

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России
им. Дмитрия Рогачева,
Москва, РФ;
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, РФ

ПОЧЕМУ ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ НЕЭФФЕКТИВНЫ ИЛИ МАЛОЭФФЕКТИВНЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ В АДЬЮВАНТНОМ РЕЖИМЕ?

Н.В. Жуков

С момента проведения первых адьювантных исследований прошло около 40 лет, значительно увеличились наши знания в области биологии опухолей, достигнуты определенные успехи адьювантной терапии. Однако мы по-прежнему слишком мало знаем об истинных механизмах действия противоопухолевых препаратов на ранних стадиях болезни и опираемся в выборе потенциально перспективных препаратов/режимов для адьювантной терапии лишь на эмпирически полученные данные об их эффективности при лечении распространенного заболевания.

Резюме

С момента появления таргетной терапии прошло уже более 15 лет, и многие препараты из этой группы, показав эффективность при лечении метастатических опухолей, стали активно исследоваться в адьювантном режиме. Однако процент «отрицательных» исследований (не показавших эффективности) в области адьювантной таргетной терапии оказался достаточно высок. И даже в случае, если эффективность адьювантного использования таргетных препаратов подтверждалась, абсолютный выигрыш от их применения весьма невелик. В статье приведен анализ потенциальных причин неудач адьювантной таргетной терапии.

Вот уже более 15 лет, как в нашу клиническую практику вошел новый вид лекарственного лечения опухолей, получивший название таргетной (целевой) терапии. Препараты, относящиеся к данной группе, показали свою эффективность в лечении различных опухолей на стадии диссеминированного (метастатического) процесса. Безусловно, величина выигрыша для разных препаратов была различна – от кардинальной смены прогноза (иматиниб при гастроинтестинальных стромальных опухолях) до увеличения медианы выживаемости на 9 дней (эрлотиниб при раке поджелудочной железы). Однако «экзамен» в области лечения диссеминированных солидных опухолей таргетная терапия прошла в целом успешно – возможность достижения противоопухолевого эффекта и продления жизни пациентов для этого класса препаратов была показана. В дальнейшем вектор развития таргетной терапии не сильно отличался от того, что мы видели в эпоху развития цитотоксической химиотерапии, – препараты, показавшие эффективность на распространенных стадиях болезни, начинают изучать в отношении эффективности при адьювантном использовании. Подобный подход основан на предположении (хотя и воспринимаемом зачастую как аксиома) о том, что одни и те же препараты (режимы) при использовании на этапе метастатической болезни или после радикального удаления локализованной опухоли приводят к различным результатам. Если на этапе метастатической болезни препарат эффективен, но не может излечить болезнь, то при адьювантном использовании (на этапе, когда опухоль в организме представлена лишь микрометастазами) такая возможность появляется. В качестве подтверждения эффективности такого подхода используют успехи адьювантной химиотерапии в области лечения рака молочной железы, колоректального рака, остеогенной саркомы, немелкоклеточного рака легкого (химиотерапия не в состоянии излечить больных с диссеминированным процессом, однако увеличивает долю излеченных пациентов при использовании после радикального удаления локализованной опухоли). Однако результативность использования таргетных препаратов в качестве адьювантного лечения оказалась в большей степени разочаровывающей – в рандомизированных исследованиях они либо приводили к очень небольшому выигрышу в выживаемости, либо такого выигрыша вообще показать не удавалось. Что породило законный вопрос о причинах неудач? К сожалению, ответ на этот вопрос оказался не так прост, как

ожидалось. И во многом он касается не только таргетной адъювантной терапии, но и адъювантной терапии в целом.

Что такое адъювантная терапия, и в каком случае она работает?

Прежде всего, необходимо определиться с тем, что мы подразумеваем под адъювантной терапией и в каком случае можно ожидать ее высокой эффективности. Однозначного определения адъювантной терапии нет, однако в общей практике мы понимаем под ней некий вид системного (если не учитывать адъювантную лучевую терапию) лечения, назначаемого после проведения хирургического удаления всех видимых опухолевых очагов. Чаще всего подобный подход используется при лечении ранних стадий солидных опухолей, но иногда его применяют и при наличии отдаленных метастазов (адъювантная терапия после радикального удаления метастатических очагов при диссеминированном колоректальном раке).

При назначении подобного лечения мы исходим из вышеприведенного постулата о том, что на этапе, когда болезнь в организме пациента представлена лишь микрометастазами (количество опухолевых клеток минимально), эффект системной терапии будет качественно отличаться от эффекта той же терапии на этапе метастатической болезни (когда есть клинически определяемые метастатические очаги). В первом случае системное лечение позволит полностью уничтожить опухолевые клетки в организме ряда пациентов (и, соответственно, увеличить долю излеченных больных по сравнению только с хирургическим лечением), во втором – терапия лишь замедлит скорость прогрессирования опухоли, но не сможет излечить ни одного пациента. Таким образом, определение адъювантной терапии можно сформулировать так: системное лечение, проводимое у больных после радикального удаления всех видимых проявлений опухоли, с целью увеличения доли излеченных больных за счет эрадикации имеющихся микрометастазов. Практически аналогично будет выглядеть и определение неoadъювантной терапии – с одним лишь отличием, что лечение проводится до удаления первичной опухоли и воздействует так же на нее (достигая дополнительных целей в виде определения химиочувствительности опухоли и сокращения ее объемов для облегчения хирургического лечения).

