



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания .....	8
Вступление .....	15
Предисловие .....	17
Введение .....	19
Список сокращений и условных обозначений .....	21
<b>ЧАСТЬ I. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ .....</b>	<b>25</b>
<b>Глава 1. Общие сведения о клинической химиотерапии .....</b>	<b>27</b>
<i>Н.И. Переводчикова</i>	
1.1. Принципы клинической химиотерапии .....	27
1.2. Современные возможности химиотерапии и принцип ее индивидуализации .....	29
1.3. Оценка лечебного действия противоопухолевых средств .....	31
1.4. Методика клинических испытаний новых противоопухолевых препаратов .....	32
<i>М.Ю. Федянин, И.А. Покатаев</i>	
1.5. Аджьювантная и неoadьювантная лекарственная терапия злокачественных опухолей .....	34
<i>В.А. Горбунова</i>	
Рак молочной железы .....	40
<i>Е.И. Коваленко</i>	
<b>Глава 2. Клинико-фармакологическая характеристика противоопухолевых препаратов .....</b>	<b>43</b>
<i>Н.И. Переводчикова</i>	
<b>Глава 3. Таргетная терапия .....</b>	<b>51</b>
<i>Е.В. Артамонова, А.С. Одинцова</i>	
<b>Глава 4. Современные методы иммунотерапии в онкологии .....</b>	<b>57</b>
<i>Е.В. Артамонова, З.Г. Кадагидзе</i>	
<b>Глава 5. Препараты, обеспечивающие переносимость противоопухолевых средств и улучшающие качество жизни больных в процессе лекарственной терапии (сопроводительные препараты) .....</b>	<b>61</b>
<i>Н.И. Переводчикова</i>	
5.1. Колонистимулирующие факторы .....	61
<i>Е.В. Труилова</i>	
5.2. Препараты для профилактики и лечения тошноты и рвоты у онкологических больных .....	65
<i>Л.Ю. Владимирова</i>	
<b>Глава 6. Остеомодифицирующие препараты – ингибиторы остеокластов: бисфосфонаты и деносуаб .....</b>	<b>73</b>
<i>С.Г. Багрова, Н.И. Переводчикова</i>	
<b>Глава 7. Характеристика отдельных противоопухолевых препаратов .....</b>	<b>80</b>
<i>Д.З. Купчан, О.А. Розонова, Е.И. Коваленко</i>	
<b>ЧАСТЬ II. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ .....</b>	<b>121</b>
<b>Глава 8. Лекарственная терапия солидных опухолей .....</b>	<b>123</b>
8.1. Рак кожи .....	123
<i>Л.В. Демидов, Н.Н. Петенко, К.В. Орлова</i>	
8.2. Карцинома Меркеля .....	128
<i>К.В. Орлова</i>	
8.3. Меланома кожи .....	131
<i>Г.Ю. Харкевич</i>	
8.4. Рак органов головы и шеи .....	138
<i>И.С. Романов</i>	

Рак щитовидной железы.....	144
<i>И.С. Романов</i>	
8.5. Рак легкого.....	146
<i>В.А. Горбунова, К.К. Лактионов</i>	
Немелкоклеточный рак легкого .....	146
<i>В.А. Горбунова, К.К. Лактионов</i>	
Мелкоклеточный рак легкого .....	168
<i>М.Б. Бычков, В.А. Горбунова</i>	
8.6. Мезотелиома плевры.....	177
<i>М.Б. Бычков, Т.Д. Барболина, М.О. Мандрина</i>	
8.7. Мезотелиома брюшины .....	182
<i>М.Б. Бычков, Т.Д. Барболина, М.О. Мандрина</i>	
8.8. Опухолевые плевриты.....	185
<i>М.Б. Бычков, Т.Д. Барболина</i>	
8.9. Злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта.....	188
Рак пищевода и пищеводно-желудочного перехода .....	188
<i>А.А. Трякин, Е.В. Левченко, О.А. Гладков, Н.С. Бесова, И.А. Покатаев</i>	
Рак желудка .....	193
<i>Е.В. Труилова, М.Ю. Федянин</i>	
Колоректальный рак .....	202
<i>Е.В. Артамонова, Т.А. Титова</i>	
Рак ободочной кишки и ректосигмоидного отдела .....	202
Рак прямой кишки.....	213
Рак анального канала и перианальной кожи .....	214
<i>С.С. Гордеев, З.З. Мамедли</i>	
Рак поджелудочной железы.....	221
<i>И.С. Базин, Д.М. Кантиева, Я.Е. Чихарева</i>	
Гепатоцеллюлярная карцинома .....	238
<i>И.С. Базин</i>	
Рак билиарного тракта.....	249
<i>И.С. Базин, М.Ш. Манукян</i>	
8.10. Неэпителиальные опухоли желудочно-кишечного тракта.....	264
<i>И.В. Поддубная, И.С. Стилиди, А.А. Мещеряков, Д.А. Филоненко,</i>	
<i>М.П. Никулин, А.Ю. Волков, П.П. Архири</i>	
Гастроинтестинальные стромальные опухоли .....	264
Режимы лечения метастатических гастроинтестинальных	
стромальных опухолей .....	270
8.11. Опухоли женской репродуктивной сферы.....	271
Лекарственная терапия рака молочной железы.....	271
<i>М.Б. Стенина, М.А. Фролова</i>	
Злокачественные опухоли женских половых органов.....	284
Рак яичников.....	284
<i>С.В. Хохлова</i>	
Стромальные и герминогенные опухоли яичников.....	287
<i>С.В. Хохлова, В.М. Нечушкина, К.Ю. Морхов</i>	
Рак шейки матки.....	289
<i>С.В. Хохлова, В.М. Нечушкина, К.Ю. Морхов</i>	
Злокачественные опухоли тела матки .....	292
<i>В.М. Нечушкина, К.Ю. Морхов, С.В. Хохлова</i>	
Рак вульвы .....	295
<i>С.В. Хохлова, К.Ю. Морхов, В.М. Нечушкина</i>	
Рак влагалища .....	297
<i>С.В. Хохлова, К.Ю. Морхов, В.М. Нечушкина</i>	
Трофобластические опухоли.....	298
<i>Л.А. Мещерякова</i>	
8.12. Опухоли мочеполовой системы .....	305
Рак почки .....	305
<i>Д.А. Носов</i>	
Уротелиальный рак .....	310
<i>М.И. Волкова</i>	
Рак предстательной железы .....	332
<i>В.Б. Матвеев, А.С. Маркова</i>	

