних атипичные клетки. В исследовании приняли участие 153 больных РМЖ или меланомой, которые проходили лечение в 8 центрах. При применении тилманоцепта метастазы были выявлены в 373 лимфатических узлах, стандартного витального красителя — только в 227; при этом в последнем случае 28% результатов были ложноотрицательными, в то время как при применении тилманоцепта ошибок допущено не было ($p < 0,0001$) (абстракт LBA8526).

По материалам American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2011 Annual Meeting, Chicago, Illinois (USA), June 3-7, <http://www.asco.org/>

Подготовил Дмитрий Демьяненко

