

ФГБУ Федеральный
научно-клинический центр
детской гематологии,
онкологии и иммунологии
им. Д. Рогачева МЗ РФ

ГБОУ ВПО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова

МЕСТО ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Н.В. Жуков

Не секрет, что далеко не 100% больных, которые должны были бы получать целевые препараты (согласно показаниям в инструкциях), получают их и в нашей стране. А адекватно ли мы используем имеющийся у нас арсенал?

Казалось бы, еще совсем недавно наш арсенал в лечении опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) ограничивался 5-фторурацилом/лейковорином, к которым мы больше от безысходности пытались добавить другие цитостатики (митомидин, цисплатин, доксорубин и т.д.). Да и само лечение было в большей степени «успокоительным», т.к. влияние его на выживаемость больных диссеминированными опухолями ЖКТ практически отсутствовало – даже при колоректальном раке долгожители (прожившие более 1-2 лет) были крайне редки. Не говоря уж о раке желудка, стромальных опухолях ЖКТ, раке поджелудочной железы. Однако в настоящее время мы располагаем значимым выбором химиопрепаратов и режимов лечения, составленных на их основе. Появились в данной области и «таргетные» препараты (не вдаваясь в дальнейшие дискуссии, которые мы уже вели ранее [1], в этой статье мы будем подразумевать под таргетными препаратами все, что не похоже по механизму действия на химиотерапию).

Благодаря внедрению новых препаратов больные некоторыми опухолями ЖКТ стали жить значительно дольше, и это, безусловно, значимый прогресс. Однако кроме выигрыша в выживаемости новые препараты, особенно относящиеся к группе таргетных (целевых), привнесли в лечение опухолей ЖКТ и еще один момент – значимое увеличение цены (рис.1).

Для подавляющего большинства целевых препаратов увеличение цены оказалось гораздо больше (в процентном отношении к исходной стоимости химиотерапии), чем полученный выигрыш. К сожалению, подобная ситуация привела к ограничению использования эффективных, но дорогостоящих таргетных препаратов, не только в РФ, но и в гораздо более состоятельных странах (например, Великобритания). Не секрет, что далеко не 100% больных, которые должны были бы получать целевые препараты (согласно показаниям в инструкциях), получают их и в нашей стране. А адекватно ли мы используем имеющийся у нас арсенал?

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСТ)

Данная нозология является одним из ярких примеров успеха целевой терапии, где выигрыш от лечения оказался столь очевиден, что даже не потребовал проведения столь привычных нам многотысячных рандомизированных иссле-

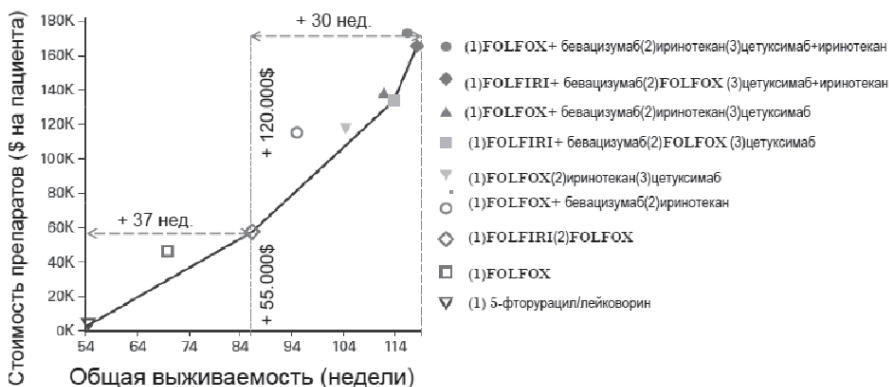


Рис. 1. Изменение стоимости и результатов лечения метастатического колоректального рака [2].

дований. Исследование II фазы, на основании которого иматиниб был изначально зарегистрирован при ГИСТ, включало лишь 147 пациентов и не имело группы проспективного контроля [3]. В связи с этим иматиниб безусловно можно назвать таргетным препаратом, внедренным в группе больных, имеющих крайне высокий шанс ответа на лечение, и действительно меняющим их прогноз. К сожалению, как показали дальнейшие исследования, эффект иматиниба у большинства больных оказался конечен (т.е. рано или поздно наступало прогрессирование заболевания). Даже у пациентов распространенными ГИСТ, ответивших на лечение иматинибом полной ремиссией, излечения в большинстве случаев не происходило – остановка терапии иматинибом спустя 1, 3 или даже 5-7 лет сохраняющейся полной ремиссии приводила к возврату заболевания у большинства (хотя и не у всех больных) [4, 5]. Несмотря на то, что у ряда больных ремиссия сохранялась и после отмены иматиниба, их доля была относительно невелика (менее 20%), что потенциально оправдывает назначение препарата до прогрессирования или непереносимой токсичности без перерывов.