Рак полового члена.....	340
<i>М.И. Волкова</i>	
Злокачественные опухоли яичка .....	346
<i>А.А. Трякин, М.Ю. Федянин</i>	
8.13. Злокачественные опухоли костей и мягких тканей.....	350
Саркомы мягких тканей .....	350
<i>В.А. Горбунова, А.А. Феденко, О.А. Розонова, Б.Ю. Бохян, А.А. Конев</i>	
Саркома Капоши.....	359
<i>В.А. Горбунова, О.А. Розонова</i>	
Первичные злокачественные опухоли костей .....	362
<i>А.А. Феденко, Б.Ю. Бохян, А.А. Конев, А.А. Тарарыкова</i>	
8.14. Опухоли центральной нервной системы.....	367
Первичные опухоли центральной нервной системы .....	367
<i>М.Б. Бычков, Д.Р. Насхлетишвили</i>	
Противоопухолевое лекарственное лечение метастатических опухолей головного мозга .....	372
<i>М.Б. Бычков, Д.Р. Насхлетишвили</i>	
8.15. Опухоли надпочечников .....	375
<i>А.А. Коломейцева</i>	
Адренокортикальный рак.....	375
<i>А.А. Коломейцева</i>	
8.16. Опухоли тимуса .....	378
<i>Н.Ф. Орел</i>	
8.17. Нейроэндокринные опухоли .....	379
<i>В.А. Горбунова, А.А. Маркович, Г.С. Емельянова, Н.Ф. Орел</i>	
Хемодектомы/параганглиомы.....	395
<i>Н.Ф. Орел</i>	
8.18. Метастазы злокачественных опухолей невыявленной первичной локализации.....	396
<i>А.В. Снеговой, И.Б. Кононенко, Л.В. Манзюк</i>	
<b>Глава 9. Опухоли кроветворной и лимфоидной тканей.....</b>	<b>402</b>
<i>Научный редактор Е.А. Османов</i>	
9.1. Острые лейкозы .....	402
<i>О.Ю. Баранова</i>	
Острые миелоидные лейкозы .....	402
Острые лимфобластные лейкозы .....	408
9.2. Хронические лейкозы .....	413
<i>О.Ю. Баранова</i>	
Хронический миелолейкоз.....	413
Истинная полицитемия .....	417
Эссенциальная тромбоцитемия.....	419
Первичный миелофиброз.....	420
Хронический лимфолейкоз.....	422
Волосатоклеточный лейкоз.....	427
9.3. Лимфома Ходжкина .....	430
<i>Е.А. Демина</i>	
9.4. Неходжкинские лимфомы .....	443
<i>Г.С. Тумян</i>	
9.5. Множественная миелома.....	460
<i>С.В. Семочкин, О.М. Вотякова</i>	
9.6. Миелодиспластические синдромы .....	473
<i>А.Д. Ширин</i>	
<b>Глава 10. Злокачественные опухоли у детей .....</b>	<b>482</b>
10.1. Вступление .....	482
<i>С.Р. Варфоломеева, В.Г. Поляков, К.И. Киргизов</i>	
10.2. Нефробластома .....	482
<i>Г.Б. Сагоян, М.В. Рубанская, М.А. Рубанский,</i>	
<i>А.П. Казанцев, А.М. Митрофанова, С.Р. Варфоломеева</i>	
10.3. Нейробластома.....	492
<i>М.В. Рубанская, А.П. Казанцев, Г.Б. Сагоян, К.И. Киргизов,</i>	
<i>С.Р. Варфоломеева</i>	

10.4. Рабдомиосаркома.....	495
<i>Т.В. Горбунова, Д.Б. Хестанов</i>	
10.5. Остеосаркома.....	504
<i>Д.Б. Хестанов, О.М. Романцова, Э.Р. Сенжапова, А.З. Дзампаев</i>	
10.6. Саркома Юинга и юингоподобные опухоли .....	509
<i>О.М. Романцова, Д.В. Нисиченко, В.А. Григоренко, А.З. Дзампаев</i>	
10.7. Рак носоглотки .....	515
<i>В.Г. Поляков, Т.В. Горбунова</i>	
10.8. Гепатобластома.....	521
<i>П.А. Керимов, А.П. Казанцев, М.В. Рубанская</i>	
10.9. Ретинобластома у детей .....	528
<i>В.Г. Поляков, Т.Л. Ушакова</i>	
10.10. Опухоли центральной нервной системы у детей .....	533
<i>Э.В. Кумирова</i>	
10.11. Экстракраниальные герминогенные опухоли .....	542
<i>С.Р. Варфоломеева, О.А. Капкова, К.И. Киргизов, А.П. Казанцев, П.А. Керимов, В.Г. Поляков</i>	
10.12. Рак щитовидной железы .....	549
<i>В.Г. Поляков, Н.В. Иванова, Т.В. Горбунова</i>	
10.13. Эстезионейробластома .....	558
<i>В.Г. Поляков, Т.В. Горбунова, О.А. Меркулов</i>	
10.14. Лечение меланомы у детей .....	563
<i>В.Г. Поляков, Л.В. Демидов, Т.С. Бельшева, М.Б. Дорошенко, К.В. Орлова</i>	
<b>Глава 11. Опухолевые заболевания кроветворной и лимфоидной тканей у детей .....</b>	<b>567</b>
11.1. Острые лейкозы.....	567
<i>Т.Т. Валиев</i>	
11.2. Лимфома Ходжкина.....	571
<i>Т.Т. Валиев</i>	
11.3. Неходжкинские лимфомы .....	573
<i>Т.Т. Валиев</i>	
11.4. Опухоли из клеток Лангерганса .....	576
<i>Т.Т. Валиев</i>	
<b>Глава 12. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, в том числе сбор стволовых клеток .....</b>	<b>579</b>
<i>Е.Б. Мачнева, Н.Г. Степанян, К.И. Киргизов</i>	
<b>ЧАСТЬ III. ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ. ТЕРАПИЯ НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ.....</b>	<b>593</b>
<b>Глава 13. Побочные реакции и осложнения противоопухолевой лекарственной терапии .....</b>	<b>593</b>
<i>И.В. Поддубная, Н.Ф. Орел, Л.Г. Бабичева, А.А. Пароконная</i>	
<b>Глава 14. Лечение и профилактика фебрильной нейтропении .....</b>	<b>624</b>
<i>И.Н. Петухова, З.В. Григорьевская, Н.В. Дмитриева, Г.В. Варлан</i>	
<b>Глава 15. Особенности противоопухолевой лекарственной терапии у лиц пожилого возраста.....</b>	<b>639</b>
<i>Н.С. Бесова</i>	
<b>Глава 16. Неотложные состояния в онкологии.....</b>	<b>651</b>
<i>С.Г. Багрова</i>	
16.1. Неотложные состояния вследствие прогрессирования опухолевого процесса .....	651
16.2. Неотложные состояния, встречающиеся при лечении злокачественных опухолей.....	654
<b>Глава 17. Побочные реакции и осложнения у детей .....</b>	<b>658</b>
17.1. Профилактика и лечение тошноты и рвоты у детей, получающих противоопухолевую терапию.....	658
<i>Г.Б. Сагоян, А.М. Сулейманова, М.В. Рубанская, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева</i>	

