



## **РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ**

### **Редационный совет серии**

Ю.А. Александровский

Ю.Б. Белоусов

А.А. Баранов

А.А. Бунятян

Н.Н. Володин

Б.Р. Гельфанд

В.А. Горбунова

Е.И. Гусев

М.И. Давыдов

И.И. Дедов

И.Н. Денисов

Е.А. Егоров

В.Т. Ивашкин

Н.И. Ильина

Ю.А. Карпов

Т.В. Латышева

А.С. Лопатин

Л.В. Лусс

Н.А. Мухин

Н.Г. Незнанов

В.Н. Серов

Р.М. Хаитов

Е.И. Чазов

А.Г. Чучалин

С.В. Яковлев

---

# RATIONAL PHARMACOTHERAPY

---

SERIES OF GUIDEBOOKS FOR MEDICAL PRACTITIONERS



## RATIONAL PHARMACOTHERAPY FOR ONCOLOGY

A GUIDEBOOK FOR MEDICAL PRACTITIONERS

**Edited by**  
**Academician of the Russian Academy**  
**of Sciences Davydov M.I.,**  
**Professor Gorbunova V.A.**

**This publication is supported**  
**by the Russian Association**  
**of Oncologists**



Moscow  
Litterra Publishers  
2017

---

# РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

---

СЕРИЯ РУКОВОДСТВ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



## РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Под общей редакцией  
академика РАН М.И. Давыдова,  
профессора В.А. Горбуновой

Издано при поддержке Ассоциации  
онкологов России



Москва  
Издательство «Литтерра»  
2017

## Глава 3. Современные возможности противоопухолевой химиотерапии и ее индивидуализация

### ◆ Указатель описаний ЛС

5-фторурацил	
Анастрозол	
Афлиберцепт*	
Бевацизумаб	
Вемурафениб	
Винорелбин*	
Гемцитабин	
Гефитиниб	
Деносумаб	
Иксабепилон	
Иринотекан	
Капецитабин	
■ Капецитовер	808
Кризотиниб	
Летрозол	
Оксалиплатин	
Панитумумаб	
Пеметрексед	
Пертузумаб	
Регорафениб	
■ Стиварга®	847
Ритуксимаб	
Сорафениб	
Сунитиниб	
■ Сутент	
Тамоксифен	
Торемифен	
Трастузумаб	
■ Герцептин	
Фулвестрант	
Цетуксимаб	
Эверолимус	
■ Афинитор	
Эксеместан	
■ Аромазин	
Эрлотиниб	
Этопозид	

Лекарственная терапия опухолевых заболеваний, обычно обозначаемая как противоопухолевая химиотерапия, включает использование цитотоксических препаратов, гормонотерапию, иммунотерапию, а также применение молекулярно-нацеленных, таргетных препаратов, т.е. все виды лекарственных воздействий, тормозящих пролиферацию опухоли или необратимо повреждающих опухолевые клетки.

С развитием химиотерапии и созданием новых противоопухолевых препаратов расширяются возможности этого метода и увеличивается число опухолевых заболеваний, при которых использование лекарственной терапии эффективно.

В наши дни в процессе лечения практически каждого онкологического больного на том или ином этапе обсуждаются возможность и целесообразность использования химиотерапии, причем выбор в первую очередь определяется характером опухолевого заболевания, его патоморфологической характеристикой и степенью чувствительности данного типа опухоли к противоопухолевым препаратам.

За последнее десятилетие наряду с расширяющимся применением молекулярно-нацеленных таргетных препаратов при выборе терапии активно стали использовать биомаркеры, характеризующие биологические (молекулярно-генетические) особенности опухоли.

Если при опухолевых заболеваниях кроветворной системы, таких как лейкозы и лимфомы, химиотерапия обычно является основным, единственно возможным методом лечения, то при солидных опухолях, особенно на ранних стадиях заболевания, химиотерапия является важнейшим компонентом комплексного лечения, в ряде случаев увеличивая выживаемость больных.