Одновременно отсутствие излечивающего эффекта иматиниба у большинства больных, получающих терапию по поводу распространенного заболевания, оправдывало поиск места препарата в адъювантном режиме, а также поиск препаратов, эффективных после прогрессирования на терапии иматинибом.

К сожалению, в первом адъювантном исследовании, предусматривающем назначение иматиниба в течение одного года, было получено лишь увеличение выживаемости без прогрессирования, но не общей выживаемости [6]. Более того, «разошедшиеся» исходно кривые выживаемости без прогрессирования «сошлись» примерно через пять лет после рандомизации (рис.2), что скорее

всего свидетельствовало о способности 1-летней адъювантной терапии лишь отсрочивать наступление рецидива, но не излечивать больных.

Кроме того, немалую роль скорее всего сыграли и широкие критерии отбора в исследование, в которое включались больные с опухолями более 3 см в диаметре, т.к. безрецидивная выживаемость больных с опухолями от 3 до 10 см без дополнительных неблагоприятных факторов прогноза была достаточно высока и в контрольной группе. Следующее исследование [7], посвященное адъювантному использованию иматиниба, было проведено с учетом этих данных. Во-первых, длительность адъювантной терапии была увеличена до 3-х лет (ее сравнивали с 1-летней адъювантной терапией в контрольной группе). Во-вторых, в исследование включали больных, имевших больший шанс на развитие рецидива: опухоли размером более 10 см, опухоли более 5 см с наличием >5 митозов в 50 полях зрения при большом увеличении (5/50HPF), опухоли любого размера с >10/50HPF или разрывом капсулы с обсеменением брюшной полости. В этом исследовании было отмечено увеличение как безрецидивной, так общей выживаемости больных, получавших 3-летнюю адъювантную терапию иматинибом, после чего подобная практика стала стандартом в лечении данных категорий больных. Однако необходимо отметить, что данное исследование также не дало однозначного ответа на вопрос о том, является ли адъювантная терапия при ГИСТ излечивающей, а при медиане наблюдения в 54 месяца различие в 5-летней общей выживаемости составило лишь 10% (92 против 81,7%). Безусловно, и эти 10% являются более чем достаточным обоснованием для назначения 3-летней адъювантной терапии, однако ситуация при адъювантной терапии ГИСТ начинает напоминать то, что мы видим при, например, раке молочной железы или других опухолях ЖКТ, когда