17.2. Веноокклюзионная болезнь .....	661
<i>И.О. Костарева, Е.Б. Мачнева, К.И. Киргизов</i>	
17.3. Инфекционные осложнения .....	663
<i>Т.В. Горбунова, Н.В. Матинян, Н.Ю. Епифанова, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева</i>	
17.4. Неврологические осложнения противоопухолевой лекарственной терапии .....	682
<i>Н.В. Бронина, И.О. Щедеркина, Е.В. Селивёрстова, Н.В. Матинян, К.И. Киргизов</i>	
17.5. Дерматологическая токсичность и мукозиты при лечении злокачественных опухолей у детей .....	686
<i>Т.С. Бельшева, Т.Т. Валиев, Т.З. Алиев</i>	
17.6. Неотложные состояния в детской онкологии .....	692
<i>Н.В. Матинян, Т.Т. Валиев</i>	
Приложения .....	698
<i>Е.В. Труилова</i>	
Приложение 1. Общее состояние больного по шкале Карновского и ECOG–WHO .....	698
Приложение 2. Соотношение роста, массы тела и площади поверхности тела взрослого человека .....	698
Приложение 3. Расчет площади поверхности тела .....	699
Приложение 4. Расчет клиренса креатинина .....	699
Приложение 5. Расчет дозы карбоплатина по площади под фармакокинетической кривой .....	699
Предметный указатель .....	700

# ЧАСТЬ I

---

## **Общие сведения о противоопухолевой химиотерапии и лекарственных средствах противоопухолевого действия**

**Глава 1.** Общие сведения о клинической химиотерапии

**Глава 2.** Клинико-фармакологическая характеристика противоопухолевых препаратов

**Глава 3.** Таргетная терапия

**Глава 4.** Современные методы иммунотерапии в онкологии

**Глава 5.** Препараты, обеспечивающие переносимость противоопухолевых средств и улучшающие качество жизни больных в процессе лекарственной терапии (сопроводительные препараты)

**Глава 6.** Остеомодифицирующие препараты — ингибиторы остеокластов: бисфосфонаты и деносумаб

**Глава 7.** Характеристика отдельных противоопухолевых препаратов

# Глава 1

## Общие сведения о клинической химиотерапии

*Н.И. Переводчикова*

### 1.1. ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

В клиническую практику вошло более 150 противоопухолевых средств, и за последние годы достигнуты определенные успехи в медикаментозной терапии ряда опухолей. Однако не существует универсального средства, дающего лечебный эффект при всех злокачественных опухолях. Как правило, спектр действия того или иного противоопухолевого препарата ограничивается несколькими, а иногда только одной опухолью или ее морфологическим вариантом.

К основным принципам ХТ опухолей, имеющим практическое значение, относятся:

- подбор препарата соответственно спектру его противоопухолевого действия;
- выбор оптимальной дозы, режима и способа применения препарата, обеспечивающий лечебный эффект без необратимых побочных явлений;
- учет факторов, требующих коррекции доз и режимов во избежание тяжелых осложнений ХТ.

Противоопухолевые средства применяют, когда диагноз опухоли подтвержден патоморфологическим исследованием; лечебный эффект ХТ должен оцениваться по объективным показателям, которые отражают реакцию опухоли на противоопухолевый препарат; обязательна оценка индивидуальной переносимости препарата. Не следует применять ХТ, если отсутствуют условия для выявления (диагностики) и лечения возможных побочных эффектов противоопухолевого препарата. Вопрос о применении ХТ у конкретных больных решается с участием специалиста — онколога-химиотерапевта.

### Режим применения

Доза, режим и методика введения препарата (струйно, в виде длительной инфузии, высоких доз, дробных доз), интервал между введениями определяются характером используемого противоопухолевого средства, в частности его цикло- и фазоспецифичностью, а также переносимостью, и отрабатываются в процессе клинических испытаний.

Опухоли со значительной фракцией роста, то есть со значительным числом активно делящихся клеток, более чувствительны к традиционным цитотоксическим средствам, особенно к фазоспецифическим препаратам.

При химиочувствительной опухоли потенциальная эффективность ХТ зависит от размера опухоли и, в частности, от ее ростовой фракции — количества активно делящихся клеток. Ростовая фракция уменьшается по мере роста опухоли, и, соответственно, снижается возможность получения эффекта от ХТ при большой массе опухоли. Отсюда целесообразность раннего начала ХТ, циторедуктивных операций и использования адъювантной (послеоперационной) терапии, направленной на эрадикацию микрометастазов опухоли.

Есть разница в чувствительности различных метастазов и первичной опухоли. Различные варианты одного типа опухолей могут иметь неодинаковую чувствительность к противоопухолевым препаратам. Например, разные варианты опухолей яичка и яичников отличаются по своей чувствительности к противоопухолевым препаратам.



Современная противоопухолевая лекарственная терапия, включающая использование молекулярно-нацеленных (таргетных) препаратов, требует индивидуализации лечения на основе данных о биологических особенностях опухоли. Соответственно, значение приобретает использование предикторных биомаркеров, позволяющих прогнозировать вероятность ответа, таких, например, как экспрессия HER2, дикий тип генов *RAS* при колоректальном раке (КРР) или наличие активирующих мутаций *EGFR* при аденокарциноме легкого.

## Дозировка противоопухолевых средств

Избирательность действия ХТ зависит от различия кривых «доза–эффект» в нормальной и опухолевой ткани.

Как правило, существует прямая зависимость между разовой и суммарной дозой препарата и терапевтическим эффектом. Однако повышение дозы препарата ограничивается проявлениями токсичности.

Обычно дозы рассчитывают на единицу поверхности тела, определяя ее по номограмме или по формуле (см. приложение 2 и 3 в конце книги).

У больных с ожирением при расчете поверхности тела используют идеальную массу тела, которую определяют по специальной таблице, добавляя к соответствующему показателю 1/3. При этом, если поверхность тела больного превышает 2 м<sup>2</sup>, расчет дозы производится только на 2 м<sup>2</sup>. Однако в 2012 г. специальный комитет экспертов ASCO проанализировал данные о дозировке традиционных цитотоксических препаратов при солидных опухолях у взрослых больных и принял решение отказаться от этого ограничения и использовать полные дозы, вычисленные соответственно реальной поверхности тела пациента. Ограничения сохраняются для винкристина в связи с опасностью нейротоксичности. Для детей младше 1 года дозы рассчитывают на 1 кг массы тела. Некоторые таргетные препараты также рассчитываются на 1 кг массы тела. Для карбоплатина оптимальным расчетом дозы служит использование площади под фармакокинетической кривой по формуле Кальверта (см. приложение 5 в конце книги).

