

ФГБУ «РОНЦ
им. Н.Н. Блохина» РАМН,
г. Москва

СУЩЕСТВУЕТ ЛИ ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ В ОНКОГИНЕКОЛОГИИ?

А.С. Тюляндина

*Истинной таргетной
терапии в онкогинекологии
мы с нетерпением
ожидаем.*

Индивидуализация или персонализация лечения, как это сейчас модно говорить, захватила практически все нозологии, где активно развивается лекарственное лечение злокачественных новообразований. Движение в этом направлении связано с ежедневными открытиями в области молекулярной биологии и патологии рака, а также с появлением большого числа препаратов, механизм действия которых направлен на определенную мишень. Таргетные агенты стали изучаться при раке яичников раньше других типов опухолей в онкогинекологии, поэтому большая часть этой работы будет направлена на обсуждение данных в этой области. И самый важный вопрос, на который хочется ответить: существует ли в действительности индивидуализация терапии в онкогинекологии или это наша иллюзия?

Рак яичников

Одной из основных проблем поиска индивидуализированного подхода к терапии рака яичников является отсутствие очевидных мишеней. Обусловлено это дефицитом четких представлений о патогенезе заболевания, при этом болезнь является гетерогенной, что обуславливает выделение множества различных типов опухоли с различающимися клинико-морфологическими характеристиками. Патогенез рака яичников представляет сложный запутанный процесс, поскольку в нем задействовано большинство известных в настоящий момент сигнальных путей, и это приводит к затруднению при выборе мишеней для воздействия. Для примера, на рис. 1 представлены сигнальные пути, которые активны при различных подтипах рака яичников [1].

Если перейти к реальной действительности, то стоит обсудить те таргетные препараты, которые уже вошли в клиническую практику или будут активно ис-

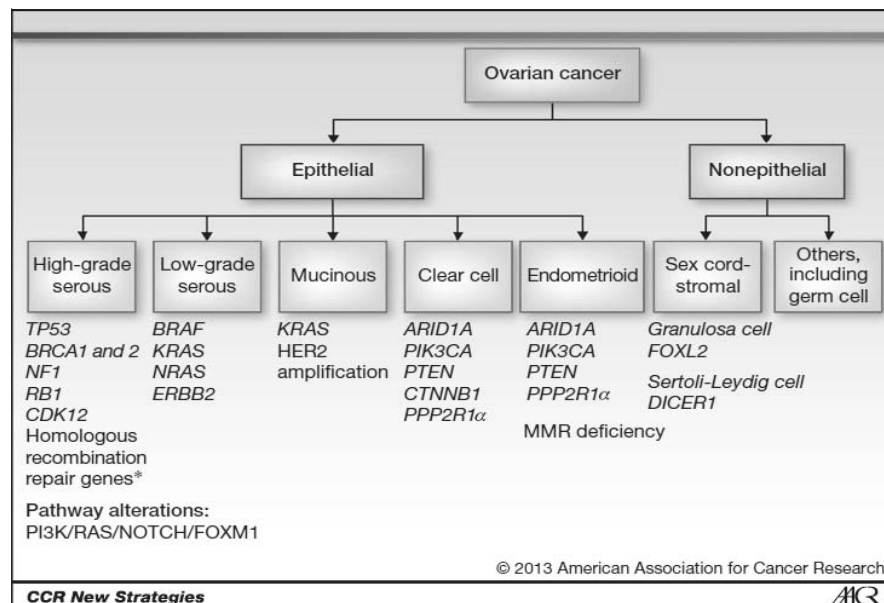


Рис. 1. Гистологические подтипы рака яичников и ассоциированные с ними генетические нарушения

пользованы в ближайшем будущем. Основное количество изучаемых таргетных агентов относятся к группе антиангиогенных препаратов. А большинство исследований, результаты которых опубликованы, посвящены бевацизумабу, поскольку его изучение у больных раком яичников началось раньше всех остальных. В настоящий момент на крупных конференциях 2013 года был освещен окончательный анализ известных исследований GOG0218 и ICON7. В этих работах бевацизумаб вводился совместно со стандартной терапией (паклитаксел и карбоплатин каждые 3 недели) и далее в качестве поддерживающего лечения в течение одного года: в дозе 15 мг/кг (GOG0218) и 7,5 мг/кг (ICON7) [2, 3]. При анализе окончательных результатов исследования ICON7 были получены новые данные, поэтому остановимся подробнее на этой работе. Анализ отдаленных результатов показал, что медиана времени до прогрессирования (ВДП) составила 17,5 мес. в группе контроля и 19,9 мес. в группе с бевацизумабом, однако эти данные стали статистически незначимыми ($p=0,25$) [4]. Также не было достигнуто статистически значимое преимущество в продолжительности жизни (ПЖ) больных: 58,6 мес. и 58,0 мес., соответственно ($p=0,85$). Однако авторы выделили группу высокого риска, в которую были включены больные с III стадией после неоптимальной циторедуктивной операции, IV стадией и пациентки, которым операция не была выполнена вовсе ($N=502$). И именно в этой подгруппе больных исследователям удалось получить статистически значимое увеличение медианы ПЖ при добавлении бевацизумаба к стандартной терапии: 39,7 и 30,3 мес., соответственно ($p=0,03$) (табл. 1).