У больных с диссеминированными солидными опухолями с помощью лекарственной терапии удастся добиться более или менее длительной клинической ремиссии либо длительной клинической стабилизации, т.е. перевести процесс в форму хронического заболевания с возможностью продления жизни при сохранении ее качества. Примерами такого рода эффекта служат результаты терапии эстроген-рецепторпозитивного рака молочной железы (РМЖ) у женщин в менопаузе, результаты современной терапии метастатического рака предстательной железы.

Чувствительность солидных злокачественных опухолей и гемобластозов к современной лекарственной терапии представлена в табл. 3.1.

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 мелкоклеточном раке легкого, костной опухоли Юинга, раке мочевого пузыря, однако встречается достаточно редко, несмо-

**Таблица 3.1.** Чувствительность солидных злокачественных опухолей и гемобластозов к современной лекарственной терапии

<b>Возможно излечение с помощью лекарственной терапии</b>	<b>Высокая частота регрессии опухоли, продление жизни, возможность излечения при использовании в качестве компонента комплексной терапии</b>	<b>Регрессия опухоли у 20–50% больных, возможно продление жизни</b>	<b>Малочувствительны к лекарственной терапии</b>
Хориокарцинома матки. Злокачественные герминогенные опухоли (яичка, яичников, внегонадные). Анальный рак (в сочетании с лучевой терапией). Нефробластома у детей. Эмбриональная рабдомиосаркома. Острый лимфобластозный лейкоз у детей. Лимфома Ходжкина. Опухоль Беркитта. Хронический миелолейкоз	Саркома Юинга и примитивные нейроэктодермальные опухоли (PNET). Рак предстательной железы. Рак яичников. Колоректальный рак. Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ). Рак мочевого пузыря. Рак молочной железы*. Ретинобластома. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST). Острые лейкозы. Неходжкинские лимфомы (НХЛ)	Рак желудка. Рак пищевода. Рак почки. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). Меланома. Рак тела матки. Плоскоклеточный рак головы и шеи. Саркомы мягких тканей. Остеогенная саркома*. Нейробластома у детей. Глиобластома. Нейроэндокринные опухоли. Множественная миелома	Рак печени. Рак поджелудочной железы. Рак щитовидной железы. Рак шейки матки. Рак влагалища

\*Излечение в случае применения адьювантной и неoadьювантной химиотерапии при локализованных (операбельных) формах.

тря на относительно высокую частоту полного либо частичного ответа на химиотерапию.

У большинства больных с солидными опухолями, даже высокочувствительными к лекарственным препаратам, химиотерапия является элементом комплексной терапии и сочетается с местным воздействием — операцией и/или лучевой терапией.

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, целесообразности ее использования при различных патоморфологических типах опухоли меняются с введением в практику новых противоопухолевых препаратов. В частности появление молекулярно-нацеленных таргетных препаратов принципиально изменило возможности химиотерапии.

Больные с местнораспространенными и метастатическими гастроинтестинальными стромальными опухолями (GIST), совершенно не чувствительными к традиционным цитотоксическим противоопухолевым препаратам, после введения в практику ингибиторов тирозинкиназ иматиниба и сунитиниба имеют реальную перспективу увеличения медианы выживаемости с 19 до 57 мес. Эти опухоли теперь рассцениваются как высокочувствительные к лекарственной (таргетной) терапии.

Использование таргетных препаратов, таких как ингибитор VEGFR бевацизумаб, мультитаргетные ингибиторы ТК сунитиниб и сорафениб, ингибиторы mTOR эверолимус и темсиrolimus открыло перспективы для больных метастатическим почечно-клеточным раком, ранее считавшимся практически не чувствительным к лекарственной терапии.

Показана возможность увеличения выживаемости этих больных в зависимости не только от прогностической модели (группы больных низкого, промежуточного, высокого риска), но и от непосредственного ответа на терапию (медиана — 40,1 против 14,5 мес в зависимости от ответа на сунитиниб).

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 заменяется использованием предикторных биомаркеров, характеризующих важнейшие биологические свойства опухоли. К таким биомаркерам относят наличие в опухоли активирующих мутаций определенных генов и некоторые иммуногистохимические (ИГХ) реакции.

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

Использование предикторного биомаркера — гиперэкспрессии/амплификации HER2 позволило выделить группу больных с HER2-гиперэкспрессирующим РМЖ, у которых применение 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 на 46%.