В ряде случаев требуется модификация дозы препарата, которая определяется его переносимостью. Модификация дозы цитотоксических препаратов осуществляется в зависимости от влияния на гемопоэз, гепатотоксичности и почечной токсичности.

Обычно повторные курсы ХТ проводятся каждые 3–4 нед (период, в течение которого восстанавливаются показатели лейкоцитов и тромбоцитов). При использовании некоторых нитрозопроизводных этот интервал увеличивается до 6 нед.

Интенсивность ХТ определяется как доза, вводимая в единицу времени (мг/м<sup>2</sup> в неделю). Интенсивность дозы рассчитывают для каждого препарата исходя из периода его назначения. Интенсивность может быть повышена за счет либо увеличения дозы (высокодозная терапия), либо сокращения интервала между курсами (уплотненные режимы).

Иногда используют метрономные режимы применения цитотоксиков, когда малые дозы препаратов вводятся постоянно в течение длительного времени.

Длительное ежедневное введение используется при лечении гормональными и некоторыми таргетными препаратами.

## Предшествующее лечение и общее состояние больного

Предшествующая ХТ или облучение могут заметно изменить (понизить или реже повысить) чувствительность опухоли.

Кроме того, на эффективность лечения ряда опухолевых заболеваний влияют такие факторы, как возраст, пол, состояние иммунитета, общее состояние больного, его генетическая характеристика (например, гомозиготность 28-го аллеля *UGT1A1*, определяющая непереносимость иринотекана).

Общее состояние пациента — важнейший прогностический фактор, в значительной мере определяющий возможности ХТ. Больным в терминальном состоянии с огромной массой опухолевой ткани, значительным нарушением функций жизненно важных органов ХТ может принести скорее вред, чем облегчение. Исключением являются случаи, когда тяжесть состояния больного обусловлена механическим сдавлением жизненно важных органов опухолью, высокочувствительной к химиотерапевтическим воздействиям.

## Способы применения

По способу (путям введения) применения противоопухолевых препаратов различают системную, регионарную и локальную ХТ. К *системной* ХТ опухолей относится введение препаратов внутрь, подкожно, внутривенно, внутримышечно и ректально, рассчитанное на общий (резорбтивный) противоопухолевый эффект. *Регионарная* ХТ опухолей подразумевает воздействие противоопухолевого препарата в повышенных концентрациях с ограничением его поступления в другие органы путем введения в сосуды, питающие новообразование. При *локальной* ХТ цитотоксики в соответствующих лекарственных формах (мази, растворы) наносят на поверхностные опухолевые очаги (кожные язвы), вводят в серозные полости при выпотах (асцит, плеврит) или в спинномозговой канал (интратекально) при поражении мозговых оболочек, внутривезикулярно — при новообразованиях мочевого пузыря и т.д.

## Монохимиотерапия и комбинированная терапия

Выделяют монохимиотерапию при использовании одного препарата и комбинированную ХТ (полихимиотерапию) при использовании нескольких цитотоксических препаратов (цитотоксиков) или их применение в комбинации с гормонами, либо таргетными препаратами, либо модификаторами биологических реакций.

Известно множество комбинаций, в состав которых входит два противоопухолевых препарата и более. Это комбинации типа «цитотоксик + цитотоксик».

Выделяют несколько принципов (подходов), объясняющих преимущества полихимиотерапии перед монохимиотерапией и указывающих возможные пути создания новых эффективных комбинаций.

Для комбинированной ХТ обычно подбирают противоопухолевые препараты, совпадающие по противоопухолевой активности, но различающиеся (на молекулярном, клеточном уровне или на уровне организма) по механизму действия.

Исходя из токсикологического принципа, в комбинацию включают препараты, которые при монотерапии активны в отношении данной опухоли, но обладают разной токсичностью.

В некоторых случаях с целью снизить токсичность противоопухолевых препаратов применяют другие ЛС, не обладающие противоопухолевой активностью, но снимающие побочные эффекты. Типичным примером комбинации типа «цитотоксик + антидот» служит использование кальция фолината (Лейковорин<sup>®</sup>) при применении метотрексата. Лейковорин<sup>®</sup> защищает нормальные ткани от действия метотрексата, который в этих условиях может применяться в больших дозах.

Важное направление в ХТ — биохимическая модификация действия противоопухолевых препаратов, в частности антиметаболитов. Примером такой комбинации «антиметаболит + модификатор его биохимического действия» служит сочетание фторпроизводных пиримидина [фторурацила, тегафура] с Лейковорином<sup>®</sup>.

Биохимический принцип побуждает включать в комбинации препараты, приводящие к различным биохимическим повреждениям.

В процессе деления опухолевые клетки, так же как и нормальные, проходят фазы клеточного цикла, начиная с постмитотической фазы  $G_1$ , во время которой продуцируются ферменты, необходимые для создания дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), другие белки и рибонуклеиновая кислота (РНК). За ней следует фаза  $S$ , во время которой происходит весь синтез ДНК, а затем — премитотическая фаза  $G_2$ , во время которой продолжается синтез белков и РНК, после чего наступает митоз (М), а после фазы покоя ( $G_0$ ) образующиеся дочерние клетки начинают новый цикл.

Классические цитотоксики в зависимости от их противоопухолевой активности в различные фазы клеточного цикла делят на фазоспецифические (антиметаболиты, ингибиторы топоизомеразы I и II, таксаны, винкаалкалоиды), циклоспецифические, действующие в течение всего цикла (алкилирующие агенты, антрациклины), и циклонеспецифические (нитрозомочевины), действующие на клетки в фазе покоя ( $G_0$ ).

Комбинация циклоспецифических или циклонеспецифических препаратов с фазоспецифическими позволяет рассчитывать на повреждение большего числа опухолевых клеток, как делящихся, так и находящихся в фазе покоя  $G_0$ .

Цитокинетический принцип заключается в синхронизации клеточных циклов с помощью одного препарата, например винкристина, губительно дей-

ствующего на клетки в митозе. Клетки, не убитые препаратом, вступают в новый клеточный цикл синхронно. Когда они находятся в фазе  $S$ , действует специфический для этой фазы препарат, например цитарабин. Цитокинетическим принципом можно объяснить эффективность комбинаций с производными нитрозометилмочевины (препараты этой группы поражают клетки, находящиеся в фазе покоя  $G_0$ ). Однако этот принцип, привлекательный с точки зрения создания рациональных систем комбинированной ХТ, практически невозможно использовать для индивидуализации терапевтического режима у отдельного больного, в первую очередь, в связи с гетерогенностью клеточного состава опухоли.