Эти данные еще не опубликованы, а только были доложены на крупных европейских конференциях. До этого времени к назначению бевацизумаба в качестве поддерживающей терапии отмечалось охлаждение. Например, в США (рекомендации NCCN) режим химиотерапии с включением бевацизумаба в рамках первой линии химиотерапии упоминается, однако эксперты считают его внедрение необоснованным. А в мае 2013 года были опубликованы последние рекомендации The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Великобритании, где бевацизумаб не рекомендуют использовать в рамках первой линии химиотерапии [5]. Объяснением этому факту

послужили работы, где отметили, что достигнутый эффект от добавления препарата к первой линии химиотерапии несоизмерим с его высокой стоимостью, поскольку ранее обсуждалось только увеличение времени до прогрессирования на 6 мес. без увеличения продолжительности жизни. Высокая стоимость лечения не оправдывает добавление бевацизумаба в первую линию терапии всем больным распространенным раком яичников, но биологическую активность бевацизумаба не стоит сбрасывать со счетов. Возможно, после публикации окончательных результатов исследования ICON7 медицинская общественность воспримет назначение бевацизумаба больным из группы высокого риска с остаточными очагами более 1 см после хирургического лечения. Вопрос в настоящий момент остается открытым. Но, на мой взгляд, поиск маркеров предикторов эффективности бевацизумаба сохраняет свою актуальность.

В то же время обратите внимание, что использование в первой линии комбинаций с бевацизумабом или дозоинтенсивных режимов химиотерапии с еженедельными введениями паклитаксела позволяют достичь значений медианы ВДП в одинаковых пределах (табл. 2). Во многих работах, опубликованных с 90-х годов прошлого века и до настоящего времени, описан любопытный механизм действия паклитаксела. Оказывается, помимо известного нам воздействия на микротубулярный аппарат, паклитаксел в низких дозах обладает антиангиогенным эффектом [6]. Под его влиянием снижается экспрессия VEGF-A, ангиопоэтинов 1,2. Результат этого механизма действия аналогичен результату, полученному после воздействия бевацизумаба. Если это действительно так, то антиангиогенный эффект от лечения сможет получить каждая пациентка, поскольку дозоинтенсивные схемы оказываются экономически выгодными по сравнению с комбинациями, включающими таргетные агенты. Оставим этот вопрос открытым к размышлению.

К другой группе антиангиогенных препаратов, активно изучаемых последнее время, относятся ингибиторы тирозинкиназы (TKI), а именно пазопаниб и нинтеданиб. В исследовании III фазы AGO-OVAR 16 было включено 940 больных распространенным раком яичников, получивших не менее пяти курсов химиотерапии с препаратами таксанового ряда и платины, без явных признаков

Таблица 1.

Отдаленные результаты исследований GOG0218, ICON7

	ХТ + плацебо	ХТ + бевацизумаб	p
ICON7			
Все больные (N=1528):			
• ВДП*, мес.	17,5	19,9	0,25
• ПЖ, мес.	58,6	58,0	0,85
Группа высокого риска (N=502)			
• ВДП, мес.	10,5	16,5	0,001
• ПЖ, мес.	30,3	39,7	0,03
GOG218 (N=1873)			
• ВДП, мес.	10,3	14,1	<0,0001
• ПЖ, мес.	40,6	43,8	0,06

Примечание. *ВДП – время до прогрессирования, ПЖ – продолжительность жизни.

Таблица 2.

Время до прогрессирования в исследованиях по изучению дозоинтенсивных режимов и бевацизумаба в рамках первой линии химиотерапии

Исследования	Медиана ВДП*, мес. Исследуемая группа	Медиана ПЖ, мес. Исследуемая группа
JGOG 3016	28,2	100,5
MITO 7	18,8	н/д
GOG 262 (-Бев)	14,9	н/д
GOG 262 (+Бев)	14,2	н/д
GOG 218	14,1	43,8
ICON 7	19,9	45,5

Примечание. *ВДП – время до прогрессирования, ПЖ – продолжительность жизни, Бев – бевацизумаб.

прогрессирования заболевания после окончания терапии (отсутствие признаков болезни, частичная ремиссия или стабилизация) [7]. После рандомизации пациенты получали либо пазопаниб в дозе 800 мг в сутки, либо плацебо в течение 24 мес. Предварительные данные отдаленных результатов демонстрируют преимущество в группе больных, получавших поддерживающую терапию пазопанибом, в сравнении с группой плацебо: медиана ВДП составила 17,9 и 12,3 мес., соответственно ($p=0,0021$). Первый предварительный анализ продолжительности жизни не показал преимуществ в выживаемости больных, получавших пазопаниб в поддерживающем лечении в сравнении с плацебо (медианы пока не достигнуты). Возможно, это связано с тем, что большинство больных в группе контроля при последующих линиях лечения получали пазопаниб. Анализ токсичности показал, что больше чем в половине случаев (58%) доза исследуемого препарата была редуцирована. Из токсичности 3-4 ст. стоит отметить увеличение в группе пазопаниба частоты артериальной гипертензии (31% vs 6%), печеночной токсичности (9% vs 1%), нейтропении (10% vs 2%), диареи (8% vs 1%). Учитывая отсутствие данных подгруппового анализа, сложно определить место пазопаниба в первой линии лечения рака яичников. Поддерживающая терапия пазопанибом для всех категорий больных может быть использована в качестве способа увеличить светлый промежуток и тем самым эффективность препаратов платины во второй линии. Однако стоимость лечения во многом не позволит применять такую тактику. Помимо этого необходимо дождаться анализа по подгруппам: например, в зависимости от вида химиотерапии первой линии, от остаточной опухоли (оптимальная и неоптимальная циторедукция), а также результата в группе больных, получавших предоперационную химиотерапию. Более того, все чаще обсуждают различную эффективность и токсичность таргетных агентов различных этнических групп. Например, медиана ВДП при использовании пазопаниба у пациенток азиатской расы составила 18,1 мес., при этом токсичность оказалась высокой (в 75% случаев отмечена редукция дозы, при этом практически отсутствовала диарея и гепатотоксичность, в отличие от европеоидной расы).