При раке желудка, в течение длительного времени считавшимся опухолью, устойчивой к химиотерапии, показана возможность получения ответа на трастузумаб при HER2-позитивных опухолях.

При аденокарциноме легкого мутации в экзонах 19–21 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 *ALK* служит предикторным маркером чувствительности аденокарциномы легкого к ингибитору ТК *ALK* кризотинибу.

Возможность существенно улучшить результаты комбинированной химиотерапии колоректального рака с помощью моноклональных антител к *EGFR* цетуксимаба и панитумумаба определяются 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 и от состояния больного — носителя опухоли и от его биологических особенностей. Так, при гормоночувствительном рецептор-положительном РМЖ тактика гормонотерапии 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 могут быть иринотекан, 5-фторурацил, тамоксифен.

Большое значение имеют оценка общего состояния пациента и его возможности перенести химиотерапию. У больных в терминальном состоянии с огромной массой опухолевой ткани с минимальными резервами кроветворения, выраженными проявлениями печеночной, почечной недостаточности, применение противоопухолевых препаратов может быть опасно и, соответственно, нецелесообразно. Исключение составляют больные с высокочувствительной к противоопухолевым препаратам опухолью, сдавливающей жизненно важные органы, где быстрое начало лекарственной терапии может изменить судьбу больного. Примеры таких состояний — сдавление мочеточников при герминогенных опухолях, компрессионный медиастинальный синдром при мелкоклеточном раке легкого.

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

Создание новых противоопухолевых препаратов, индивидуализация их использования изменили возможности терапии ряда опухолевых заболеваний.

Принципиально изменились возможности терапии опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей. Современная терапия позволяет получить ремиссии у 65–75% больных острым нелимфобластным лейкозом (ОНЛЛ) и 85% больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), причем у 25–40% больных, у которых достигнута полная ремиссия, она сохраняется 5 лет и более.

Использование дифференцирующих агентов (ретиноидов) при остром промиелоцитарном лейкозе позволило превратить этот ранее фатальный вариант лейкоза в прогностически благоприятный.

При хроническом миелолейкозе (ХМЛ) медиана выживаемости увеличилась до 83–89 мес, 5-летняя выживаемость составляет 70–80%, 10-летняя выживаемость, ранее едва достигавшая 5%, теперь составляет 40%, а у больных с полным цитогенетическим ответом — 80%. При использовании иматиниба гематологический эффект достигается у 90–95% больных в хронической стадии и у 30% — при бластном кризе, у половины больных — с возвратом в хроническую стадию болезни.

При лимфоме Ходжкина излечение достигается у 60% больных, а в группе больных с локальными стадиями этот показатель достигает 80–90%. При неходжкинских лимфомах (НХЛ), отличающихся многообразием вариантов, улучшение прогноза и ре-

зультатов лечения связано с применением новых цитотоксических агентов, а также с использованием таргетной терапии (ритуксимабом).

Существенные изменения произошли в возможностях терапии наиболее часто встречаемых солидных опухолей, таких как колоректальный рак (КРР), немелкоклеточный рак легкого, РМЖ.

С введением в практику новых противоопухолевых препаратов значительно изменились возможности химиотерапии КРР.

Производные фторпиримидинов, в первую очередь 5-фторурацил, в течение длительного времени остававшиеся основой противоопухолевой химиотерапии КРР, не потеряли своего значения и в наши дни. Появились новые препараты этого класса, в частности селективно активируемый опухолью препарат капецитабин (кселода®), обладающий противоопухолевой активностью при КРР порядка 25%, удобный в связи с приемом внутрь и охотно включаемый в современные режимы комбинированной химиотерапии.

Активными при КРР оказались производное платины III поколения оксалиплатин (элоксатин) и ингибитор топоизомеразы I иринотекан (кампто). Комбинации, включающие эти препараты с производными фторпиримидина (комбинации FOLFOX, XELOX, FOLFIRI, XELIRI, FOLFOXIRI), обладают противоопухолевой активностью порядка 50–60% при КРР, и последовательное их применение позволяет увеличить медиану выживаемости больных метастатическим КРР до 20 мес (при симптоматической терапии этот показатель составляет 8 мес, при использовании фторпроизводных пиримидина — 11,7 мес).