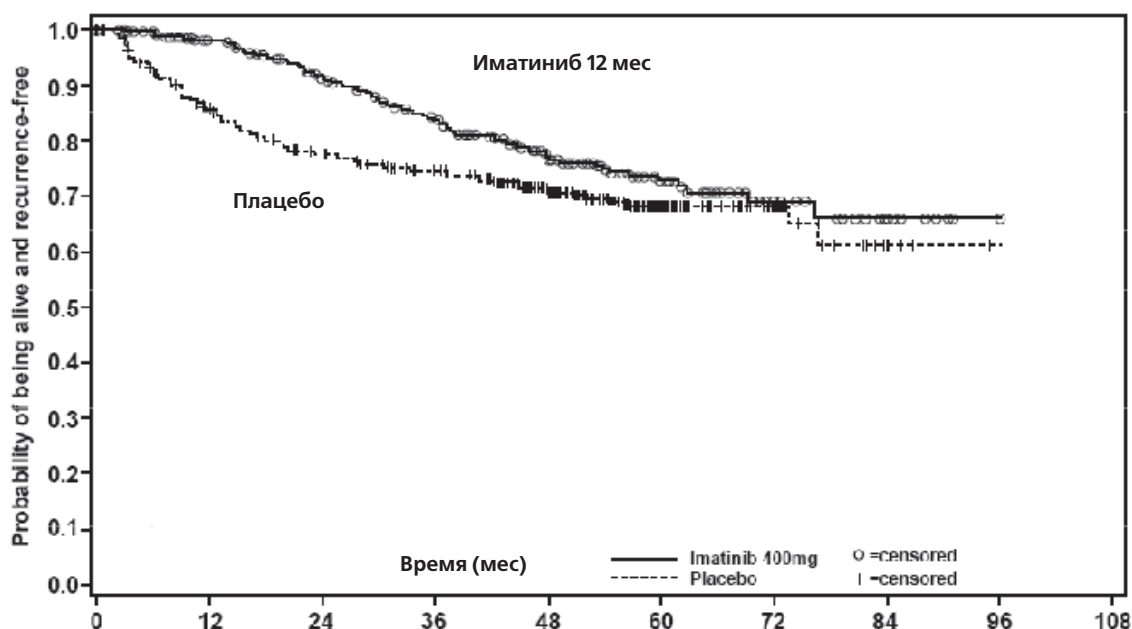


Рис.2. Выживаемость без прогрессирования на фоне адъювантной терапии иматинибом/плацебо в течение 1 года [6].

для продления жизни нескольким больным приходится лечить десятки и сотни. Отрядным является и появление препаратов для второй линии лечения ГИСТ, т.к. исходно при прогрессировании болезни на фоне иматиниба мы практически ничего не могли предложить больным в качестве последующей терапии. Использование сунитиниба позволило значимо повлиять на течение болезни этих пациентов, увеличив медиану выживаемости без прогрессирования почти в 4 раза с 4-х до 24,1 недели (по сравнению с наилучшим сопроводительным лечением) [8]. В то же время данные о влиянии терапии сунитинибом на общую выживаемость остаются неоднозначными [9].

Рак пищевода и желудка

После долгих поисков и неудач один из таргетных препаратов все же показал эффективность при данном типе опухолей. В исследовании TOGA [10], включившем 594 ранее не леченных больных аденокарциномой желудка и пищеводно-желудочного перехода, получали химиотерапию цисплатином 80 мг/м² и фторпиримидином (капецитабин 2 г/м²/сут 14 дней или 5-ФУ 800 мг/м²/сут 5 дней) каждые 21 день с или без трастузумаба (8 мг/кг нагрузочная доза, далее 6 мг/кг каждые 3 недели). Больные получали до 6 курсов химиотерапии, лечение трастузумабом продолжали до прогрессирования или непереносимой токсичности. Для включения в исследования больные должны были иметь гиперэкспрессию HER2 3+ или амплификацию гена, фракцию выброса левого желудочка более 50% и статус ECOG не более 2. Необходимо отметить, что среди нескольких тысяч больных, скринированных для включения в исследования по HER2-статусу, больных, имевших гиперэкспрессию рецептора и/или амплификацию гена, было лишь 22%. При втором промежуточном анализе исследования было показано, что добавление трастузумаба статистически значимо увеличивает медиану общей выживаемости с 11,1 до 13,8 мес. (p=0,0046). Выживаемость без прогрессирования составила 5,5 против 6,7 мес. (p=0,0002). Несмотря на то, что при финальном анализе магнитуда несколько уменьшилась (11,7 против 13,1 мес.) различия сохранили статистическую значимость. Безусловным преимуществом можно назвать практически полное отсутствие дополнительной серьезной токсичности от использования трастузумаба, что весьма важно для больных диссеминированным раком желудка и пищеводно-желудочного перехода. Разумеется, при этих заболеваниях с крайне ограниченным набором терапевтических опций появление нового препарата, обладающего противоопухолевым эффектом и при этом не добавляющего токсичности, можно назвать успехом. Однако небольшой в абсолютном исчислении размер выигрыша необходимо принимать во внимание, принимая решение о назначении терапии и отборе больных на лечение. Очевидным является то, что популяция больных, получающих лечение в рутинной клинической практике, должна быть наиболее близка к включавшимся в исследование. Кроме того, не-

обходимо принимать во внимание то, что наиболее значимого увеличения эффекта от добавления трастузумаба удалось добиться в группе больных с наличием одновременно амплификации гена и экспрессии рецептора, оцениваемой как 3+.