Результаты исследования AGO-OVAR 12 были впервые доложены на ESGO в 2013 году [8]. Препарат нинтеданиб (селективный ингибитор VEGFR, PDGFR, FGFR) исследовался совместно с первой линией терапии (паклитаксел

и карбоплатин) и далее в качестве поддерживающего лечения в течение 120 нед. или до прогрессирования. Предварительные результаты показали, что добавление нинтеданиба не приводит к значительному увеличению медианы ВДП (16,6 в группе контроля и 18,3 мес. в исследуемой группе, $p=0,001$). Но при проведении подгруппового анализа в группе низкого риска (пациентки с II стадией и III стадией с остаточной опухолью менее 1 см) статистически значимое увеличение медианы ВДП отмечено в группе больных, получавших нинтеданиб (27,1 и 20,8 мес., соответственно, $HR=0,74$ (0,61-0,91)), в отличие от исследования ICON7. Данных по продолжительности жизни больных исследователи пока не озвучили. Спектр токсичности 3-4 степени был представлен гастроинтестинальной токсичностью, нейтропенией, приводящими к редукции дозы нинтеданиба в 48% случаев.

Из вышеперечисленного очевиден тот факт, что назначать таргетные агенты всем без исключения не может быть рациональным. Самым простым выходом из сложившейся ситуации оказывается выделение групп больных по клиническим признакам для назначения таргетных агентов. Однако четко определить эту категорию пациенток будет сложно, учитывая разрозненные данные, которые получены в разных исследованиях. Возможно, ингибиторы VEGF эффективнее для больных с неблагоприятным прогнозом, а ингибиторы тирозинкиназы, наоборот, для больных с относительно благоприятным течением болезни?

Между тем появились первые многообещающие данные исследований по изучению новых агентов направленного действия, изучавшихся при рецидивах рака яичников. К ним относится исследование III фазы по изучению цедирианиба [9]. Препарат является ингибитором VEGFR1,2,3, но с селективной тропностью к VEGFR2. В исследование было включено 456 пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников. После рандомизации больные входили в одну из трех исследуемых групп: 1) в контрольной группе больные получали платиносодержащую химиотерапию; 2) во второй к стандартной химиотерапии добавлялся цедирианиб; 3) в третьей – цедирианиб вводился не только во время лечения цитостатиками, но и в рамках поддерживающей терапии в течение 18 мес. или до прогрессирования. Отдаленные результаты у больных, включенных в исследование и получающих цедирианиб максимально длительно, были статистически значимо выше, чем в остальных группах:

медиана ВДП – 11,1 мес., 10,1 мес. и 8,7 мес. ($p=0,0003$); медиана ПЖ составила 26,3 мес. в группе поддерживающего лечения цедиранибом и 20,3 мес. в группе контроля, $p=0,0042$. Это первое исследование с использованием таргетной терапии при рецидиве рака яичников, где было достигнуто увеличение продолжительности жизни больных. Все бы ничего, но смущают низкие показатели выживаемости больных, обычно составляющей около 40 мес. [10]. Вероятно, в публикации авторы попытаются объяснить и найти причину таких низких показателей. Из токсичности 3-4 ст. в группе с поддерживающим лечением цедиранибом чаще развивались: гипотиреозидизм, потеря голоса, кровотечения.

Результаты исследования III фазы другого таргетного агента требананиба при рецидиве рака яичников были доложены на ESGO 2013, хотя уже проводится изучение этого препарата в рамках первой линии химиотерапии [11]. При рецидивах рака яичников в интервале до 12 мес. и до 3-х линий химиотерапии в анамнезе назначался паклитаксел 80 мг/м² еженедельно и требананиб в дозе 15 мг/кг еженедельно до прогрессирования. В исследовании было включено 900 пациенток. По предварительным данным добавление требананиба позволяет достичь статистически значимое увеличение медианы ВДП на 1,8 мес. (7,2 мес. и 5,4 мес., соответственно, $p<0,0001$). При подгрупповом анализе оказалось, что статистически значимые различия были выявлены в подгруппах больных, получивших до этого 2 линии химиотерапии, при любом типе рецидива до 12 мес., при остаточной опухоли до 5 см в диаметре. Однако статистически значимых различий в медиане продолжительности жизни не было получено (19,0 мес. и 17,3 мес., $p=0,19$).

На мой взгляд, единственной группой препаратов, которая отвечает представлениям о таргетной терапии и может быть использована в настоящее время как агенты направленного действия, являются PARP-ингибиторы. Механизм действия в данном случае направлен на подавление эксцизионной репарации одноцепочечной ДНК. В нормальной клетке при повреждении ДНК могут использоваться альтернативные пути восстановления, и чаще всего это оказывается гомологичная рекомбинация. У больных с мутацией в генах BRCA 1/2 репарация за счет гомологичной рекомбинации оказывается неполноценной. При использовании ингибиторов PARP у этой категории больных происходит блокирование обоих путей восстановления ДНК, что приводит клетку к последующей гибели в связи с отсутствием репарационного потенциала. Истинная мутация в генах BRCA 1/2 при раке яичников встречается в 10-15% случаев. В 50% случаев нарушение механизмов гомологичной рекомбинации может быть вызвано другими причинами: соматические приобретенные мутации в генах BRCA 1/2, эпигенетическая инактивация BRCA1, а также BRCA 1/2 независимые дефекты в механизме гомологичной рекомбинации [12]. В 2012 году было опубликовано исследование II фазы по поддерживающей терапии олапарибом. В работу было включено 265 пациенток с платино-чувствительным ре-