С нашей точки зрения, для того, чтобы адъювантная (неoadъювантная) терапия оказалась успешной, и ее эффект мог быть выявлен в ходе клинических исследований, необходимо соблюдение ряда условий.

1. Должна быть точка приложения для данного вида терапии, т.е. у пациента должны быть микрометастазы, которые опухоль дала до своего удаления. Очевидно, что если у пациента нет микрометастазов (о чем, к сожалению, мы не можем знать в момент проведения адъювантной терапии), то он уже и так излечен хирургически, и адъювантная терапия не приносит ему никакой пользы.

Данный пункт представляется нам весьма важным при оценке результатов исследований в области адъювантной терапии. Даже самый эффективный препарат не покажет улучшения выживаемости больных (или покажет минимальное улучшение), если большая часть больных, включенных в исследование, будет иметь минимальный шанс на наличие микрометастазов (малые размеры опухоли, отсутствие пораженных лимфатических узлов, благоприятные биологические характеристики и т.д.). Безусловно, и среди пациентов, имеющих известные нам на настоящий момент благоприятные признаки, могут быть больные с наличием микрометастазов, потенциально выигрывающие от назначения адъювантной терапии. Но «позитивные» результаты лечения этих больных будут «растворяться» среди пациентов с истинно благоприятным прогнозом, которым адъювантная терапия не принесит никакой пользы.

2. Болезнь должна быть достаточно «быстрой» для того, чтобы за время проведения исследования (или время жизни пациента) успел бы реализоваться эффект от эрадикации микрометастазов. В противном случае, если даже имеющий микрометастазы пациент за время исследования или до момента смерти от других причин не доживает до их реализации (появления клинически выявляемых метастазов), мы не увидим улучшения результатов лечения. Либо, наоборот, болезнь должна быть достаточно «медленной», что важно для адъювантной терапии, не приводящей к излечению, а лишь значимо отдалающей возврат заболевания. Ведь в такой ситуации адъювантная терапия приводит лишь к значимому уменьшению числа опухолевых клеток в организме (но не к полному их исчезновению). В этом случае крайне важным для выявления эффекта адъювантного лечения является пролиферативная активность и агрессивность опухоли. В случае, если пролиферативная активность опухоли мала, часть пациентов просто не доживет до того момента, когда количество опухолевых клеток вновь увеличится до клинически значимого или этот момент будет значимо (на годы) отсрочен.

3. Эффективность терапии сравнения (ранее существовавшего «золотого стандарта» адъювантной терапии, если таковой имелся) должна быть достаточно низка в оцениваемой популяции. Если препарат (комбинация препаратов) исследуется в отношении возможности улучшить результаты ранее существовавшего лечения и не обладает эффективностью, близкой к 100%, то величина различия в эффективности в рамках сравнительного исследования будет зависеть от того, какой результат планируется улучшить. В случае, если в контрольной группе частота излечения и так уже достигает 80-90%, трудно ожидать значимого абсолютного улучшения результатов. В такой ситуации значимые различия возможны лишь в случае, если удастся выделить те 10-20% больных, не отвечающих на ранее существовавшую терапию, и включить в исследование только их.

4. Новые препараты, используемые для адъювантной терапии, должны обладать достаточной эффективностью,

для того чтобы полностью убить опухолевые клетки в организме или, как минимум, уменьшить их количество до числа, не позволяющего им «дорастить» до клинически значимых метастазов на протяжении длительного времени. Трудно ожидать, что препараты, не способные к выраженной циторедукции или хотя бы длительному контролю опухоли на этапе метастатической болезни, окажутся высокоэффективны при использовании в адъювантном режиме.

Лишь при соблюдении всех этих условий (безусловно, значимость каждого из пунктов будет различаться для различных опухолей) мы сможем увидеть клинически значимую эффективность адъювантной терапии.

Так ли эффективна адъювантная химиотерапия и эндокринотерапия?

Рассматривая вопрос о «низкой» эффективности адъювантной таргетной терапии, мы, безусловно, не можем делать это без группы «сравнения». «Низкой» по сравнению с чем? Единственным сравнением в этой ситуации могут выступать ранее использовавшиеся (и применяемые до сих пор) виды адъювантного лечения – химиотерапия и эндокринотерапия – те методы лечения, которые уже вошли в нашу практику и выигрыш от использо-

вания которых в настоящее время воспринимается как аксиома. Более того, препараты, которые используются для данных видов терапии, уже давно «вышли в тираж» и имеют относительно малую стоимость, что убирает один из основных раздражающих факторов в отношении таргетной терапии – соотношение выигрыша и его цены. Но, к сожалению, при детальном анализе данная аксиома оказывается не столь уж однозначной. Привычные для нас виды адъювантной терапии оказываются не лишены тех же недостатков, которые мы приписываем таргетной адъювантной терапии.