Исследования последних лет показали, что включение таргетных препаратов — бевацизумаба, цетуксимаба и панитумумаба в состав лекарственных комбинаций повышает эффективность химиотерапии при метастатическом КРР с увеличением выживаемости больных (медиана — более 24 мес). Показана противоопухолевая активность при метастатическом КРР новых таргетных антиангиогенных препаратов афлиберцепта\* и регорафениба\* и изучается целесообразность их включения в программы комбинированной лекарственной терапии.

Возможности индивидуализации химиотерапии при КРР основываются на данных о том, что встречаемые у 40% больных активирующие мутации гена *KRAS*, своим следствием имеющие активацию сигнального пути RAS-RAF-ERK, вызывают резистентность к ингибиторам EGFR цетуксимабу, панитумумабу. Соответственно, цетуксимаб и панитумумаб показаны только больным с диким (немутированным) *KRAS*.

Для антиангиогенного препарата бевацизумаба (моноклонального антитела к фактору роста эндоте-

лия сосудов — VEGF) не существует предикторного биомаркера, однако при отсутствии противопоказаний бевацизумаб с успехом применяется в комбинированной химиотерапии метастатического КРР.

Метастатический КРР, в частности метастазы в печень, рассматривается теперь как хроническое, чувствительное к химиотерапии заболевание. Для большинства больных с подобным диагнозом реальной целью химиотерапии можно считать продление жизни при сохранении ее качества. Однако для определенной части больных с печеночными и легочными метастазами КРР современная химиотерапия может конвертировать процесс в резектабельный, и для 30–40% оперированных больных реально 5-летняя безрецидивная выживаемость.

Доказана целесообразность адъювантной послеоперационной химиотерапии при операбельном раке ободочной кишки III стадии (N<sup>+</sup>) и прогностически неблагоприятных вариантах II стадии (N<sub>0</sub>).

Введение в практику производных платины, эпопозиды, таксанов, гемцитабина, пеметрекседа, винорелбина\*, ингибиторов топоизомеразы I принципиально изменили представление о роли химиотерапии в лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). При неоперабельном НМРЛ использование перечисленных препаратов, преимущественно в составе платиносодержащих комбинаций, реже без производных платины, позволило повысить чувствительность НМРЛ к химиотерапии с 30 до 46% с увеличением медианы выживаемости с 6–8 до 11 мес и однолетней выживаемости с 30 до 40–50%. Сочетание цитотоксических препаратов с таргетными (цетуксимабом, бевацизумабом) привело к дальнейшему увеличению медианы выживаемости до 11,3; 14,6 и 17,7 мес соответственно.

Индивидуализация терапии НМРЛ основывается на данных патоморфологического исследования опухоли и результатах молекулярно-генетического исследования с определением активирующих мутаций, в первую очередь активирующих мутаций EGFR, которые встречаются у 15–24% больных с аденокарциномой легкого, преимущественно у некурящих женщин. Эти больные чувствительны к ингибиторам ТК EGFR эрлотинибу и gefитинибу, причем эффективность этих таргетных препаратов превосходит эффективность цитотоксической химиотерапии при лучшей переносимости. Эрлотиниб и gefитиниб разрешены для клинического применения в качестве первой линии химиотерапии при аденокарциноме легкого с мутацией гена *EGFR*.

У 4–7% больных с аденокарциномой легкого имеет место транслокация белка гена *ALK*, что служит показанием к использованию кризотиниба.

Достоверно доказано улучшение результатов лучевой терапии при комбинации ее с химиотерапией при местнораспространенном НМРЛ.

Доказана возможность улучшения результатов хирургического лечения НМРЛ с помощью адъювантной послеоперационной химиотерапии с использованием современных терапевтических режимов.