цидивом серозного рака яичников и высокой степенью злокачественности [13]. После завершения платиносодержащей линии химиотерапии и регистрации эффекта на лечение больные были разделены на две группы: в одной (136/265) пациентки после окончания лечения получали поддерживающую терапию олапарибом в дозе 400 мг дважды в день внутрь до прогрессирования, во второй группе (129/265) – плацебо. В исследование включались больные вне зависимости от наличия мутации в генах BRCA 1/2. Медиана времени до прогрессирования у больных в исследуемой группе составила 8,4 мес. в сравнении с контрольной – 4,8 мес. (CI 0,25-0,49; $p<0,001$). BRCA статус был известен в 36,6% случаев (97/265). Предварительный анализ продолжительности жизни больных показал, что при наличии герминальной мутации BRCA 1/2 пациенты могут иметь преимущество при поддерживающей терапии олапарибом по сравнению с плацебо. В этом году был продемонстрирован ретроспективный анализ отдаленных результатов больных с мутацией в генах BRCA 1/2, выполненный на основании этого исследования по поддерживающей терапии олапарибом [14]. BRCA-статус был определен у 95,8% пациенток (254/265), в 11 случаях из 265 данные отсутствовали. Из этих 254 случаев мутация в генах BRCA 1/2 на основе опухолевых образцов и образцов крови была обнаружена у 136 из 265 пациенток (51,3%), тогда как дикий тип BRCA 1/2 определялся в 44,5% случаев (118/265). У больных с мутацией в генах BRCA 1/2 медиана времени до прогрессирования статистически значимо оказалась выше в группе получавших олапариб, по сравнению с подгруппой плацебо: 11,2 и 4,3 мес., соответственно ($p<0,00001$, HR=0,18) (табл. 3). А у больных с диким типом BRCA 1/2 результаты оказались сопоставимы: медиана времени до прогрессирования 5,6 мес. для олапариба и 5,5 мес. для плацебо ($p=0,007$). Напомним, что промежуточный анализ продолжительности жизни для всей популяции не выявил преимущества поддерживающей терапии олапарибом по сравнению с группой плацебо: 29,8 мес. и 27,7 мес., соответственно ($p=0,438$). Анализ продолжительности жизни для больных с мутацией в генах BRCA 1/2 показал незначительное преимущество олапариба, но полученные данные статистически не значимы: 34,9 мес. и 31,9 мес., соответственно, $p=0,208$. Можно предположить, что на эти результаты повлиял тот факт, что почти четверть больных – 22,6% (14/62) – в группе плацебо в последующем получали олапариб. Авторы оценили еще одну конечную точку – время от рандомизации до начала следующей линии химиотерапии (PFS2). У больных с мутацией в генах BRCA 1/2, получавших олапариб, статистически значимо увеличивалось время до начала химиотерапии (PFS2) на 8,5 мес.: 23,8 мес. и 15,3 мес., соответственно ($p<0,0003$). В группе больных без мутации в генах BRCA 1/2 отмечается похожая тенденция, однако разница между подгруппами не такая разительная: для олапариба – 17,1 мес., для плацебо – 14,7 мес. ($p=0,032$). Таким образом, для PARP-ингибиторов определена категория больных с мутацией в генах BRCA 1/2, которые будут

Таблица 3.

Отдаленные результаты исследования по поддерживающему лечению олапарибом в зависимости от BRCA статуса

Показатель	Поддерживающая терапия		p
	Плацебо	Олапариб	
Медиана ВДП*, мес.	4,8	8,4	<0,0001
• BRCAm	4,2	11,2	<0,00001
• BRCAw	5,5	5,6	0,007
• PFS2			
✓ BRCAm	15,3	23,8	<0,0003
✓ BRCAw	14,7	17,1	0,032
Медиана ПЖ, мес.	27,7	29,8	0,438
• BRCAm	34,9	31,9	0,208

Примечание. *ВДП – время до прогрессирования, m – мутация, w – дикий тип, PFS2 – время от окончания химиотерапии до начала второй линии химиотерапии.

иметь наибольшую эффективность от их применения. На основании полученных данных в этом году компания-производитель инициирует исследования III фазы по изучению олапариба, что позволит сделать в будущем окончательные выводы.

Ни у кого не вызывает сомнения, что будущее в онкологии с использованием персонализированных подходов будет зависеть от определения молекулярно-генетических характеристик опухоли. В лечении рака яичников сделаны первые шаги в этом направлении. В настоящий момент в мировой литературе опубликовано несколько работ, основанных на большом числе наблюдений. Еще в 2008 году Tothill R. с соавторами опубликовали исследование, где выделили 6 молекулярных подтипов рака яичников [15]. Прицельный анализ этих подтипов показал, что подтипы C3 и C6 обладают общим генетическим профилем, а именно обе группы характеризуются низкой активностью маркеров пролиферации (MKI67, TOP2A, CCNB1, CDC2, KIF11), что находит отражение в низких значениях пролиферативного индекса. Потому эти подвиды отнесли к так называемым опухолям с низким пролиферативным потенциалом, назвав подтип C3 – серозный рак с низкой степенью злокачественности, а C6 – эндометриоидный вариант также с низкой степенью злокачественности.