Основным недостатком является то, что абсолютный выигрыш от использования адъювантной химиотерапии и эндокринотерапии при большинстве солидных опухолей крайне мал. Лишь при двух видах опухолей мы можем с уверенностью сказать, что адъювантная терапия совершила настоящую революцию – герминогенные опухоли [1] и остеогенная саркома [2-4]. Оба заболевания обладают высоким метастатическим потенциалом (высокий риск наличия микрометастазов на момент первоначального диагноза), «быстрым» течением (короткое время до реализации метастазов, быстрая гибель больных с реализовавшимися метастазами), хотя и различа-

Таблица 1

Эффективность адъювантной химио- и эндокринотерапии при часто встречающихся опухолях

Исследование	Сравниваемые группы (n, ключевые характеристики)	Результаты
Рак молочной железы		
Bonadonna G. et al. [5]	CMF vs наблюдение (386 больных, N+)	10-летняя БРВ 43,4% vs 31,4% (p<0,001) Δ 12% ОВ 55,2% vs 47,3% (p=0,1)* Δ 7,9%
Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group [6]	Тамоксифен+химиотерапия vs наблюдение±химиотерапия (>10.000 пациенток, РЭ+ или РЭ неизвестны, длительность приема тамоксифена ~ 5 лет)	5-летняя (p<0,001 для всех показателей) ОВ 78,9 vs 77,3% (N-) Δ 5,6% ОВ 61,4% vs 50,5% (N+) Δ 10,9%
Колоректальный рак		
Moertel C. G. et al. [7]	5-ФУ vs наблюдение vs левамизол (929 пациентов, III стадия)	3,5 года БРВ 63 vs 47% (p<0,001) Δ 16% ОВ 71 vs 55% (p=0,0064) Δ 16%
Рак яичников		
Neoplasm C. T. I. O. [8]	Химиотерапия vs наблюдение (925 больных, I-II стадия)	5-летняя БРВ 76 vs 65% (p=0,001) Δ 9% ОВ 82% vs 74% (p =0,008) Δ 8%
Немелкоклеточный рак легкого		
Pignon J.P. et al. [9]	Химиотерапия vs наблюдение (>4.000 больных, стадия Ia-III)	5-летняя БРВ (p<0,001) Δ 5,8% ОВ (p<0,001) Δ 5,4%

Примечание. БРВ – безрецидивная выживаемость, ОВ – общая выживаемость, N+ – наличие пораженных лимфатических узлов, РЭ – рецепторы эстрогенов, Δ – абсолютное различие.

* – различия в общей выживаемости оказались статистически значимыми при большем периоде наблюдения [10].

ются между собой в отношении возможности излечения больных на этапе метастатической болезни (высокий шанс на излечение при герминогенных опухолях и невозможность «лекарственного» излечения на этапе метастатической болезни при остеогенной саркоме). Однако даже несмотря на некоторое различие внедрение адъювантной терапии при этих заболеваниях позволило увеличить выживаемость в разы по сравнению с только локальным лечением.

А что же по поводу гораздо более частых опухолей, значимая роль адъювантной терапии при которых в настоящее время не подвергается сомнению – рак молочной железы, колоректальный рак, рак яичников (в меньшей степени «уверенности» – немелкоклеточный рак легкого и рак желудка)? Насколько значительным оказался вклад адъювантной терапии в лечение этих опухолей? Результаты, послужившие поводом для внедрения в клиническую практику адъювантной терапии при наиболее часто встречающихся опухолях, приведены в табл. 1.

Таким образом, привычные нам адъювантные химиотерапия и эндокринотерапия хоть и показали свою способность увеличивать безрецидивную и общую выживаемость больных, однако абсолютные различия в выживаемости между адъювантным лечением и отсутствием такового колеблются в районе 10% (чаще – с меньшей стороны). Разумеется, ранние исследования, послужившие поводом для внедрения этих методов в клиническую практику, не лишены существенных недостатков, характерных для времени, когда они проводились. Однако эти отличия, возможно, играли даже в пользу адъювантной терапии, чем против нее.

Вряд ли мы узнаем, сколько больных, вошедших в исследование Bonadonna G. et al., проводившееся в 1970-х гг. (до рутинного внедрения не только КТ, но и УЗИ и сцинтиграфии в стадирование больных), на самом деле имели IV стадию, т.е. для них «адъювантная» терапия оказалась на самом деле лечебной. Но судя по ранним результатам исследования, их было немало – в течение первых 3-х лет с момента рандомизации в контрольной группе рецидив был выявлен у 24% больных [11]. Безусловно, с улучшением процедуры стадирования в более поздних исследованиях, доля таких больных (имеющих макро-, а не микрометастазы на момент начала лечения) сокращалась, что отражается в лучшей выживаемости больных, получающих то же самое лечение в рамках более современных исследований. Однако одновременно сокращался и выигрыш в безрецидивной выживаемости.