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК Антиангиогенная терапия

Использование бевацизумаба при лечении колоректального рака мы достаточно подробно обсуждали ранее [1, 11], в связи с чем в данной статье остановимся лишь на ключевых моментах и вновь проведенных исследованиях. Регистрация бевацизумаба в качестве терапии I линии при колоректальном раке была основана на исследовании, показавшем, что добавление препарата к режиму IFL (иринотекан, болюсное введение 5-ФУ/ЛВ) позволяет значимо увеличить медиану общей выживаемости (20,3 против 15,6 мес., p = 0,00003) и выживаемости без прогрессирования болезни (10,6 против 6,24 месяцев, p < 0,00001) [12]. Однако режим IFL в настоящее время для терапии колоректального рака практически не используется, что связано с большей эффективностью современных режимов, предусматривающих продленные инфузии 5-ФУ (или назначение капецитабина) в комбинации с иринотеканом или оксалиплатином (режимы FOLFIRI/XELIRI и FOLFOX/XELOX). К сожалению, добавление бевацизумаба к современным режимам химиотерапии (XELOX/FOLFOX) в рамках рандомизированного исследования III фазы (N016966) не привело к столь значимому увеличению эффективности лечения [13]. В этом исследовании было отмечено статистически значимое (p=0,0023) увеличение выживаемости без прогрессирования, однако абсолютный размер выигрыша был крайне невелик: 9,4 мес. против 8 мес. в контрольной группе, получавшей только химиотерапию. Более того, несмотря на то, что лишь 5% больных из контрольной группы после прогрессирования получили бевацизумаб, медиана общей выживаемости между группами, получавшими и не получавшими бевацизумаб, не различалась (21,2 и 19,9 мес. соответственно, p=0,077). Не привело добавление бевацизумаба и к увеличению частоты достижения непосредственного эффекта (в числовом выражении частота ремиссий в группе, получавшей бевацизумаб, была даже несколько меньше). Вопрос о том, почему бевацизумаб при добавлении к современным режимам химиотерапии не привел к столь же значимому увеличению выживаемости, как при добавлении к режиму IFL, остается открытым. Однако факт остается фактом – при добавлении к современным оксалиплатинсодержащим режимам выигрыш в медиане выживаемости без прогрессирования составил 42 дня (1,4 мес.), а общая выживаемость от добавления препарата не увеличилась вовсе. С учетом высокой стоимости препарата подобный размер выигрыша кажется необоснованно малым для оправдания использования подобной комбинации в первой линии лечения. Тем более, что во второй линии (после прогрессирования на иринотекансодержащей терапии), до-

бавление бевацизумаба к режиму FOLFOX привело к значимо большему выигрышу. При оценке исследователями выживаемость без прогрессирования увеличилась с 4,5 мес. в контрольной группе, до 7,5 мес. в группе FOLFOX + бевацизумаб, общая выживаемость также оказалась статистически значимой ($p=0,001$) выше в группе FOLFOX4 + бевацизумаб (медиана выживаемости 13 мес. против 10,8 мес. в контрольной группе) [14]. К сожалению, данные рандомизированных исследований, оценивающих эффективность добавления бевацизумаба к современным иринотекансодержащим режимам, отсутствуют. В связи с этим, несмотря на то, что согласно зарегистрированным показаниям бевацизумаб может использоваться практически в любой линии лечения и с любым режимом-партнером, наиболее оправданным представляется применение бевацизумаба в комбинации с режимом FOLFOX в качестве II линии терапии.

Достаточно долго обсуждался вопрос о необходимости продолжения терапии бевацизумабом после завершения конкурентной химиотерапии и даже после прогрессирования болезни (со сменой режима партнера – по аналогии с использованием трастузумаба при раке молочной железы). В качестве аргументов приводились теоретические выкладки о быстром возобновлении ангиогенеза после прекращения антиангиогенной терапии и ретроспективные исследования, показывавшие, что больные, которым была продолжена терапия бевацизумабом, имели лучшие показатели выживаемости. Однако эти исследования были не лишены характерных недостатков – больные, которым продолжалась антиангиогенная терапия (в отличие от тех, кому она была прекращена), могли иметь лучшие отдаленные результаты не из-за самой продленной антиангиогенной терапии, а за счет лучшего состояния (позволявшего эту терапию продолжить). Однако, наконец, на ASCO 2012 были представлены результаты исследования TML 18147, в котором 820 больных после прогрессирования на фоне оксалиплатин или иринотекансодержащей терапии I линии в комбинации с бевацизумабом рандомизировались на получение альтернативного режима II линии с или без продолжения терапии бевацизумабом. У больных, получавших бевацизумаб после прогрессирования на бевацизумаб-содержащих режимах, было отмечено увеличение медианы общей (11,2 против 9,8 мес., $p=0,0062$) выживаемости и выживаемости без прогрессирования (5,7 против 4,1 мес., $p<0,0001$) [15].

