



МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КУРС ПО ОРГАНИЗАЦИИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОНКОЛОГИИ (ICTW) СОСТОЯЛСЯ В РОССИИ

Американское общество клинической онкологии (ASCO) ежегодно проводит курс по организации и планированию клинических исследований в онкологии (ICTW). В прошлый раз курс состоялся в Греции. Российское общество клинической онкологии (RUSSCO)

получило право провести ICTW в России в июле 2017 года.

В отличие от других ICTW, в российском мероприятии кроме теоретической части – лекций и мастер-классов – включался практический разбор будущих протоколов исследователей и работу в

группах. В каждой группе было 2 ведущих онколога и 1 биомедицинский статистик. Вместе с участником команда работала над концепцией и дизайном исследования. В течение нескольких лет ASCO будет вести мониторинг инициации предложенных протоколов. Результаты лучших исследований могут быть опубликованы в журналах ASCO, например, в Journal of Global Oncology.

В ICTW-Россия приняли участие 32 человека, подавшие концепции своих протоколов, и 18 слушателей. Всего оргкомитет получил 105 заявок с концепциями, но количество мест было ограничено цифрой 40 – это позволило создать более тесное общение с лекторами и менторами. 8 участников приехали из Санкт-Петербурга, 2 – из Нижнего Новгорода, были представители Челябинска, Казани, Саратова, Самары, Нальчика, Рязани, остальные – из Москвы. Практически все участники имели опыт проведения клинических исследований до курса. Это отразилось на позитивных результатах пре-теста – 62% всех ответов были правильными. Тем не менее, каждый онколог нашел для себя интересные и неизвестные темы, что увеличило количество правильных ответов на пост-тесте до 73%.

ASCO выразило благодарность RUSSCO за хорошую организацию мероприятия и наградило почетным сертификатом. Видео лекций ICTW будет размещено в бесплатном доступе на сайте RosOncoWeb.



ВЫБОРЫ: 29 АВГУСТА ПРАВЛЕНИЕ RUSSCO ОБЪЯВИТ ОЧЕРЕДНУЮ КОНФЕРЕНЦИЮ

Высшим руководящим органом Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) является Конференция, правомочная принимать решения по всем вопросам деятельности RUSSCO. Отчетно-перевыборная Конференция созывается решением Правления один раз в 3 года.

Участниками Конференции являются члены общества или представители региональных отделений. Целью очередной Конференции будут перевыборы Правления, Председателя и Ревизора, которые согласно Уставу должны проводиться один раз в 3 года. Последние выборы состоялись в 2014

году.

29 августа 2017 года Правление официально объявит о созыве Конференции и сформирует список кандидатов на выборы. Список будет размещен онлайн и предоставлен членам RUSSCO для голосования. Решение будет принято большинством голосов.

В КОНЦЕ ОКТЯБРЯ ПРОЙДЕТ II КОНГРЕСС ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Конгресс онкологических пациентов – это крупнейшее национальное мероприятие в медицинской и социальной сфере. Конгресс проводится Ассоциацией онкологических пациентов «Здравствуй!» при поддержке Российского общества клинической онкологии уже во второй раз.

Первый Конгресс состоялся 21-22 октября 2016 года. На конгрессе выступили ведущие специалисты России, которые в своих докладах рассмотрели не только современные аспекты диагностики и лечения злокачественных опухолей, но и такие важные для пациентов вопросы, как профилактика онкологических заболеваний посредством диспансеризации и регуляции образа жизни. Специалисты в области юриспруденции рассказали о правах и возможностях онкологических пациентов в условиях современного законодательства, а также постарались на простом языке объяснить важные моменты алгоритма по лекарственному обеспечению онкологических пациентов. Высококвалифицированные онкопсихологи рассказали о возможностях психологической помощи для пациентов и их родственников в Москве и регионах России.

В этом году II Конгресс онкологических пациентов пройдет 24-25 октября в Общественной палате РФ. Основной целью Конгресса является повышение уровня просвещения онкологических пациентов, участие высококвалифицированных специалистов в обсуждении актуальных проблем лечения пациентов, межрегиональное сотрудничество, а также объединение усилий врачей-онкологов, юристов и ведущих профессиональных сообществ с целью предупреждения, адекватного лечения и скорейшей реабилитации онкологических пациентов.