Величина абсолютного выигрыша в последующих адъювантных исследованиях сокращалась и по другим причинам. Основной из них являлось то, что в качестве контрольной группы стали выступать уже не больные, не получающие адъювантной терапии, а пациенты, получающие активную адъювантную терапию предыдущего поколения (т.е. результаты лечения контрольной группы стали лучше). Одновременно менялась и последующая терапия пациентов, у которых после участия в исследовании развивался рецидив. Если в эпоху адъювантного

CMF и 5-фторурацила с левамизолом последующая терапия метастатической болезни была крайне ограничена, то в более поздних исследованиях спектр доступных препаратов был значимо шире, что не могло не повлиять на различия в общей выживаемости (которые стали меньше). Возможно, именно поэтому последующие исследования, направленные на улучшение результатов адъювантного лечения, показывали все более скромные результаты (все меньшую разницу в выживаемости по сравнению с предыдущим стандартным лечением). Но основной причиной малых различий, разумеется, являлось то, что препараты (или комбинации), которые пытались сделать следующим стандартом адъювантной терапии, не столь значимо отличались по эффективности от ранее существовавших. Так, например, преимущество адъювантной терапии ингибиторами ароматазы над тамоксифеном [12] или антрациклин-содержащих режимов над режимом CMF [13, 14] в отношении общей выживаемости по-прежнему нельзя считать доказанным, и если оно существует, то измеряется лишь несколькими процентами. Абсолютное увеличение общей выживаемости больных колоректальным раком при адъювантном использовании режима FOLFOX по сравнению с 5-фторурацилом/лейковарином составило только 4% (72,9% против 68,7%) и было выявлено лишь после 6 лет наблюдения [15].

Резонным остается вопрос о том, почему при столь незначимом улучшении результатов адъювантной терапии, получаемых в рамках рандомизированных исследований, в настоящее время мы имеем значимое улучшение «популяционной» 5-летней выживаемости (особенно безрецидивной) больных ранними стадиями различных солидных опухолей. Десятилетняя выживаемость в контрольной группе исследования Bonadonna G. et al. (общая выживаемость 47,3%, безрецидивная 31,4%) отличается от имеющейся на настоящее время гораздо больше, чем суммарная величина выигрыша от внедрения современных режимов адъювантной терапии (CMF позволил улучшить безрецидивную выживаемость на 12%, антрациклин-содержащие режимы превзошли CMF на 4-5% и т.д.). Однако, как уже говорилось выше, среди «ранних» стадий в исследованиях 1970-х гг. было большое число больных, имевших на самом деле невыявленные отдаленные метастазы. Да и сами «ранние» стадии за счет применения методик скрининга, более совершенных методик обследования стали еще более «ранними» (меньший объем опухоли, меньшее количество пораженных лимфоузлов в пределах той же стадии). Таким образом, отчасти, успехи, приписываемые адъювантной терапии, обусловлены простой «миграцией стадий» – более ранняя и точная диагностика, доступная в настоящее время, не позволяет напрямую сравнивать выживаемость при конкретной стадии болезни в 1970-х гг. и в настоящее время. Истинный размер выигрыша от модификации адъювантной терапии может быть оценен лишь по результатам рандомизированных исследований и экстраполирован лишь на группы, сопоставимые по характеристикам с большими, входившими в это исследование.

Результаты исследований, посвященных эффективности адъювантной химио- и эндокринотерапии, свидетельствуют о том, что абсолютные различия в долгосрочной выживаемости редко превышают 10%, из чего следует, что при существующих подходах к адъювантной терапии большинство больных получают лечение «впустую». Часть больных (значительная) оказываются и так излечены хирургически, и назначение адъювантной терапии не приносит им никакой пользы. Так, например, 25-летние результаты наблюдения за больными, получившими в рамках большого рандомизированного исследования по поводу раннего (N- и N+) рака молочной железы только локальное (хирургическое ± лучевая терапия) лечение, свидетельствуют о 5-летней безрецидивной выживаемости около 70% при отсутствии пораженных лимфатических узлов и 50% при их наличии [16]. Более того, 25-летняя безрецидивная выживаемость этих больных составила около 50 и 35%, соответственно. С другой стороны, часть больных рецидивируют и в последующем погибают несмотря ни на операцию, ни на последующую адъювантную терапию, т.к. их опухоли оказываются не чувствительными (или малочувствительными) к выбранной адъювантной терапии.

Так почему же оказывается неэффективной (малоэффективной) адъювантная таргетная терапия?

Ответ, как нам кажется, во многом очевиден, потому что она сохраняет те же проблемы, что и адъювантная химиотерапия и эндокринотерапия. Но в условиях гораздо более активной терапии сравнения и последующей терапии в случае рецидива, лучшей организации клинических исследований и повышенных требований регулирующих органов, а также завышенных ожиданий к эффективности таргетной терапии (в результате агрессивной промоции) и многократно возросшей цены препаратов, как нам кажется, лишь в небольшом проценте случаев «неэффективность» таргетной адъювантной терапии является истинной (т.е. препарат действительно не работает или плохо работает в адъювантном режиме). В большинстве случаев малая эффективность связана с методологическими проблемами в проведении исследований, ряд из которых в процессе этих же исследований удается все же преодолеть.

Сходства проблем, возникающих в эпоху адъювантной таргетной терапии, с исследованиями адъювантной химио- и эндокринотерапии можно продемонстрировать несколькими примерами.