В контексте этой же идеи о необходимости продолжения антиангиогенной терапии после прогрессирования рядом авторов рассматриваются и результаты регистрационных исследований двух новых препаратов – афлиберцепта и регорафениба (оба зарегистрированы FDA и EMEA для клинического применения при колоректальном раке в 2012 году).

Афлиберцепт представляет собой химерный белок, состоящий из Fc фрагмента IgG и рецепторов VEGFR-1 и VEGFR-2, т.е. по сути является «ловушкой» для циркулирующего VEGF (фрагменты рецепторов, входящие в со-

став молекулы препарата, связывают VEGF, не давая ему соединиться с рецепторами, расположенными на клетках). Однако по существу препарат отличается от бевацизумаба лишь механизмом (и степенью) связывания с молекулой мишенью и способностью связывать не только VEGF-A, но и VEGF-B и PLGF. Эффективность афлиберцепта (4 мг/кг каждые 2 недели) в комбинации с режимом FOLFIRI (по сравнению с FOLFIRI + плацебо) после прогрессирования на оксалиплатинсодержащей терапии была оценена в рандомизированном исследовании VELOUR, включившем 1226 больных. Добавление афлиберцепта в общей популяции больных, включенных в исследования, привело к увеличению общей (13,5 против 12,06 мес., $p=0,0032$) выживаемости и выживаемости без прогрессирования (6,9 против 4,67 мес., $p=0,00007$) [16]. При этом 346 (28%) больных, из включенных в исследование, одновременно с химиотерапией I линии получали бевацизумаб, т.е. для них назначение афлиберцепта являлось продолжением антиангиогенной терапии. Однако в данном исследовании продолжение антиангиогенной терапии альтернативным препаратом не привело к статистически значимому увеличению выживаемости в группе больных, уже получавших бевацизумаб, в то время как среди пациентов, ранее не получавших бевацизумаб, различия в выживаемости были статистически значимыми. В настоящее время препарат в комбинации с FOLFIRI зарегистрирован для лечения больных, ранее получавших оксалиплатинсодержащую терапию, без учета того, использовался ли бевацизумаб в качестве компонента I линии лечения. Однако, скорее всего, при принятии решения о назначении или не назначении его у больных, ранее получавших бевацизумаб, необходимо будет принимать во внимание эти данные.

Регорафениб – мультикиназный ингибитор, позиционируемый как антиангиогенный препарат, однако на самом деле обладающий гораздо более широким спектром активности, чем ингибирование тирозин-киназ-ангиогенез-ассоциированных рецепторов. В концентрациях, достигаемых при использовании зарегистрированной дозы (160 мг/сут, в течение 21 дня, каждые 28 дней), препарат подавляет активность широкого спектра важных для прогрессии опухолей мишеней: RET, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, KIT, PDGFR-alpha, PDGFR-beta, FGFR1, FGFR2, TIE2, DDR2, Trk2A, Eph2A, RAF-1, BRAF, BRAFV600E, SAPK2, PTK5 и Abl, ряд из которых не относится к проангиогенным. Возможно, именно поэтому он явился первым киназным ингибитором, показавшим определенный уровень активности при колоректальном раке и прервавшим длинную цепь неудачных попыток использовать другие «антиангиогенные» тирозин-киназные ингибиторы при этом заболевании (исследования сунитиниба, сорафениба и некоторых экспериментальных препаратов из этого же класса не привели к улучшению результатов лечения). В регистрационном исследовании CORRECT регорафениб (с наилучшим сопроводительным лечением) сравнивался с только наилучшим сопроводительным (симптоматическим) лечением у 760 больных, получив-

ших весь доступный на тот момент арсенал противоопухолевых препаратов для лечения колоректального рака (оксалиплатин- и иринотекан-содержащие режимы, фторпиримидины, бевацизумаб и, в случае отсутствия мутации KRAS, моноклональные антитела к EGFR) [17]. Применение регорафениба привело к статистически значимому увеличению общей (6,4 против 5 мес., $p=0,0102$) выживаемости и выживаемости без прогрессирования (2,0 против 1,7 мес., $p<0,0001$).