Рак яичников с высокой степенью злокачественности встречается в большинстве случаев (60-80%), в связи с чем ученые сконцентрировались на изучении оставшихся четырех низкодифференцированных подтипов (C1, C2, C4, C5) [16]. В трех работах, опубликованных на основе баз данных TCGA (The Cancer Genome Atlas), данных Австралии AOCs (Australian Ovarian Cancer Study) и данных клиники Мауо, на большом числе наблюдений были выделены четыре молекулярно-генетических подтипа, получивших названия: C1 – дифференцированный, C2 – иммуноподобный, C4 – мезенхимальный и C5 – пролиферативный. В работе Helland A. et al. проведен анализ четырех баз данных и в этом году представлены результаты Kopescu G. et al. на основе материала Мауо/UCLA и анализа 1850 генов [17,18]. Продолжительность жизни больных в этих работах зависит от молекулярного подтипа опухоли и не противоречит данным Verhaak R., опубликованным в 2013 году на основе классификации TCGA [19]. Самым неблагоприятным подтипом оказался мезен-

химальный, где единичные больные переживают 60 мес., а при иммуноподобном типе медиана продолжительности жизни составляет около 50 мес. Анализ экспрессии генов при этих видах рака яичников показал, что разнообразные группы генов активируются при различных молекулярных подтипах, и это определяет во многом прогноз течения болезни. Любопытно заметить, что при мезенхимальном и иммуноподобном вариантах выявляется транскрипция схожих генов. Но объединение их в один подвид не представляется возможным в связи с тем, что экспрессия генов, отличающих эти два подвида друг от друга, кардинально влияет на течение заболевания. С клинической точки зрения интересен анализ, который авторы провели, основываясь на выделении наборов генов, участвующих в иммунном ответе, процессах ангиогенеза, клеточной пролиферации или гомологичной репарации ДНК. Оценка экспрессии этих генов проводилась на группе Мауо. Транскрипция генов, отвечающих за иммунный ответ, характерна для иммуноподобного подтипа. Активация ангиогенеза в большей степени преобладает при мезенхимальном варианте. Экспрессия генов, отвечающих за клеточную пролиферацию, встречается при всех подтипах, но в большей степени при пролиферативном и мезенхимальном. А гены, регулирующие гомологичную репарацию ДНК, активны при дифференцированном молекулярном подтипе.

Суммируя вышесказанное, следует отметить, что выделение молекулярно-генетической классификации становится важным звеном в понимании механизма канцерогенеза и опухолевой прогрессии у больных раком яичников. Накопленные данные позволяют выделить прогностические группы, что имеет большое значение для клиницистов. Понимание молекулярно-генетических механизмов и выявление мишеней для воздействия все чаще необходимо в рутинной клинической практике для персонализированного подбора терапии и определения эффективности лечения.

Рак тела матки

В большинстве случаев рак тела матки диагностируется на ранних стадиях, и эта ситуация является потенциально курабельной (5-летняя выживаемость составляет 74-91% по данным разных авторов) [20]. Однако, несмотря на проведение активных методов лечения (хи-

ругическое лечение, лучевая терапия, химиотерапия), прогноз больных с рецидивами рака яичников не внушает оптимизма, поскольку медиана продолжительности жизни составляет всего 7-10 мес. [21]. Системное лечение распространенного рака тела матки включает режимы с использованием цитостатиков и гормональную терапию. Добавление цитостатических агентов, таких как доксорубин, цисплатин, паклитаксел, карбоплатин, топотекан, позволяет получить объективный ответ на уровне 17-37% [22]. Различные комбинации с доксорубицином и/или платиной позволяют увеличить не только отдаленные результаты лечения, но и выраженность токсических реакций. Гормонотерапия, как одна из опций лечения распространенного рака тела матки, является привлекательной, учитывая удовлетворительную переносимость и низкую токсичность. Однако эффективность и отдаленные результаты оказываются довольно скром-

ными (объективный ответ 9-33%, медиана ВДП – 1,9-3,2 мес.) [23]. Учитывая вышесказанное, становится очевидным, почему необходим поиск более эффективных лечебных подходов. Такие факторы, как гетерогенность опухоли, морфологические особенности, отдаленные результаты лечения, появление данных о молекулярных характеристиках рака тела матки, привели к активному изучению и поиску эффективных агентов направленного действия.

Ни для кого не секрет, что рак тела матки подразделяют на два подтипа, имеющих свои характерные особенности и молекулярно-генетические различия, что способствовало выделению потенциальных мишеней [24]. Основные черты этих двух подтипов указаны в таблице 4.

Если с некоторой периодичностью просматривать данные по системному лечению рака тела матки на сайте ClinicalTrial.gov, то приходишь к выводу, как быстро

Таблица 4.

Характерные клинические и молекулярные особенности I и II типов рака тела матки [25]

Характеристики	I тип	II тип
Клинические характеристики		
Гистология (аденокарцинома)	Эндометриоидная	Серозная и светлоклеточная
Предшествующее изменение	Гиперплазия	Атрофия
Степень злокачественности	Низкая	Высокая
Рецепторный статус	ЭР*, ПР +	ЭР, ПР -
Средний возраст, лет	61,9-63,7	66,8-69,4 (серозная), 64,1-66,4 (светлоклеточная)
Клиническое течение	Индолентное	Агрессивное
Прогноз	Благоприятный	Плохой
Молекулярно-генетические особенности		
Мутация PTEN	57-83%	до 10%
Мутация PI3CA	до 50%	30%
Амплификация PI3CA	2-14%	45%
Мутация KRAS	22-43%	2-5%
Мутация TP53	2-20%	9-54% (>90% серозная)
Амплификация HER2	до 3%	17-50%
Гиперэкспрессия EGFR	38-46%	35-56%
Утрата E-cadherin	6-57%	41-87%
Микросателлитная нестабильность	20-45%	0-14%

Примечание. *ЭР – рецепторы эстрогенов, ПР – рецепторы прогестерона.

Таблица 5.