Адъювантная терапия иматинибом при гастроинтестинальных стромальных опухолях (ГИСО) по истории своего исследования весьма напоминает историю развития адъювантной терапии тамоксифеном. Тамоксифен, появившийся в начале 1970-х гг., на тот момент представлялся не менее революционным препаратом, чем иматиниб в настоящее время. Препарат показал возможность контролировать распространенный рак молочной железы без привычных для цитостатической терапии побочных эффектов и наличие ответа на лечение у значительной части больных. Однако эффект препарата при лече-

нии распространенной болезни всегда был конечен (рано или поздно наступало прогрессирование заболевания). Это породило большое число адъювантных исследований, в которых препарат испытывался в различных дозах и режимах (1, 2, 3, 5 и более лет приема), в различных группах больных (сначала у больных вне зависимости от рецепторного статуса, затем при РЭ+ и неизвестных рецепторах эстрогенов, затем – только при РЭ+). Позитивные результаты (увеличение выживаемости) были показаны во многих из них, однако лишь спустя годы стало понятно, что максимальный выигрыш удастся получить при «сужении» популяции больных до имеющих РЭ+ опухоли и проведении длительной адъювантной терапии (не менее 5 лет). К сожалению, даже при соблюдении этих условий абсолютный выигрыш составил лишь около 10% прибавки к общей выживаемости, однако такое различие все же можно считать не только статистически, но и клинически значимым [6]. Спустя некоторое время стало понятно и то, что адъювантная терапия тамоксифеном скорее всего не излечивает, а лишь отодвигает рецидив у больных, имевших микрометастазы (рецидивы наблюдались и при очень длительных сроках наблюдения). Однако этой «отсрочки» оказалось достаточно для того, чтобы пациентки, получавшие адъювантную терапию, жили дольше (увеличение общей выживаемости). В настоящее время обсуждается и возможность 10-летнего применения тамоксифена, однако это стало возможно не столько благодаря полученным отдаленным результатам лечения, а значительному снижению стоимости терапии.

Эффективность иматиниба при распространенных ГИСО также оказалась крайне высока – для ее доказательства даже не потребовалось проведения столь привычных нам многотысячных рандомизированных исследований [17]. Однако, как и тамоксифен при распространенном раке молочной железы, иматиниб не обладал излечивающим эффектом, что послужило поводом для исследования препарата в адъювантном режиме.

К сожалению, в первом адъювантном исследовании, предусматривающем назначение иматиниба в течение одного года, было получено лишь увеличение выживаемости без прогрессирования, но не общей выживаемости. Более того, «разошедшиеся» исходно кривые выживаемости без прогрессирования «сошлись» примерно через пять лет после рандомизации [18], что скорее всего свидетельствовало о недостаточной длительности адъювантной терапии иматинибом для существенного изменения отдаленных результатов. Ведь как и тамоксифен, иматиниб в большей степени является препаратом, «сдерживающим» опухоль, требующим длительного периода времени для реализации эффекта. Однако, как и в истории тамоксифена, немалую роль скорее всего сыграли и максимально широкие критерии отбора. В исследование включались больные с опухолями более 3 см в диаметре, в то время как безрецидивная выживаемость больных с опухолями от 3 до 10 см (без дополнительных неблагоприятных факторов прогноза) и так достаточно высока.

Следующее исследование [19], посвященное адьювантному использованию иматиниба, было проведено с учетом этих ошибок. Во-первых, длительность адьювантной терапии была увеличена до 3-х лет (ее сравнивали с 1-летней адьювантной терапией в контрольной группе). Во-вторых, в исследование включали больных, имевших больший шанс на наличие микрометастазов: опухоли размером более 10 см или опухоли меньшего размера с наличием неблагоприятных факторов прогноза. В этом исследовании было отмечено увеличение как безрецидивной, так общей выживаемости больных, получавших 3-летнюю адьювантную терапию иматинибом, после чего подобная практика стала стандартом в лечении данных категорий больных. Однако, как и в отношении тамоксифена при раке молочной железы, это исследование также не дало однозначного ответа на вопрос о том, является ли адьювантная терапия при ГИСО излечивающей, а при медиане наблюдения в 54 месяца различие в 5-летней общей выживаемости составило лишь около 10% (92 против 81,7%).

Исследования адьювантного применения другого таргетного препарата – трастузумаба – можно сопоставить с историей, наблюдавшейся в процессе внедрения таксанов в практику лечения больных с ранними стадиями рака молочной железы. Появление таксанов – препаратов, оказавшихся эффективными у больных с резистентностью к наиболее эффективным на тот момент цитостатикам – антрациклинам, подарило надежду на то, что их использование у больных с ранними стадиями заболевания (в адьювантном режиме) позволит значимо увеличить долю излеченных больных. И первоначальные исследования этих препаратов в адьювантном режиме включали наиболее широкие показания для использования таксанов, в том числе и пациенток, не имеющих пораженных подмышечных лимфатических узлов. Более того, в ряде исследований было показано, что и в этой подгруппе удастся улучшить результаты лечения за счет использования таксанов (чаще всего – за счет добавления их к антрациклин-содержащей терапии). Однако магнитуа выигрыша была однозначно низка. Так, например, в исследовании GEICAM/2003-02 [20] добавление еженедельного введения паклитаксела к режиму FAC привело к статистически значимому увеличению 5-летней безрецидивной выживаемости в группе больных с «N-» раком молочной железы «высокого риска» на 2,7% ($p=0,04$) без влияния на общую выживаемость. Для доказательства этого преимущества понадобилось включить в исследование около 2.000 больных, и это не удивительно, т.к. 5-летняя безрецидивная выживаемость в контрольной группе «высокого риска», получавшей только FAC, составила 90,3%. Значит ли это, что паклитаксел принес пользу кому-то из больных с непораженными лимфатическими узлами – скорее всего, да. Но «заплатили» за это 90,3% больных, которые и так прожили бы 5 лет без возврата болезни на фоне использования только режима FAC. И в случае смешанной популяции в исследовании (с или без пораженных лимфатических узлов) маг-