За последние 10 лет изменились подходы к выбору лекарственной терапии при РМЖ, который в первую очередь определяется биологическими особенностями опухоли — содержанием рецепторов стероидных гормонов (эстрогенов и прогестерона), экспрессией HER2 (рецептора 2-го типа эпидермального фактора роста), степенью злокачественности, зависящей от пролиферативного индекса, а также распространенностью процесса (стадией заболевания), возрастом и гормональным статусом больной (состоянием овариальной функции). Сложившиеся клинические представления о различии в течении процесса и ответе на лечение больных с гормонозависимым РМЖ, экспрессирующим рецепторы эстрогена и прогестерона, у которых эффективна гормонотерапия, больных с HER2-позитивным РМЖ, которые отвечают на терапию трастузумабом и другими антиHER2-препаратами, и трижды негативных больных, опухоли которых не содержат ни рецепторов эстрогена и прогестерона, ни HER2, получили объяснение на основе молекулярно-генетических исследований, позволивших охарактеризовать подтипы РМЖ по профилю экспрессии генов. Разработана молекулярно-биологическая классификация РМЖ, используемая для индивидуализации терапии больных. Реально при выборе оптимального метода лечения используется клиническая классификация, представляющая собой суррогат молекулярной классификации. Выделяют 5 клинических групп: гормоночувствительные люминальные (А и В), HER2-гиперэкспрессирующий и трижды негативный РМЖ. При этом люминальный тип В делится на HER2-позитивный и HER2-негативный. Несмотря на определенный схематизм и упрощенность, клинический (суррогатный) вариант молекулярной классификации помогает обосновать выбор терапевтической тактики при РМЖ: для больных с люминальным типом А основным методом лекарственной терапии является гормонотерапия, для больных с люминальным типом В — гормонотерапия и химиотерапия, причем у больных с люминальным типом В и гиперэкспрессией HER2 — гормонотерапия и цитотоксическая химиотерапия дополняются антиHER2-препаратами; у больных с гиперэкспрессией HER2 применяются антиHER2-препараты ± цитотоксическая терапия; у больных с трижды негативным РМЖ используется цитотоксическая химиотерапия.

При метастатическом РМЖ с введением в практику таксанов, винорелбина\*, капецитабина, гемцитабина, иксабепилона, трастузумаба, лапатиниба, пертузумаба возросла до 70% вероятность достижения клинической ремиссии, расширились возможности проведения второй и последующих линий химиотерапии.

Расширился выбор препаратов для современной гормонотерапии больных с рецептор-положительными опухолями. Кроме селективных модуляторов эстрогенных рецепторов — тамоксифена и торемифена, а также суперагонистов RH-LH, в практику вошли селективные ингибиторы ароматазы III поколения (летрозол, анастрозол, эксеместан\*) и селективный супрессор эстрогенных рецепторов фулвестрант. Показана возможность преодоления резистентности к ингибиторам ароматазы (ИА) с помощью ингибитора mTOR эверолимуса. Таким образом, появились резервы, позволяющие успешно продлевать гормонотерапию у рецептор-положительных больных, сохраняя при этом качество их жизни.

Медиана выживаемости при метастатическом РМЖ впервые составила 36 мес, и для 3% больных, прошедших лечение с полным клиническим эффектом, возможна 5-летняя безрецидивная выживаемость.

В практику вошли бисфосфонаты и деносу-маб, их применение существенно улучшило качество жизни больных с костными метастазами РМЖ и другими опухолями.

Разработаны новые подходы к адъювантной и неоадъювантной терапии, в частности у больных операбельным РМЖ, показана целесообразность использования в адъювантной терапии таксанов\*.

Итоги крупных международных рандомизированных исследований по использованию трастузумаба в адъювантной химиотерапии HER2-позитивного раннего РМЖ показали, что применение этого препарата в течение 1 года достоверно увеличивает безрецидивную выживаемость, снижая относительный риск рецидива на 46%.

Усовершенствование методов адъювантной терапии раннего РМЖ нашло свое отражение на популяционном уровне в виде продолжающегося с 90-х гг. XX в. снижения смертности от этого заболевания в ряде стран (США, Западная Европа).

## Заключение

Современная клиническая лекарственная терапия опухолевых заболеваний строится на принципе индивидуализации (персонализации), т.е. выбора терапевтического режима в зависимости от патоморфологических и биологических (молекулярно-генетических) особенностей опухоли с учетом биологической особенности организма больного.