Планируется проведение выставки большого количества компаний, представленных на российском рынке, специализирующихся на разработке и проведении программ для онкологических пациентов. Участники выставки представят вниманию такие популярные направления как: лечебное питание, лекарственные травы, спорт, искусство парика и татуажа, досуг и развлечение, психотерапия.

Основные задачи Конгресса: установление полезных связей между пациентами и общественными организациями, адаптация клинических рекомендаций под использование пациентами с целью повышения качества лечения и приверженности пациентов к лечению, внедрение в современное общество алгоритмов получения специализированной помощи посредством взаимодействия с органами власти. Выполнение задач, определенных Ассоциацией принесет несомненную пользу онкологическим пациентам и их родственникам. Основными темами научной дискуссии в рамках конгресса станут: профилактика онкологических заболеваний и роль диспансеризации, диагностика и лечение онкологических заболеваний, генетическое тестирование в онкологии, клинические исследования в онкологии и возможности участия пациента, поддерживающая терапия, хосписная и паллиативная помощь, юридическая помощь в получении адекватного лечения для онкологических пациентов, права пациентов, лекарственное обеспечение в Российской Федерации, проблемы оказания скорой медицинской помощи онкологическим больным после проведения интенсивного лечения, аспекты психологической помощи онкологическим больным.

После каждой сессии пациенты могут задать все интересующие вопросы докладчикам. Во второй день Конгресса планируется проведение круглых столов для дискуссии и обмена опытом между общественными организациями, а также планируется работа с представителями региональных отделений для обсуждения перспектив и планов работы на будущий год.

По итогам Конгресса будут изданы сборники докладов и подготовлена резолюция для подписания всеми участниками мероприятия с целью предоставления в органы законодательной власти.

АДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ НЕСЕМИНОМНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧКА I СТАДИИ



Тюляндин Сергей Алексеевич
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва

Герминогенные опухоли яичка относятся к числу крайне агрессивных заболеваний с возможностью отдаленного метастазирования на ранних этапах своего развития. Особой склонностью к метастазированию обладают несеминомы, к которым относятся эмбриональный рак, незрелая тератома, опухоли желточного мешка и хорионкарцинома. Данные морфологические варианты могут встречаться в чистом виде, но чаще в комбинации друг с другом или в сочетании с семиномой. Несеминозные опухоли яичка (НСОЯ) характеризуются продукцией опухолевых маркеров – альфа-фетопротеина (АФП) и хорионического гонадотропина (ХГ), которые используются для диагностики заболевания и за мониторингом его состояния. В России отсутствуют данные о количестве больных, у которых герминогенные опухоли диагностируются на

этапе I стадии (опухоль локализована только в яичке, отсутствуют отдаленные метастазы по данным обследования грудной и брюшной полости с помощью компьютерной томографии, произошла нормализация опухолевых маркеров АФП и ХГ после выполнения орхифунгулэктомии). У больных чистой семиномой I стадии после выполнения орхифунгулэктомии рекомендуется только наблюдение, так как риск прогрессирования составляет менее 20%. У больных НСОЯ риск прогрессирования после орхифунгулэктомии составляет 30%. Основным фактором, предсказывающим вероятность развития отдаленного прогрессирования, является факт наличия лимфоваскулярной инвазии в удаленной опухоли, которая встречается у 40-50% больных. Поэтому важно требовать от морфолога не только определение морфологии ГОЯ, но и описание наличия или отсутствия опухолевых эмболов в просветах лимфатических или кровеносных сосудов. При отсутствии лимфоваскулярной инвазии частота рецидивов заболевания у больных НСОЯ I стадии не превышает 20%. Таким больным рекомендуется наблюдение после выполнения орхифунгулэктомии. В случае наличия лимфоваскулярной инвазии риск прогрессирования составляет уже 50%, и в этом случае целесообразно проведение адьювантной химиотерапии.

Для больных I стадией показано следующий график и процедуры наблюдения [1]:

- физикальный осмотр, опухолевые маркеры – ежемесячно в 1-й год, каждые 2 месяца в 2-й год, каждые 3 месяца в 3-й год, каждые 4 месяца в 4-й год, каждые 6 месяцев в 5-й год, далее ежегодно;
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и па-

хово-подвздошных областей – каждые 2 месяца в 1-й год, каждые 3 месяца – во 2-й год, каждые 4 месяца – в 3-й и 4-й годы, далее ежегодно.