Безусловно, появление новых препаратов с заявленным антиангиогенным действием является доказательством важности данного подхода при лечении колоректального рака. Является это и очередным шагом в улучшении результатов лечения данного заболевания, медиана выживаемости при котором начиналась с 7-8 месяцев при использовании 5-ФУ, а сейчас преодолела 24-месячный рубеж. Однако очевидным является и то, что «размер» шагов в отношении эффективности слишком мал (табл. 1), а в отношении цены – слишком велик (рис. 1). В таблице 1 мы специально добавили для различий в медиане, составляющих мене 2-х месяцев, эквивалент в днях. Постепенно, похоже, это становится очевидным и для производителей препаратов. Так, например, согласно появившимся в сети данным, компания Санофи-Авентис объявила о добровольном снижении цены афлиберцепта примерно вдвое от исходно заявленной (с почти 11 до 5 тыс USD) [18]. Однако подобные шаги пока нельзя назвать «обнадеживающей тенденцией», т.к. снижение произошло лишь до величин, сопоставимых со стоимостью бевацизумаба (при применении в схожей клинической ситуации), который, по заключению большинства экспертов, не уступает в эффективности более дорогому афлиберцепту. Разумеется, снижение цены является привлекательным в отношении повышения доступности препаратов, но оптимальным решением проблемы все же

явилось бы точное выявление популяции больных, имеющих выигрыш от применения антиангиогенных препаратов. Однако с учетом магнитуды выигрыша, измеряемой «в общей популяции», сужение должно быть гораздо большим, чем на 50% (разумеется, если заявленный выигрыш в несколько десятков дней выживаемости не распределяется относительно равномерно между всеми больными).

Моноклональные антитела к EGFR

В процессе исследования этой группы препаратов (цетуксимаб, панитумумаб) как раз произошло сужение показаний к применению, приведшее к увеличению магнитуды выигрыша от лечения. В исходных исследованиях препараты назначались «по диагнозу» (т.е. всем больным распространенным колоректальным раком на определенном этапе лечения).

Так, в регистрационном исследовании, оценивавшем эффективность добавления цетуксимаба к наилучшему сопроводительному лечению после прогрессирования на иринотекан- и оксалиплатинсодержащей терапии, удалось добиться увеличения медианы общей выживаемости до 6,14 мес. по сравнению с 4,57 мес. у больных, получавших только наилучшее сопроводительное лечение (HR 0,77; $p=0,0046$) [19]. Однако в дальнейшем было показано, что при мутации протоонкогена KRAS (наблюдается примерно у 40% больных колоректальным раком) использование моноклональных антител против EGFR не приводит к улучшению результатов лечения. После исключения из анализа пациентов, в опухолях которых имелась мутация гена KRAS, выигрыш от использования цетуксимаба в оставшейся популяции (с диким, не мутированным типом гена) значительно увеличился: выживаемость в группе цетуксимаба составила 8 мес., а в контрольной – 5,4 мес.

Таблица 1.

Результаты исследований, оценивавших эффективность антиангиогенных препаратов

| Препарат | Предшествующее лечение* | Режим-партнер | Медиана ВБП (мес.) различие | Медиана ОБ (мес.) различие |
|-------------|---|-------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|
| Бевацизумаб | нет | IFL | 10,6 vs 6,24 4,36 мес. | 20,3 vs 15,6 4,7 мес. |
| | нет | FOLFOX/XELOX | 9,4 vs 8,0 1,4 мес. (42 дня) | 21,3 vs 19,9** 1,4 мес. (42 дня) |
| | Иринотекан-содержащие режимы | FOLFOX | 7,5 vs 4,5 3 мес. | 13 vs 10,8 2,2 мес. |
| | Иринотекан или оксалиплатин-содержащие режимы + бевацизумаб | Альтернативный режим II линии | 5,7 vs 4,1 1,6 мес. (48 дней) | 11,2 vs 9,8 1,4 мес. (42 дня) |
| Афлиберцепт | Оксалиплатин-содержащие режимы | FOLFIRI | 6,9 vs 4,67 2,23 мес. | 13,5 vs 12,06 1,44 мес. (43,2 дня) |
| Регорафениб | Все доступные при колоректальном раке препараты | Симптоматическое лечение | 2,0 vs 1,7 0,3 мес. (9 дней) | 6,4 vs 5 1,4 мес. (42 дня) |

Примечание: ОБ – общая выживаемость, ВБП – выживаемость без прогрессирования;

* - по поводу распространенной болезни;

** - различия статистически не значимы.

Таблица 2.