В последние годы широкое применение получило использование комбинаций традиционных цитотоксиков, работающих на уровне синтеза ДНК и митоза, и молекулярно-нацеленных (так называемых таргетных) препаратов. Так, комбинация паклитаксела и трастузумаба (Герцептина<sup>®</sup>) оказалась более эффективной, чем применение одного паклитаксела при HER2-позитивном (HER2+) РМЖ, включение цетуксимаба в традиционную комбинацию «фторурацил + цисплатин» повышает ее эффективность при плоскоклеточном раке (ПКР) головы и шеи, цетуксимаб и бевацизумаб повышают эффективность комбинированной ХТ КРР, причем цетуксимаб работает лишь у больных с диким типом генов группы RAS.

## 1.2. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ И ПРИНЦИП ЕЕ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ

При гемобластозах и диссеминированных формах солидных опухолей ХТ является основным, нередко единственным возможным методом лечения; в то же время на ранних стадиях солидных злокачественных опухолей ХТ в основном может быть использована в качестве одного из компонентов комплексного лечения, например, в качестве послеоперационной (адьювантной) либо неоадьювантной терапии, увеличивая выживаемость больных.

Чувствительность солидных злокачественных опухолей и гемобластозов к современной лекарственной терапии представлена в табл. 1.1.

Как видно из таблицы, только при отдельных, относительно редких формах солидных опухолей одна лекарственная терапия реально излечивает больных. У взрослых это хориокарцинома матки (трофобластическая болезнь) и злокачественные герминогенные опухоли, у детей — нефробластома (опухоль Вильмса) и эмбриональная рабдомиосаркома.

Принципиальная возможность излечения (длительное, более 5 лет, безрецидивное течение после полной регрессии опухоли) доказана при МРЛ, костной опухоли Юинга, раке мочевого пузыря, однако встречается достаточно редко, несмотря на относительно высокую частоту полного либо частичного ответа на ХТ.

У больных с диссеминированными солидными опухолями с помощью лекарственной терапии чаще удается добиться более или менее длительной кли-

Таблица 1.1. Чувствительность солидных злокачественных опухолей и гемобластозов к современной лекарственной терапии

Возможно излечение с помощью лекарственной терапии	Высокая частота регрессии опухоли, продление жизни, возможность излечения при использовании в качестве компонента комплексной терапии	Регрессия опухоли у 20–50% больных, возможно продление жизни	Малочувствительны к лекарственной терапии
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хориокарцинома матки</li> <li>• Злокачественные герминогенные опухоли (яичка, яичников, внегонадные)</li> <li>• Анальный рак (сочетание с ЛТ)</li> <li>• Нейробластома у детей</li> <li>• Эмбриональная рабдомиосаркома</li> <li>• Острый лимфобластный лейкоз у детей</li> <li>• Лимфома Ходжкина</li> <li>• Опухоль Беркитта</li> <li>• Хронический миелолейкоз</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Саркома Юинга и примитивные нейроэктодермальные опухоли</li> <li>• Рак предстательной железы (РПЖ)</li> <li>• Рак яичников</li> <li>• КРР</li> <li>• Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ)</li> <li>• Рак мочевого пузыря</li> <li>• РМЖ<sup>1</sup></li> <li>• Ретинобластома</li> <li>• Гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST)</li> <li>• Острые лейкозы</li> <li>• Неходжкинские лимфомы (НХЛ)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рак желудка</li> <li>• Рак пищевода</li> <li>• Рак почки</li> <li>• Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)</li> <li>• Меланома</li> <li>• Рак тела матки</li> <li>• ПКР головы и шеи</li> <li>• Саркомы мягких тканей (СМТ)</li> <li>• Остеогенная саркома<sup>1</sup></li> <li>• Нейробластома у детей</li> <li>• Глиобластома</li> <li>• Нейроэндокринные опухоли</li> <li>• Множественная миелома</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рак печени</li> <li>• Рак поджелудочной железы</li> <li>• Рак щитовидной железы</li> <li>• Рак шейки матки</li> <li>• Рак влагалища</li> </ul>

<sup>1</sup> Излечение в случае применения адъювантной и неадъювантной ХТ при локализованных (операбельных) формах.

нической ремиссии либо длительной клинической стабилизации, то есть перевести процесс в форму хронического заболевания с возможностью продления жизни при сохранении ее качества. Примером такого рода эффекта являются результаты терапии эстроген-рецептор позитивного (ЭР+) РМЖ у женщин в менопаузе, результаты современной терапии метастатического РПЖ.

У большинства пациентов с солидными опухолями, даже высокочувствительными к лекарственным препаратам, ХТ является элементом комплексной терапии и сочетается с местным воздействием — операцией либо ЛТ.

При таких опухолях, как РМЖ, рак яичников, опухоли костей и многие другие, использование системной пред- и/или послеоперационной лекарственной терапии позволяет радикально изменить результаты лечения, повышая его эффективность.

Представления о возможностях противоопухолевой лекарственной терапии и о целесообразности использования ее при различных патоморфологических типах опухоли меняются с введением в практику новых противоопухолевых препаратов, в частности, появление молекулярно-нацеленных (таргетных) препаратов, иммунотерапии принципиально изменило возможности лекарственной терапии.

Больные местнораспространенными и метастатическими GIST, совершенно нечувствительные к традиционным цитотоксическим противоопухолевым препаратам, после введения в практику иматиниба и сунитиниба имеют реальную перспективу увеличения медианы выживаемости с 19 до 57 мес. Эта опухоль теперь расценивается как высокочувствительная к лекарственной (таргетной) терапии.

Использование таргетных препаратов, таких как ингибитор рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) бевацизумаб, мультитаргетные ингибиторы тирозинкиназы сунитиниб и сорафениб, ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (*mammalian Target Of Rapamycin* — mTOR) эверолимус и темсиролимус, открыло перспективы для больных метастати-

ческим *почечноклеточным раком*, ранее считавшихся практически *нечувствительными к лекарственной терапии*.

Клиническое применение таргетных препаратов продемонстрировало значение биомаркеров для оптимального выбора программы противоопухолевой терапии, ее индивидуализации (персонализации) в зависимости от биологических особенностей опухоли.

Ответ на молекулярно-нацеленную (таргетную) терапию определяется молекулярно-генетическими особенностями опухоли. Определение генетического портрета опухоли (генетическое профилирование) в клинической практике обычно заменяется использованием предикторных биомаркеров, характеризующих важнейшие биологические свойства опухоли. К таким биомаркерам относятся определение наличия в опухоли активирующих мутаций определенных генов и некоторые иммуногистохимические реакции.

Классическим примером значения биологических особенностей опухоли для выбора метода системной лекарственной терапии является иммуногистохимическое определение рецепторов эстрогена и прогестерона в ткани опухоли при РМЖ. Экспрессия этих рецепторов указывает на целесообразность использования ГТ, отсутствие их — на ее бесперспективность.