Исследования II фазы по изучению таргетных агентов при рецидивах или метастатическом раке тела матки [26]

Мишень	Препарат	N	Число линий ХТ	Полный эффект, %	Стабилизация, %	Медиана ВДП, мес.
mTOR	Эверолимус	28	≤2	0	43	Н/д*
	Темсиrolимус	29	нет	14	69	7,3
	Темсиrolимус	25	Да	4	48	3,3
	Деферолимус	27	≤2	7	26	Н/д
	Ридафоролимус	33	Адьювант	8	58	Н/д
	Ридафоролимус	114	≤2	0 (P) vs 4 (Пр)	35 vs 17	3,6 (P) vs 1,9 (Пр)
HER2	Трастузумаб	23	1	0	9	1,8
EGFR	Эрлотиниб	32	Нет	13	47	Н/д
	Гефитиниб	16	≤2	4	27	Н/д
VEGF	Бевацизумаб	52	≤2	14	50	4,2
VEGFR	Сунитиниб	20	≤1	15	25	Н/д
	Сорафениб	39	≤1	5	49	3,4

Примечание. *Н/д – нет данных, P – ридафоролимус, Пр – прогестины.

увеличивается число исследований по изучению различных таргетных агентов. Поскольку изучение препаратов направленного действия – все же относительно новое направление в лечении этой патологии, то большинство работ являются исследованиями II фаз. Для примера в таблице 5 приведены исследования, где получены первые результаты.

Активация PI3K/AKT/mTOR сигнального пути при раке тела матки привела к изучению mTOR ингибиторов. Темсиролимус изучался в нескольких исследованиях II фазы, при этом объективный ответ был выше у больных, не получавших до этого химиотерапию (табл. 5). Интересно, что ответ на темсиролимус не зависел от наличия мутации PTEN и/или уровня экспрессии pAKT, pmTOR. Другой ингибитор mTOR – эверолимус – после нескольких линий химиотерапии позволяет достичь стабилизации болезни в 21% случаев в течение 20 недель [27]. В рандомизированном исследовании II фазы ридафоролимус продемонстрировал статистически значимое увеличение медианы ВДП по сравнению с препаратами прогестинового ряда или химиотерапией (3,6 и 1,9 мес., $p=0,008$) [28]. В настоящий момент также проводятся исследования по изучению ингибиторов AKT и PI3K. Помимо этого иницированы работы по изучению mTOR ингибиторов в комбинации с гормонотерапией (например, эверолимус и летрозол), а также с химиотерапией (темсиролимус и карбоплатин/паклитаксел).

Надежды на HER2 ингибиторы, к сожалению, пока не оправдались. При использовании монотерапии трастузумабом у больных с гиперэкспрессией или амплификацией HER2 не было продемонстрировано выраженного клинического эффекта (табл. 5) [29]. При исследовании эрлотиниба у пациентов без предшествующей химиотерапии объективный ответ оказался равным 12,5%, тогда как при гиперэкспрессии EGFR – 16%, а при отсутствии мутации не было выявлено ответа [30]. Гефитиниб также не показал существенного преимущества. Результаты исследований с лапатинибом и цетуксимабом ожидаются.

Ингибиторы ангиогенеза, безусловно, активно изучаются при этой патологии. Ингибиторы тирозинкиназы (сунитиниб, сорафениб) демонстрируют объективный ответ от 5 до 15% (табл. 5). Изучение бевацизумаба при этом виде опухоли не стало исключением. При рецидиве заболевания монотерапия бевацизумабом позволяет достичь стабилизации заболевания в 50% случаев, и медиана продолжительности жизни составила 10,5 мес. [31].

Доклинические исследования показали, что потеря функции PTEN может приводить к генетической нестабильности и дефекту нарушения репарации двуцепочечной ДНК. И более того, дефицит PTEN может приводить к нарушению гомологичной рекомбинации, что обуславливает высокую чувствительность опухолевых клеток к PARP-ингибиторам. При использовании PARP-ингибитора олапариба у больных с эндометриоидной аденокарциномой при недостаточности PTEN был получен выраженный клинический эффект [32].

Таким образом, таргетная терапия при раке тела матки активно изучается. В настоящий момент индивидуальный подход практически не применяется, поскольку исследования проводятся у больных без принятия во внимание гистологического или молекулярного подтипа, маркеров предикторов ответа. А также не надо забывать тот факт, что больные, принявшие участие в исследованиях, в большинстве случаев к моменту начала лечения уже получили множество линий химиотерапии.

Рак шейки матки

Системное лечение распространенного рака шейки матки является одной из важнейших проблем в онкогинекологии, и поиск новых стратегий в терапии этого вида опухоли стало активно развивающимся направлением. Несколько цитотоксических агентов, такие как цисплатин, паклитаксел, ифосфамид, топотекан, продемонстрировали свою эффективность при этой патологии. Режимы химиотерапии на основе препаратов платины показали большую эффективность в сравнении с монотерапией платиной, однако увеличение продолжительности жизни сопровождается увеличением токсичности. Вторая линия химиотерапии оказывается эффективной от случая к случаю. Плохой прогноз этих пациенток заставляет исследователей развивать новые направления в лекарственном лечении больных раком шейки матки на основе изучения биологии опухоли. Такой подход привел к инициации значительного количества исследований II фазы по изучению агентов направленного действия, включающих молекулы, механизм действия которых оказывает влияние на активность различных сигнальных путей, блокирующих ангиогенез, ингибиторов EGFR, Her2, mTOR, тирозинкиназы.