Эффективность цетуксимаба в первой линии лечения колоректального рака в зависимости от статуса KRAS [20–22]

| Исследование | Показатель | Общая популяция | | KRAS дикий | | KRAS мутированный | |
|---------------------------------------|-------------------------|-----------------|----------|------------|----------|-------------------|----------|
| | | Цетуксимаб | Контроль | Цетуксимаб | Контроль | Цетуксимаб | Контроль |
| CRYSTAL (FOLFIRI+/- цетуксимаб) | ЧР+ПР (%) | 46,9 | 38,7 | 59,3 | 43,2 | 36,2 | 40,2 |
| | p | 0,0038 | | 0,0025 | | 0,46 | |
| | ВБП (мес.) | 8,9 | 8,0 | 9,9 | 8,7 | 7,6 | 8,1 |
| | p | 0,0479 | | 0,0167 | | 0,749 | |
| | ОВ (мес.) | 18,6 | 19,9 | 24,9 | 21,0 | 17,5 | 17,7 |
| p | 0,3 | | 0,2 | | 0,85 | | |
| OPUS (FOLFOX +/- цетуксимаб) | ЧР+ПР (%) | 46,2 | 39,9 | 60,7 | 37,0 | 32,7 | 48,9 |
| | p | 0,243 | | 0,011 | | 0,106 | |
| | ВБП ² (мес.) | 7,2 | 7,2 | 7,7 | 7,2 | 5,5 | 8,6 |
| | p | 0,617 | | 0,0163 | | 0,0192 | |

Более того, было показано, что добавление моноклональных антител против EGFR к оксалиплатинсодержащей химиотерапии I линии даже ухудшало результаты лечения больных с мутированным KRAS (по сравнению с только химиотерапией) – табл.2.

Безусловно, получение этих данных привело к тому, что в настоящее время использование моноклональных антител к EGFR считается показанным лишь при немутированном гене KRAS. Более того, регистрация цетуксимаба в качестве первой линии лечения в Европе стала возможной лишь только после получения этих данных и увеличения магнитуды выигрыша от их применения. Однако даже в популяции с диким геном KRAS выигрыш от использования моноклональных антител к EGFR оказался не столь велик в абсолютном исчислении. В связи с этим также встает вопрос об оптимальном месте их применения. Так, например, для лечения колоректального рака цетуксимаб зарегистрирован как в первой (в комбинации с химиотерапией), так и в третьей (после прогрессирования на оксалиплатин- и иринотекансодержащей терапии) линиях терапии. Как видно из приведенных выше данных, увеличение медианы общей вы-

живаемости от его применения в обеих ситуациях составляет 4,5 месяца. Если принять, что время проведения терапии примерно сопоставимо с выживаемостью до прогрессирования, то для получения одного и того же выигрыша в общей выживаемости в первой линии препарат нужно применять на протяжении примерно 10 месяцев, а в третьей – на протяжении 3,7 месяцев.

Заключение

Наш арсенал для лечения опухолей ЖКТ продолжает расширяться, приводя к улучшению результатов терапии. Однако одновременно с улучшением результатов лечения (а, зачастую, и значительно опережая их) происходит и увеличение его стоимости. К сожалению, реальная ситуация такова, что мы не в состоянии обеспечить всех нуждающихся пациентов необходимым им лечением с включением новых дорогих таргетных препаратов. В подобной ситуации необходимо создание стандартов терапии, определяющих оптимальный алгоритм использования этих препаратов и позволяющих обеспечить хотя бы группы пациентов, в наибольшей степени выигрывающих от лечения.