нитуа выигрыша будет тем ниже, чем больше в группе будет больных с малым риском рецидива на фоне контрольного лечения [21, 22].

Аналогично – можно ли назвать свидетельством низкой эффективности адьювантной терапии трастузумабом то, что в исследовании HERA при медиане наблюдения 4 года абсолютные различия в выживаемости без прогрессирования составили 4,6%, а в общей выживаемости 1,6%, если безрецидивная выживаемость в контрольной группе (не получавшей трастузумаба) с «крайне неблагоприятным HER2-позитивным раком молочной железы» около 75%, а общая выживаемость составляла около 90% [23]? И даже к 8 годам наблюдения возврат болезни произошел лишь у 570 из 1697 больных (66,5% были живы без рецидива болезни) в группе наблюдения и у 471 из 1702 больных, получавших 1-годичную терапию трастузумабом (72,3% были живы без рецидива болезни) [24]. Безусловно, подгрупповой анализ показал, что относительный выигрыш от назначения трастузумаба был сопоставим при различных клинических характеристиках включенных больных – он был одинаков и у больных с маленькой первичной опухолью, и с большой, и у больных с пораженными лимфатическими узлами, и без. То есть больные, действительно имеющие микрометастазы (не излеченные на фоне предшествующей адьювантной химиотерапии), при наличии чувствительности опухоли к трастузумабу отвечали на адьювантную терапию с его включением одинаково. Проблема в том, что среди пациентов с благоприятными клиническими характеристиками (малый размер опухоли, отсутствие пораженных лимфатических узлов, коэкспрессия рецепторов эстрогенов) таких больных было меньше. И, соответственно, абсолютный (а не относительный) выигрыш от лечения у них также был меньше: если безрецидивная выживаемость без трастузумаба и так, например, составляет более 90% при HER2-позитивных опухолях менее 1 см [25], то трудно ожидать больших абсолютных различий в выживаемости при добавлении трастузумаба к терапии. Хотя, безусловно, часть из этих 10% рецидивировавших пациенток могла бы выиграть от назначения трастузумаба, «ценой» этого было бы лечение оставшихся 90% без видимой пользы для них. И чем больше в адьювантном исследовании больных с низким риском наличия микрометастазов (отсутствие пораженных лимфоузлов, малый размер опухоли), более торпидным течением опухоли (коэкспрессия рецепторов эстрогенов), тем меньше будет абсолютный выигрыш от лечения, вне зависимости от того, какой вид терапии применяется – химиотерапия, эндокринотерапия или таргетная терапия. А в исследовании HERA было включено около 30% больных без пораженных лимфоузлов, примерно 20% имели опухоли pT1, около 50% больных имели коэкспрессию рецепторов эстрогенов. Возможно, именно поэтому так значимо отличаются абсолютные различия в выживаемости между исследованием HERA и исследованием NOAH, где тот же самый трастузумаб применял-

ся у больных с высоким риском наличия микрометастазов – в исследование включались только пациентки с местно-распространенным и отечно-инфильтративным HER2-позитивным раком молочной железы. В этом исследовании уже при первом анализе данных (период наблюдения 3 года) бессобытийная выживаемость больных, получавших трастузумаб, составила 71% против 56% в группе без трастузумаба ($p=0,013$) [26]. При более длительном периоде наблюдения (медиана 5 лет) различия в бессобытийной выживаемости составляли около 15% (57,5% против 43,3%), общая выживаемость составила 73,5% против 62,9%, соответственно [27]. Хотя, возможно, большие абсолютные различия в выживаемости обусловлены и различиями в методике применения трастузумаба – в исследовании HERA препарат применялся после завершения химиотерапии, а в исследовании NOAH – сначала конкурентно с химиотерапией, и лишь затем в виде монотерапии (до года лечения суммарно). До настоящего времени не утихают споры по поводу того, какой из вариантов использования трастузумаба является предпочтительным. Несмотря на то, что косвенные данные свидетельствуют о потенциально большей эффективности конкурентного назначения, последовательное введение (после окончания химиотерапии) также используется достаточно широко. И ярко это демонстрирует еще одну проблему, существовавшую и во времена адъювантной химиотерапии, и сейчас – когда мы применяем для адъювантной терапии таргетные препараты.