В 2013 году известны результаты только одного исследования III фазы по изучению бевацизумаба у больных рецидивирующим и метастатическим раком шейки матки [33]. В исследование было включено 452 пациентки, которым проводилось четыре разных режима лечения, содержащих бесплатиновые и платиновые комбинации +/- бевацизумаб: 1) Паклитаксел 175 мг/м² и цисплатин 50 мг/м²; 2) Паклитаксел 175 мг/м², цисплатин 50 мг/м² и бевацизумаб 15 мг/кг; 3) Паклитаксел 175 мг/м², топотекан 0,75 мг/м² 1-3 дни; 4) Паклитаксел 175 мг/м², топотекан 0,75 мг/м² 1-3 дни + бевацизумаб 15 мг/кг. Предварительные результаты продемонстрировали, что медиана ВДП составила 8,2 мес. в подгруппе с бевацизумабом и 5,9 мес. в группе цитостатиков ($p=0,0002$). Эксперты высказывают мнение, что режимы химиотерапии с бевацизумабом могут иметь большую эффективность у больных с локальным процессом, поскольку в исследовании приняли участие только 17% больных с метастатическими изменениями. Медиана ПЖ оказалась статистически значимо выше в группе больных, получавших бевацизумаб: 17 мес. и 13,3 мес., соответственно ($p=0,0078$). Возможно, в скором времени режимы терапии с использованием бевацизумаба при этой патологии будут рекомендованы в повседневной практике.

Любопытны данные исследования II фазы, где пациенты получали пазопаниб или лапатиниб в монотерапии или комбинацию обоих препаратов [34] у больных рецидивирующим раком шейки матки. Наибольшее преимущество в лечении было отмечено у больных, получавших монотерапию пазопанибом Медиана продолжительности жизни составила 50,7 нед. на терапии пазопанибом и 39,1 нед. на терапии лапатинибом ($p=0,045$). Возможно, такие результаты обусловлены неблагоприятным обоюдным влиянием этих препаратов друг на друга по аналогии с таковым при раке толстой кишки, когда совместное применение бевацизумаба и цетуксимаба имело худшие результаты по сравнению с использованием одного из этих таргетных агентов.

Кардинально другим многообещающим направлением в лечении рака шейки матки являются создание и разработка терапевтических вакцин. Стратегия направлена на эффект иммуносупрессии в опухолевом микроокружении, включающей блокаду HPV онкопротеинов, активацию специфического иммунного ответа против HPV антигенов и воздействия на Th1 цитокины, которые активируют Т-клеточный иммунный ответ. Большинство вакцин, проходящих доклинические и клинические испытания, в своей основе имеют механизм взаимодействия с антиген-представляющими клетками, запускающими Т-клеточный иммунный ответ. Терапевтические вакцины направлены на образование антигенспецифических CD4+ и CD8+ Т-клеток. Помимо этого возлагаются надежды на эффективность терапевтической вакцины, блокирующей онкопротеины E6 и E7, поскольку они необходимы для злокачественной трансформации, связанной с супрессией гена p53 [35].

В заключение хочется ответить на вопрос, поставленный в самом начале. На мой взгляд, мы пока находимся на ранних этапах индивидуализации лечебных подходов в онкогинекологии и по разным причинам отстаем от других нозологий. Так называемые таргетные агенты, которые были перечислены, к сожалению, связывает с терапией направленного действия только название, поскольку не проводится отбор больных в зависимости от мишени, на которую направлен тот или иной препарат. Исключение составляют олапариб и тамоксифен, для которых найдена биологическая мишень. Безусловно, за последние несколько лет количество так называемых препаратов с направленным механизмом действия на определенную мишень увеличилось, и их число будет продолжать расти. Если несколько лет назад у нас был только бевацизумаб, и стоял вопрос о наличии препарата в лечебном учреждении, что неуклонно ставило обсуждение проблемы соотношения эффективности и стоимости лечения, то с появлением других таргетных агентов в первой и второй линии химиотерапии с равной эффективностью на первое место выходит проблема рационального подбора таргетного препарата конкретной больной. Эволюция в таргетной терапии подводит нас к активному развитию истинной персонализации, т.е. выделения биологических маркеров предикторов ответа к определенному агенту с направленным механизмом действия. Это приведет к рациональному, а не бесконтрольному использованию дорогостоящих лекарственных средств. Поэтому ответ напрашивается сам за себя, истинной таргетной терапии в онкогинекологии мы с нетерпением ожидаем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kaye B. New strategies in the treatment of ovarian cancer: current clinical perspectives and future potential // Clin. Cancer Res. – 2013. – Vol.19(5). – P.961-968.
2. Burger RA, Brady MF, Bookman MA. et al. The incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol.365. – P.2473-2483.
3. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J. et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol.365. – P.2484-2496.
4. Pujade-Lauraine E, Oza AM, Perren TJ. et al. ICON7: Final overall survival results in the GCIg phase III randomized trial of bevacizumab in newly diagnosed ovarian cancer // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2013. – Vol. 23(8). – Suppl.1. – P.52.
5. Pinilla-Dominguez P, Richardson P, Robertsom J. et al. NICE guidance on bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin for the first-line treatment of advanced ovarian cancer // The Lancet Oncol. – 2013. Vol.14(8). – P.689-690.
6. Bocci G, Di Paolo A, Danesi R. et al. The pharmacological bases of the antiangiogenic activity of paclitaxel // Angiogenesis. – 2013. – Vol.16. – P.481-492.
7. del Camp JM, Kurzeder C., Berton-Rigaud D. et al. Progression-free survival by GCIg criteria: analysis of the secondary endpoint of the AGO-OVAR16 trial // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2013. – Vol. 23 (8), Suppl.1. – P.126.
8. du Bois A, Kristensen G., Ray-Coquard I. et al. AGO-OVAR 12: A randomized placebo-controlled GCIg/ENGOT-INTERGROUP phase III trial of standard frontline chemotherapy +/- nintedanib for advanced ovarian cancer // Int. J. Gynaecol. Cancer. – 2013. – Vol. 23 (8), Suppl.1. – P.7.
9. Raja FA, Perren TJ, Embleton A. et al. Randomised double-blind phase III trial of Cediranib (AZD 2171) in relapsed platinum sensitive ovarian cancer: results of the ICON6 trial cancer // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2013. – Vol. 23 (8), Suppl.1. – P.46.
10. Gore M, Harrias M. Chemotherapy for epithelial ovarian cancer – treatment at first diagnosis // The Lancet Oncol. – 2002. – Vol.3. – P.529-536.
11. Monk BJ, Poveda A, Vergote I. et al. A phase 3, randomized, double-blind trial of weekly paclitaxel plus trebananib or placebo in women with recurrent ovarian cancer: TRINOVA-1 // Int. J. Gynaecol. Cancer. – 2013. – Vol. 23 (8), Suppl.1. – P.48.