Список литературы

1. Zhukov N.V. and Tjulandin S.A. Targeted therapy in the treatment of solid tumors: practice contradicts theory // Biochemistry (Mosc). – May 2008. – Vol.73(5). – P.605-618.
2. Meropol N.J., Schulman K.A. Cost of cancer care: Issues and implications // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol.25. – P.180-186.
3. Mehren M, Blanke C, Joensuu H. et al. High incidence of durable responses induced by imatinib mesylate (Gleevec) in patients with unresectable and metastatic gastrointestinal stromal tumors (GISTs) // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – Vol.21. – 2002 (abstr. 1608).
4. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN. et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial // Lancet. Oncol. – 2010. – Vol.11. – P.942-949.
5. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui Nguyen B. et al. Time to secondary resistance (TSR) after interruption of imatinib (IM) in advanced GIST: updated results of the prospective French Sarcoma Group randomized phase III trial on long-term survival [abstract] // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29. – P.10015 (Meeting Abstracts).
6. Dematteo R.P., Ballman K.V., Antonescu C.R. et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. – 2009. – Vol.373. – P.1097-1104.
7. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K. et al. One vs Three Years of Adjuvant Imatinib for Operable Gastrointestinal Stromal Tumor // JAMA. – 2012. – Vol.307(12). – P.1265-1272.
8. Demetri G.D., van Oosterom A.T., Garrett C.R., Blackstein M.E., Shah M.H., Verweij J. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomized controlled trial // Lancet. – 2006. – Vol.368. – P.1329-1338.

9. Demetri G.D., Huang X., Garrett C.R. et al. Novel statistical analysis of long-term survival to account for crossover in a phase III trial of sunitinib (SU) vs. placebo (PL) in advanced GIST after imatinib (IM) failure // J. Clin. Oncol. – 2008(May 20 suppl). – Vol.26 (abstr 10524).
10. Bang YJ., Van Cutsem E., Feyereislova A. et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial // Lancet. – 2010. – Vol.376(9742). – P.687-697.
11. Тюляндин С.А., Жуков Н.В. Анти-VEGF терапия. Клиническая эффективность, возможные механизмы противоопухолевого эффекта и резистентности // Вопросы онкологии. – т. 55, № 3. – 2009. – С.375-381.
12. Hurwitz H., Febrenbacher L., Cartwright T. Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) prolongs survival in first-line colorectal cancer (CRC): results of a Phase III trial of bevacizumab in combination with bolus IFL (irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin) as first-line therapy in subjects with metastatic CRC // Paper presented at American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Chicago, IL; 2003, May.
13. Saltz L., Clarke S., Diaz-Rubio E., Scheithauer W., Figer A., Wong R., Koski S., Lichinitser M., Yang T. and Cassidy J. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: Updated efficacy results from XELOX-1/ NO16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer // Journal of Clinical Oncology. – 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). – 2007. – Vol.25, №18S (June 20, Suppl.). – P.4028.
14. Martin H. Cohen, Joe Gootenberg, Patricia Keegan, and Richard Pazdur. FDA Drug Approval Summary : Bevacizumab Plus FOLFOX4 as Second-Line Treatment of Colorectal Cancer Oncologist. – Mar 2007. – Vol.12. – P.356-361.
15. Arnold D., Andre T. Bennouna J. et al. Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: Results of a randomized phase III intergroup study (TML study) // J.Clin.Oncol. – Vol.30. – 2012 (suppl). – (abstr. CRA3503).
16. Grothey A., Sobrero A.F., Siena S. et al. Results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (CORRECT) of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have progressed after standard therapies // J. Clin. Oncol. – Vol.30. – 2012 (suppl. 4; abstr. LBA385).
17. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen // JCO Oct. 1. – 2012. – P.3499-3506; published online on September 4, 2012.
18. http://www.cancerletter.com/articles/20121108?utm_source=pbSmart+Connections&utm_medium=Email&utm_campaign=Nov+8+2012.
19. Jonker D.J., O'Callaghan C.J., Karapetis C.S. et al. Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer // N. Engl. J. Med. – Nov. 2007. – Vol.357. – P.2040-2048.
20. Van Cutsem E., Lang I., D'haenset G. et al. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol.26 (Suppl. abstr.2).
21. Bokemeyer C., Bondarenko I., Hartmann J.T. et al. KRAS status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with FOLFOX with or without cetuximab: The OPUS experience // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol.26 (Suppl. abstract 4000).
22. Van Cutsem E., Lang I., D'Haens G. et al. Kras status and efficacy in the crystal study: 1st-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving folfiri with or without cetuximab // ESMO. –2008, Abstr. №710.