Именно эта проблема, по нашему мнению, является ключевой причиной большинства реальных неудач таргетной адъювантной (и не только) терапии. Мы слишком мало знаем о механизме действия противоопухолевых (в том числе и таргетных) препаратов для того, чтобы прогнозировать их эффективность в адъювантном режиме. Как и 40 лет назад, на заре адъювантной терапии единственным критерием, позволяющим начать клинические испытания у больных с ранними стадиями болезни, являлась эффективность препарата на этапе лечения метастатической болезни. Однако этот критерий далеко не всегда точно предсказывал положительный результат – очень часто препараты и подходы, показавшие свою эффективность при распространенной болезни, оказывались действительно (т.е. не в связи с методологическими проблемами исследования) неэффективными при адъювантном использовании. И наши предположения по поводу реальных причин отсутствия эффекта в большинстве случаев оставались чисто теоретическими и не позволяли изменить ситуацию. Можно строить предположения по поводу того, почему оказалось неэффективно адъювантное использование бевацизумаба при колоректальном раке [28, 29] и раке молочной железы с тройным негативным фенотипом [30], цетуксимаба при колоректальном раке [31] или ингибиторов EGFR (эрлотиниб [32, 33] и gefитиниб [34, 35]) при раке легкого. Более того, в некоторых из исследований назначение ингибиторов EGFR привело даже к ухудшению результатов,

в том числе тенденция к ухудшению выживаемости имела и у пациентов с наличием мутации EGFR [35], в то время как у других имела тенденция к улучшению выживаемости при проведении адъювантной терапии больным с наличием мутации EGFR [36]. Возможно, неэффективность была обусловлена неправильно выбранной популяцией больных, возможно – неправильно выбранным режимом-партнером, возможно – недостаточной или, наоборот, большой длительностью и токсичностью адъювантной терапии. А вполне возможно – и просто неэффективностью препарата в адъювантном режиме. Но, как и раньше, ответ на эти вопросы может быть получен лишь в рамках очередного громоздкого исследования с измененным дизайном, результаты которого мы узнаем через 5-10 лет, или не получен никогда, как, например, ответ на вопрос: почему работает оксалиплатин-содержащая и не работает иринотекан-содержащая адъювантная терапия при колоректальном раке.

Заключение

С момента проведения первых адъювантных исследований прошло около 40 лет, значительно увеличились наши знания в области биологии опухолей, достигнуты определенные успехи адъювантной терапии. Однако мы по-прежнему слишком мало знаем об истинных механизмах действия противоопухолевых препаратов на ранних стадиях болезни и опираемся в выборе потенциально перспективных препаратов/режимов для адъювантной терапии лишь на эмпирически полученные данные об их эффективности при лечении распространенного заболевания. При этом адъювантная терапия остается наиболее «слепым» методом лечения, т.к., не имея видимых проявлений болезни в процессе терапии, мы можем оценить ее эффективность лишь ретроспективно (развился рецидив или нет). Это обуславливает достаточно большой процент неудач при проведении исследований в области адъювантной терапии, однако даже если препарат доходит до клинического применения, абсолютный выигрыш от его использования чаще всего весьма мал. Во многом это обусловлено тем, что мы до настоящего времени не в состоянии точно отделять больных с наличием микрометастазов, действительно требующих адъювантного лечения, от пациентов, у которых метастазы никогда не разовьются и, соответственно, адъювантная терапия не требуется. В результате этого адъювантная терапия остается и весьма затратным методом лечения – для спасения одного пациента приходится «вслепую» лечить десятки и сотни, а контингент больных, подлежащих адъювантной терапии, может быть значительно больше, чем количество больных с метастатической опухолью. Именно этим зачастую обусловлено желание фармацевтических компаний «переместить» препараты именно на адъювантный этап лечения. Безусловно, жизнь не имеет конкретной цены, однако в условиях дефицита средств все равно приходится делать выбор, и крайне желательно, чтобы этот выбор осуществлялся на основании максимальной пользы в рамках имеющихся ресурсов.