12. Press JZ, de Luca A, Boyd N. et al. Ovarian carcinomas with genetic and epigenetic BRCA 1 loss have distinct molecular abnormalities // BMC Cancer. – 2008. – Vol.8. – P.17.
13. Lederman J, Harter P, Gourley C. et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol.366. – P.1382-1392.
14. Lederman JA, Harter P, Gourley C. et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation // J. Clin. Oncol. – 2013. – Vol.31. – Suppl.: abstr. 5505.
15. Tothill R.W., Tinker A.V., George J. et al. novel molecular subtypes of serous and endometrioid ovarian cancer linked to clinical outcome // Clin. Cancer Res. – 2008. – Vol.14. – P.5198-5208.
16. Cannistra S.A. Cancer of ovarian // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol.351(24). – P.2519-2529.
17. Helland A, Anglesio M.S., George J. et al. Deregulation of MYCN, LIN28B and LET7 in a Molecular Subtype of Aggressive High-Grade Serous Ovarian Cancers // PloS One. – 2011. – Vol.6(4). – P.18064.
18. Konecny G.E., Wang C., Winterhoff B. et al. Prognostic relevance of gene signatures in high-grade serous ovarian carcinoma // J. Clin. Oncol. – 2013. – Vol.31. – Suppl.: abstr. 5510).
19. Verbaak R.G., Tamayo P., Yang J.Y. et al. Prognostically relevant gene signatures of high-grade serous ovarian carcinoma // J. Clin. Invest. – 2013. – Vol.123(1). – P.517-525.
20. Creasman W.T., Odicino F., Maisonneuve P. et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2006. – Vol.95(Suppl 1). – S.105-143.
21. Amant F, Moerman P, Neven P. et al. Endometrial cancer // Lancet. – 2005. – Vol.366. – P.491-505.
22. Fleming G.F. Systemic chemotherapy for uterine carcinoma: metastatic and adjuvant // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol.25. – P.2983-2990.
23. Ma B.B., Oza A., Eisenbauer E. et al. The activity of letrozole in patients with advanced or recurrent endometrial cancer and correlation with biological markers: a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2004. – Vol.14. – P.650-658.
24. Hecht J.L., Mutter G.L. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol.24. – P.4783-4791.
25. Weigelt B., Banerjee S. Molecular targets and targeted therapeutics in endometrial cancer // Current opinion. – 2012. – Vol.24(5) – P.554-563.
26. Salvesen H.B., Haldorsen I.S., Trovik J. et al. Markers for individualized therapy in endometrial carcinoma // Lancet. – 2013. – Vol. 13. – P.353-361.
27. Slomovitz B.M., Lu K.H., Johnston T. et al. A phase 2 study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor, everolimus, in patients with recurrent endometrial carcinoma // Cancer. – 2010. – Vol.116. – P.5415-5419.
28. Oza A.M., Poveda A., Clamp A.R. et al. A randomized phase II trial of ridaforolimus compared with progestin or chemotherapy in female adult patients with advanced endometrial carcinoma // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29. – Suppl.: abstr.5009.
29. Fleming G.F., Sill M.W., Darcy K.M. et al. Phase II trial of trastuzumab in women with advanced or recurrent, HER2-positive endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study // Gynecol. Oncol. – 2010. – Vol.116. – P.15-20.
30. Oza A.M., Eisenbauer E.A., Elit L. et al. Phase II study of erlotinib in recurrent or metastatic endometrial cancer: NCIC IND-148 // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol.26. – P.4319-4325.
31. Agbajanian C., Sill M.W., Darcy K.M. et al. Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29. – P.2259-2265.
32. Forster M.D., Dedes K.J., Sandhu S. et al. Treatment with olaparib in a patient with PTEN-deficient endometrioid endometrial cancer // Nat. Rev. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.8. – P.302-306.
33. Tewari K.S., Sill M., Long H.J. et al. Incorporation of bevacizumab in the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer: A phase III randomized trial of Gynecologic Oncology Group // J. Clin. Oncol. – 2013. – Vol.31. – Suppl.: abstr 3.
34. Monk B.J., Lopez L.M., Zarba J.J. et al. Phase II, Open-Label Study of Pazopanib or Lapatinib Monotherapy Compared With Pazopanib Plus Lapatinib Combination Therapy in Patients With Advanced and Recurrent Cervical Cancer // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol.22(28). – P.3562-3569.
35. Yim E.K., Park J.S. The role of HPV E6 and E7 oncoproteins in HPV-associated cervical carcinogenesis // Cancer Res. Trest. – 2005. – Vol.37(6). – P.319-324.