Использование предикторного биомаркера — гиперэкспрессии/амплификации HER2 позволило выделить группу больных с *HER2-гиперэкспрессирующим РМЖ*, у которых использование трастузумаба в сочетании с цитотоксиками повысило вероятность ответа на лекарственную терапию в случае диссеминации процесса до 70%, а при использовании в качестве адъювантной терапии при операбельных формах увеличило безрецидивную выживаемость (БРВ) на 46%.

При *аденокарциноме легкого* мутации в 19–21-м экзонах гена EGFR указывают на высокую вероятность получения эффекта от применения ингибиторов тирозинкиназы EGFR эрлотиниба и гефитиниба. Эффективность этих препаратов у больных с мутированным EGFR составляет около 70%, в то время как

у больных с немутированным диким типом вероятность ответа не превышает 7%. Транслокация гена киназы анапластической лимфомы (*ALK*) является предикторным маркером чувствительности аденокарциномы легкого к ингибиторам тирозинкиназы *ALK*.

Возможность существенно улучшить результаты комбинированной ХТ *KPP* с помощью моноклональных антител (МКАт) к *EGFR* цетуксимаба и панитумумаба определяется диким типом (отсутствием мутации) гена *KRAS*.

Впервые получены данные об особенностях меланомы с соматической мутацией V600E гена *BRAF* и ее чувствительности к новому таргетному препарату вемурафенибу.

Возможности лекарственной терапии опухолевого заболевания зависят не только от степени чувствительности опухоли к противоопухолевым препаратам, но также от состояния больного — носителя опухоли и от его биологических особенностей. Так, при гормоночувствительном рецепторположительном РМЖ тактика ГТ определяется состоянием овариальной функции больной.

Фармакогенетические исследования показали, что переносимость некоторых препаратов, так же как и их эффективность, может зависеть от особенностей генотипа пациента. Примерами таких препаратов являются иринотекан, фторурацил (5-Фторурацил-Эбеве\*), тамоксифен.

Современный принцип выбора противоопухолевой лекарственной терапии — это ее индивидуализация в зависимости от патоморфологических и биологических (молекулярно-генетических) особенностей опухоли, а также особенностей организма больного. Представляется, что это понятие шире, чем нередко используемое в более узком смысле понятие «персонализация терапии», под которым подразумевается использование данных генетического анализа конкретного больного для выбора оптимальной для него терапии.

### 1.3. ОЦЕНКА ЛЕЧЕБНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СРЕДСТВ

Основным показателем эффективности лечения, как и при других заболеваниях, считают выживаемость больных со злокачественными опухолями. Вместе с тем для оценки непосредственного лечебного действия разработаны единые критерии объективного и субъективного эффекта. Критерием объективного эффекта (ответа на терапию) при лечении солидных опухолей служит уменьшение опухоли и метастазов.

Традиционно в течение длительного времени для оценки объективного эффекта ХТ использовались критерии комитета экспертов Всемирной организации здравоохранения. При этом применялась оценка размера опухоли и метастазов как производное двух наибольших перпендикулярных диаметров.

**Критерии эффекта по шкале Всемирной организации здравоохранения при солидных опухолях:**

- полный эффект — исчезновение всех поражений на срок не менее 4 нед;

- частичный эффект — большее или равное 50% уменьшение всех или отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов;
- стабилизация (без изменений) — уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых очагов поражения;
- прогрессирование — увеличение более чем на 25% одной опухоли или более либо появление новых очагов поражения.

С 2000 г. в международных клинических исследованиях стала использоваться новая методика оценки эффективности терапии солидных опухолей по шкале Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1, пересмотренная в 2009 г.

Опухоли оцениваются как измеряемые [20 мм или более при стандартном исследовании, 10 мм — при использовании спиральной компьютерной томографии (КТ)] либо неизмеряемые (меньше размеров, указанных выше). Определяют наибольший диаметр пяти очагов поражения (до двух в одном органе или до пяти в различных органах)\*. Сумма диаметров до лечения рассматривается как базовый показатель и сравнивается с таковой после лечения.

**Критерии эффективности по шкале Response Evaluation Criteria In Solid Tumors:**

- полный эффект — исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4 нед;
- частичный эффект — уменьшение измеряемых очагов на 30% или более;
- прогрессирование — увеличение на 20% наименьшей суммы очагов поражения, зарегистрированной за время наблюдения, или появление новых очагов;
- стабилизация — нет уменьшения, достаточного для оценки как частичный эффект, или увеличения, которое можно оценить как прогрессирование.

Существуют отдельные критерии эффективности при лечении метастазов в костях. Полный эффект — полное исчезновение всех поражений на рентгенограммах или сканограммах; частичный эффект — частичное уменьшение остеолитических метастазов, их рекальцификация или уменьшение плотности остеобластных поражений; стабилизация — отсутствие изменений в течение 8 нед от начала лечения; прогрессирование — увеличение существующих или появление новых очагов поражения.

**Критерии эффективности при гемобластозах:**

- полная ремиссия — нет признаков болезни, нормализация картины крови, костного мозга, исчезновение экстрамедуллярных очагов поражения. Продолжительность ремиссии — не менее 4 нед;
- частичная ремиссия — уменьшение всех признаков (бластоз костного мозга и крови, уменьшение лимфатических узлов, увеличенных органов) не менее чем на 50%. Продолжительность ремиссии — не менее 4 нед;
- полная цитогенетическая ремиссия — полное исчезновение (во всех клетках при исследовании по методу FISH — флуоресцентной гибридиза-

\* Вместо критерия REGIST (2000), при котором измерялось до пяти очагов одного органа и до 10 очагов в различных органах.

ции *in situ*) бывших до лечения цитогенетических аберраций;

- полная молекулярная ремиссия — отсутствие опухолевых клеток при определении методом количественной полимеразной цепной реакции.

Детально критерии эффективности терапии при различных гемобластозах представлены в соответствующих разделах.

При оценке *объективного эффекта* учитывается также динамика биохимических и других лабораторных показателей. Так, например, в оценке эффективности имеют значение биохимические и иммунологические маркеры опухолей, такие как хорионический гонадотропин при хориокарциноме, АФП при несеминомных герминогенных опухолях яичка и раке печени, патологический глобулин при миеломной болезни и др. Объективная оценка противоопухолевого действия позволяет своевременно изменить или прекратить ХТ при ее неэффективности.

### Оценка продолжительности эффекта

*Время до прогрессирования (Time To Progression)* — это период от начала терапии до первых признаков прогрессирования заболевания. Этот показатель может применяться как у больных с измеряемыми, так и неизмеряемыми очагами поражения, а также при стабилизации процесса. Иногда применяется критерий *Time To Failure* — период от начала терапии до первых признаков прогрессирования либо прекращения лечения в связи с токсичностью или смертью больного.