Литература

1. *Ansell W., Shamasb J.* Testicular cancer before and after cisplatin: a 30-year view // International Journal of Urological Nursing. – 2008. – Т. 2. – №. 3. – С.103-112.
2. *Link M. P. et al.* The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity // New England Journal of Medicine. – 1986. – Т. 314. – №. 25. – С. 1600-1606.
3. *Berthel N.M. et al.* Long-term results (> 25 years) of a randomized, prospective clinical trial evaluating chemotherapy in patients with high-grade, operable osteosarcoma // Cancer. – 2012. – Т. 118. – №. 23. – С. 5888-5893.
4. *Eilber F.R. et al.* Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial // Journal of Clinical Oncology. – 1987. – Т. 5. – №. 1. – С. 21-26.
5. *Bonadonna G. et al.* Ten-year experience with CMF-based adjuvant chemotherapy in resectable breast cancer // Breast cancer research and treatment. – 1985. – Т. 5. – №. 2. – С. 95-115.
6. *Abe O. et al.* Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials // Lancet. – 1998. – Т. 351. – №. 9114. – С. 1451-1467.
7. *Moertel C. G. et al.* Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma //New England Journal of Medicine. – 1990. – Т. 322. – №. 6. – С. 352-358.
8. *Neoplasm C. T. I. O.* International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma //Journal of the National Cancer Institute. – 2003. – Т. 95. – №. 2.
9. *Pignon J.P. et al.* Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group //Journal of Clinical Oncology. – 2008. – Т. 26. – №. 21. – С. 3552-3559.
10. *Bonadonna G. et al.* 30 years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study //bmj. – 2005. – Т. 330. – №. 7485. – С. 217.
11. *Bonadonna G. et al.* Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer //New England Journal of Medicine. – 1976. – Т. 294. – №. 8. – С. 405-410.
12. *Dowsett M. et al.* Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen // Journal of Clinical Oncology. – 2010. – Т. 28. – №. 3. – С. 509-518.
13. *Fisher B. et al.* Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15 //Journal of Clinical Oncology. – 1990. – Т. 8. – №. 9. – С. 1483-1496.
14. *Fisher B. et al.* Chemotherapy with or without tamoxifen for patients with ER negative breast cancer and negative nodes: results from NSABP B23 //Proc Am Soc Clin Oncol. – 2000. – Т. 19. – С. 72a.
15. *André T. et al.* Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial //Journal of Clinical Oncology. – 2009. – Т. 27. – №. 19. – С. 3109-3116.
16. *Fisher B. et al.* Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation //New England Journal of Medicine. – 2002. – Т. 347. – №. 8. – С. 567-575.
17. *von Mehren M. 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. – 2002. – Т. 21. – №. 1608. – С. 403a.
18. *DeMatteo R. P. et al.* Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial //The Lancet. – 2009. – Т. 373. – №. 9669. – С. 1097-1104.
19. *Joensuu H. et al.* One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial //Jama. – 2012. – Т. 307. – №. 12. – С. 1265-1272.
20. *Martín M. et al.* Fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide (FAC) versus FAC Followed by weekly paclitaxel as adjuvant therapy for high-risk, node-negative breast cancer: results from the GEICAM/2003-02 study //Journal of Clinical Oncology. – 2013. – Т. 31. – №. 20. – С. 2593-2599.
21. *Jones S. et al.* Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735 //Journal of Clinical Oncology. – 2009. – Т. 27. – №. 8. – С. 1177-1183.
22. *Jones S.E. et al.* Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer //Journal of Clinical Oncology. – 2006. – Т. 24. – №. 34. – С. 5381-5387.
23. *Gianni L. et al.* Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial //The lancet oncology. – 2011. – Т. 12. – №. 3. – С. 236-244.
24. <http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=BO16348>
25. *Rodrigues M. J. et al.* Trastuzumab Treatment in T1ab, Node-Negative, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Overexpressing Breast Carcinomas //Journal of Clinical Oncology. – 2010. – Т. 28. – №. 28. – С. e541-e542.

26. Gianni L. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort // *The Lancet*. – 2010. – Т. 375. – №. 9712. – С. 377-384.

27. Gianni L. et al. Follow-up results of NOAH, a randomized phase III trial evaluating neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab (CT+ H) followed by adjuvant H versus CT alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer // *J Clin Oncol*. – 2013. – Т. 31. – №. Suppl 15. – С. 503.

28. de Gramont A. et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial // *The lancet oncology*. – 2012. – Т. 13. – №. 12. – С. 1225-1233.

29. Van Cutsem E. et al. Lessons from the adjuvant bevacizumab trial on colon cancer: what next? // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – Т. 29. – №. 1. – С. 1-4.

30. Cameron D. et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial // *The lancet oncology*. – 2013. – Т. 14. – №. 10. – С. 933-942.

31. Alberts S.R., Sargent D.J., Nair S. et al. Effect of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin With or Without Cetuximab on Survival Among Patients With Resected Stage III Colon Cancer: A Randomized Trial. *JAMA*. 2012; 307(13):1383-1393. – See more at: <http://www.onclive.com/web-exclusives/Cetuximab-Fails-to-Improve-Survival-in-Colon-Cancer#sthash.812D59ir.dpuf>

32. Richardson F. et al. Biomarker analysis from completely resected NSCLC patients enrolled in an adjuvant erlotinib clinical trial (RADIANT) // *J Clin Oncol*. – 2009. – Т. 27. – С. S7520.

33. Janjigian Y.Y. et al. Impact on disease-free survival of adjuvant erlotinib or gefitinib in patients with resected lung adenocarcinomas that harbor epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations // *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. – 2011. – Т. 6. – №. 3. – С. 569.

34. Kelly K. et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023 // *Journal of clinical oncology*. – 2008. – Т. 26. – №. 15. – С. 2450-2456.

35. Goss G.D. et al. Gefitinib Versus Placebo in Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of the NCIC CTG BR19 Study // *Journal of Clinical Oncology*. – 2013. – Т. 31. – №. 27. – С. 3320-3326.

36. Li N. et al. Pemetrexed-Carboplatin Adjuvant Chemotherapy With or Without Gefitinib in Resected Stage IIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutations: A Randomized, Phase II Study // *Annals of surgical oncology*. – 2014. – С. 1-6.