Предпочтительно в качестве критерия в клинических исследованиях использовать показатель *выживаемости без прогрессирования или БРВ (Progression Free Survival)*, который рассчитывается от начала лечения до прогрессирования заболевания, развития второй опухоли или смерти от любой причины.

Минимальной продолжительностью лечебного эффекта считается четырехнедельный период. Преходящее уменьшение опухоли не расценивается как эффект.

*Продолжительность* полной и частичной регрессии (ремиссии) отсчитывают от даты, когда она впервые зарегистрирована, до даты, когда отмечено прогрессирование болезни. *Длительность стабилизации* считается от первого дня лечения до даты первых признаков прогрессирования болезни.

Наиболее значимым критерием эффективности лечения служит «выживаемость больных» — термин, отражающий процент живых больных на определенную временную точку (например, пятилетняя выживаемость больных составила 45%). Как правило, приводятся показатели медианы общей и БРВ больных. При сравнении результатов групп больных используется показатель относительного риска (ОР).

*Субъективный эффект* оценивают по изменению статуса, уменьшению или исчезновению боли и изменению массы тела. Статус больного (Performance status) оценивают до начала лечения, в процессе и после его окончания по пятибалльной системе EGOG-ВНО, представляющей собой модификацию шкалы Карновского.

Для характеристики болевого синдрома, аппетита и функций органов рекомендуется следующая шкала: 0 — нет симптомов, 1 — умеренные симптомы, 2 — средней выраженности, 3 — тяжелые, 4 — особенно тяжелые, угрожающие жизни.

Общая характеристика побочных эффектов и факторов риска при ХТ опухолей рассматривается в главе 13.

В последнее время особое значение придается качеству жизни больных (*Quality of Life*) в процессе ХТ. Для оценки качества жизни пользуются специальными анкетами, которые больные заполняют повторно в процессе лечения. Чаще всего используется анкета EORTC — EORTC QLQ-30, содержащая 30 основных вопросов, которые характеризуют качество жизни.

Объективная оценка эффективности и переносимости ЛС и новых терапевтических режимов — обязательное условие для рекомендации их внедрения в клиническую практику.

Как правило, рекомендации нового препарата или терапевтического режима предлагаются на основе статистически достоверных результатов многоцентровых рандомизированных (контролируемых) исследований и их метаанализа.

## 1.4. МЕТОДИКА КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ НОВЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

М.Ю. Федянин, И.А. Покатаев

Программа клинических испытаний новых противоопухолевых препаратов строится в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации, предусматривающей первоочередность и защиту интересов больных, и правилами высококачественной клинической практики (*Good Clinical Practice*) [1].

### Фазы клинических исследований

Выделяют пять фаз клинических испытаний.

#### НУЛЕВАЯ ФАЗА

Нулевая фаза (*exploratory Investigational New Drug study*) — это исследование нового препарата в субтерапевтических дозах, имеющее целью подтвердить выявленный в предклинических исследованиях механизм действия и показать принципиальную возможность использования данного препарата у человека. В рамках этой фазы небольшая группа больных получает одно или несколько введений исследуемого препарата. Больным с высокой периодичностью выполняют инструментальные исследования, выполняют биопсии нормальных и опухолевых тканей, а также оценивают различные фармакокинетические и фармакодинамические параметры. В этих исследованиях участвуют больные, не имеющие альтернатив лечения.

#### I ФАЗА

Первичной целью I фазы исследования является определение максимально переносимой дозы препарата. Вторичными целями исследований I фазы слу-

жат изучение фармакокинетики и фармакодинамических параметров лекарственного вещества, а иногда и данные об эффективности. Исследования I фазы традиционно применялись для изучения цитотоксических препаратов, у которых зачастую выявляется дозозависимый эффект. Критерием оценки максимально переносимой дозы является достижение у больного дозолимитирующей токсичности (ДЛТ). Определение ДЛТ прописывается в каждом исследовании отдельно в зависимости от доклинических данных по исследуемому препарату. В целом к ДЛТ относятся все нежелательные явления, соответствующие критериям серьезности, III степени и выше негематологической токсичности, не контролируемой сопроводительным лечением, а также глубокая (IV степень), или затяжная, гематологическая токсичность.

В исследование включают больных с распространенным заболеванием, у которых исчерпаны стандартные варианты лечения. Традиционным дизайном исследования служит модель «3+3». Трое больных включаются в когорту № 1 (первый дозовый уровень препарата). При отсутствии у них ДЛТ открывается когорта № 2 (второй дозовый уровень препарата). В случае достижения одним больным ДЛТ когорты расширяется до шести человек. При развитии у одного из шести больных ДЛТ открывается следующая когорта. При развитии двух или трех случаев ДЛТ доза данного дозового уровня рассматривается как превышающая максимально переносимую дозу, а максимально переносимой дозой признается доза на предыдущем дозовом уровне, который должен быть расширен до шести больных. Если ни у кого из больных или у одного больного развивается ДЛТ, то исследование прекращают и данная доза препарата становится стандартной для изучения в дальнейших фазах.

Для уменьшения вероятности ошибки нередко используют метод расширения финальной когорты. Это дает возможность с большей безопасностью начать вторую фазу.

Дозой для первого уровня зачастую выбирается 10% дозы препарата, которая приводит к смерти от токсичности 10% наиболее чувствительного к препарату вида животных в эксперименте *in vivo* ( $LD_{10}$ ). Дозы для дальнейших уровней исследований определяют следующим образом:

- второй дозовый уровень — доза в 2 раза выше, чем на первом уровне;
- третий дозовый уровень — в 1,67 раз больше, чем на втором;
- четвертый дозовый уровень — в 1,5 раза выше, чем на третьем;
- пятый дозовый уровень — в 1,4 раза выше, чем на четвертом;
- шестой и последующие уровни — в 1,33 раза выше, чем на предыдущем уровне.

## II ФАЗА

Целями исследования II фазы являются определение лечебного эффекта и оценка токсичности лечения в выбранной дозе при определенном типе опухоли. Количество больных, необходимых для

исследования, определяется статистической гипотезой, которая закладывается в исследование (см. ниже). Исследования II фазы не должны занимать много времени, поэтому количество больных не должно быть большим. Однако в ряде случаев исследователи выбирают рандомизированный дизайн, где в качестве контрольной группы выступает группа стандартного лечения. Основным отличием от рандомизированного исследования III фазы является выбор критерия эффективности (объективный ответ, шестимесячная выживаемость без прогрессирования и другие суррогатные маркеры эффективности).

## III ФАЗА

Исследования III фазы проводятся на большом количестве больных в целях получения доказательств большей или равной эффективности/переносимости исследуемого препарата и контрольной лечебной опции — лучшего стандартного терапевтического режима. Основной конечной точкой являются наиболее значимые критерии эффективности [как правило, общая выживаемость (ОВ) или выживаемость без прогрессирования]. В качестве группы сравнения выбирается лучший стандартный терапевтический режим, при отсутствии стандартов — плацебо или наилучшая симптоматическая терапия. Неотъемлемым условием проведения III фазы исследования является рандомизация — случайное распределение больных в группы лечения. Рандомизация проводится для того, чтобы обе терапевтические группы не различались по прогностическим факторам, то есть были сравнимы. Используются также стратификация и дизайн слепого исследования. При планировании исследований III фазы следует правильно определять длительность набора. Как правило, вероятность того, что исследуемый препарат окажется эффективным, когда на самом деле это не так (ошибка первого рода, или  $\alpha$ ), не должна превышать 5%. Вероятность того, что исследуемый препарат окажется неэффективным, когда на самом деле он работает (ошибка второго рода, или  $\beta$ ), не должна превышать 10–20%. Именно поэтому современные исследования III фазы включают сотни больных. Как правило, это многоцентровые исследования.

## IV ФАЗА

Постмаркетинговые исследования проводятся на очень большом количестве больных, имеющих общее показание к назначению уже зарегистрированного препарата. Основная цель данного исследования — собрать подробные данные по токсичности (новые и редкие осложнения) и эффективности препарата. В отличие от III фазы исследований, в этих исследованиях нет контрольной группы, а популяция больных более приближена к повседневной практике врача.

Особенностью клинических испытаний таргетных препаратов являются необходимость уже на первых этапах исследования сопоставления ответа на терапию с молекулярно-биологической характеристикой опухоли и разработка биомаркеров-классификаторов, имеющих предсказательное значение. Эти биомаркеры могут быть использованы для отбора

соответствующих контингентов больных в процессе клинических испытаний и в дальнейшем при практическом использовании нового препарата для индивидуализации терапии. Соответственно, при изучении таргетного препарата необходимо параллельное исследование биомаркеров в биоптатах опухоли, в крови или других тканях и биологических жидкостях.

Разделение одного заболевания по биомаркерам может привести к выделению множества редких типов опухолей. Изучение таргетного препарата только в этой группе больных весьма затруднительно из-за сложностей, связанных с включением в исследование этих редких случаев. В связи с этим традиционный подход — один препарат, один тест, одно исследование — теряет свою актуальность. Для решения поставленных задач и ускорения сроков проведения разработаны адаптивные варианты исследований II фазы. Адаптивные дизайны исследований являются, по сути, многостадийными, когда в течение исследования много раз оцениваются промежуточные результаты и производятся поправки в протоколе для исключения неэффективного лечения и обогащения популяции больных, получающих эффективное лечение. Изменение протокола исследования может касаться многих его аспектов: критериев включения (например, обязательное наличие нового перспективного биомаркера), процедур рандомизации, режимов лечения и доз препаратов, а также планируемого размера исследуемых групп. Кроме того, могут быть изменены основная и вторичные конечные точки. Все анализы планируются до начала подобного исследования. Возможность таких изменений должна быть правильно спланирована и зафиксирована в протоколе исследования [2].

Новые дизайны клинических исследований способны тестировать не одну, а несколько гипотез. Например, в одном исследовании могут тестироваться сразу несколько таргетных препаратов, воздействующих на разные молекулярные мишени. Критерии включения могут предусматривать включение больных на основании наличия биомаркера без привязки к гистологии. В одно исследование могут включаться больные с разными биомаркерами. К каждому из биомаркеров подобран соответствующий таргетный препарат. Такой дизайн исследования, по сути, заменяет несколько исследований с традиционным дизайном. Примером является исследование BATTLE (*the Biomarker-integrated Approaches of Targeted Therapy for Lung cancer Elimination*) при НМРЛ [3].

## ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. WHO Technical Report Series. 1995. N 850. Annex 3.
2. Chow S.C., Chang M. Adaptive design methods in clinical trials — a review // *Orphanet J. Rare Dis.* 2008. Vol. 3. P. 11.
3. Kim E.S., Herbst R.S., Wistuba I.I. et al. The BATTLE trial: personalizing therapy for lung cancer // *Cancer Discov.* 2011. Vol. 1, N 1. P. 44–53.

## 1.5. АДЪЮВАНТНАЯ И НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

В.А. Горбунова

Термины адъювантная (АХТ) и неoadъювантная ХТ (НАХТ) появились на заре развития ХТ и были связаны с основными принципами этой науки, целью которых являлось улучшение отдаленных результатов лечения при операбельных опухолях. Эти термины более широко вмещают в себя понятие и предоперационной, послеоперационной, периоперационной ХТ. И все же данная терминология относится к операбельным опухолям, поскольку сами принципы и цели НАХТ и АХТ включают в себя как улучшение радикальности оперативного лечения, так и воздействие на невидимые опухолевые клетки после операции. Термин «адъювантная терапия» — воздействие на микрометастазы и профилактика рецидивов заболевания после радикальных операций — появился в 60-х годах прошлого века, когда опухолевый процесс стали рассматривать как системное заболевание [1]. Предполагалось дополнительное воздействие на опухолевый процесс после радикальных операций для уничтожения поступивших в кровь опухолевых клеток, возможных недиагностируемых микрометастазов и улучшения отдаленных результатов лечения, а также для профилактики рецидивов и метастазирования.

Неoadъювантная терапия в 80-х годах XX в. рассматривалась как системная терапия, которая преследует цель уменьшить массу опухоли, вплоть до полного ее исчезновения, изменить стадию болезни, облегчить выполнение последующего оперативного вмешательства, сократить зону облучения, улучшить прогноз. Назначение НАХТ — элиминация микрометастазов, снижение стадии болезни и риска диссеминации опухоли во время операции. По эффективности неoadъювантного лечения также можно судить о чувствительности опухоли к ХТ и целесообразности проведения в дальнейшем адъювантного лечения. Особое прогностическое значение имеет полный патоморфологический ответ, который позволяет прогнозировать наилучшие результаты БРВ и ОВ. Проблемами при назначении предоперационной ХТ могут быть резистентность опухоли и прогрессирование болезни, что не позволит выполнить операцию. Но таким образом можно выявить пациентов с заведомо неблагоприятным прогнозом, для которых в дальнейшем будут предпочтительны новые методы лечения.

При быстром прогрессировании следует закончить НАХТ после 1-го цикла и провести оперативное или лучевое лечение.

Таким образом, теоретическими предпосылками для неoadъювантной терапии являются следующие положения:

- 1) ранняя терапия микрометастазов (эрадикация);
- 2) конверсия нерезектабельного процесса в резектабельное;