В нашей стране наблюдение за больными НСОЯ при низком риске прогрессирования не всегда возможно в связи с отсутствием возможности выполнения необходимых диагностических процедур в лечебном учреждении или отказом больного в связи с отдаленным проживанием или рабочим графиком. В этом случае им также возможно проведение адьювантной химиотерапии как альтернативы наблюдению.

В качестве адьювантной химиотерапии еще недавно было рекомендовано проведение 2 курсов химиотерапии комбинацией ВЕР (цисплатин 20 мг/м² 1-5 дни, этопозид 100 мг/м² 1-5 дни и блеомицин 30 мг в/в 1, 3, 5 дни, последующий курс на 22 день от начала предыдущего курса). У больных после адьювантной терапии частота прогрессирования составляет менее 5%. Однако проведение 2 курсов химиотерапии сочетается с серьезной токсичностью, как непосредственной (нейтропения, тромбоцитопения, тошнота и рвота), так и отдаленной (снижение слуха, периферическая нейропатия, нефротоксичность, снижение фертильности). Поэтому актуальной задачей представляется оценка эффективности одного курса ВЕР для профилактики рецидивирования.

В отделении клинической фармакологии было проведено исследование по оценке наблюдения и адьювантной химиотерапии у 134 больных I стадией НСОЯ. Был сделан вывод о возможности применения как динамического наблюдения, так и 2 курсов адьювантной ХТ по программе ВЕР. Первый подход в группе низкого риска (отсутствие лимфоваскулярной инвазии) ассоциирован с большей частотой рецидивов (27%), однако последу-

ющее лечение позволяет достичь 5-летней опухоли-специфичной выживаемости 96%, что сравнимо с группой адьювантной ХТ (98,7%). Всем больным с наличием лимфоваскулярной инвазии проводили адьювантную химиотерапию, и ни у кого из них не отмечено развитие рецидива при последующем наблюдении в течение 2 лет.

Наш опыт, полученный в ходе этой работы, а также исследования, проведенные другими группами, свидетельствуют о том, что проведение 2 курсов ХТ по программе ВЕР позволяет снизить риск рецидива до 0-2%, а ограниченный опыт использования одного курса ВЕР – до 0-4%. Прямое сравнение 1 и 2 курсов ВЕР никогда не проводилось и вряд ли когда либо будет проведено в связи с необходимостью включения большого числа больных, чтобы доказать отсутствие разницы между двумя подходами. Учитывая, что около 99% больных при обоих подходах будут излечены, 1 курс ВЕР представляется наиболее предпочтительным с точки зрения снижения риска поздней токсичности.

Поэтому столь ожидаемыми были исследования, проведенные в Великобритании, по оценке токсичности и эффективности одного курса ВЕР в качестве адьювантной терапии у больных I стадией НСОЯ с высоким риском (наличие лимфоваскулярной инвазии в опухоли) развития рецидива. Все больные после исключения диссеминации процесса получали один курс стандартной комбинации ВЕР с профилактическим назначением антибиотиков и Г-КСФ. Статистическая гипотеза предполагала, что исследование будет признано позитивным, если частота прогрессирования заболевания за 2 года наблюдения за каждым больным не превысит 5%.

В исследовании было включено 246 больных, получивших лечение в различных онкологических клиниках Великобритании. При медиане

наблюдения 39 мес. рецидив заболевания развился у 3 (1,3%) больных. Еще у 3 (1,3%) обнаружена растущая зрелая тератома, которая возникает вследствие успешно проведенного химиотерапевтического лечения субклинических метастазов. Большое внимание в данном исследовании было уделено оценке токсичности. Несмотря на введение Г-КСФ, частота нейтропении 3-4 степени составила 32%. Однако благодаря профилактике с включением Г-КСФ и антибиотиков частота фебрильной нейтропении была только 6,4%. У 20% больных отмечено снижение слуха в верхних частотных диапазонах, оцененное как 2 степень, и у 1 больного – как 3 степень. Другие проявления токсичности были минимальны. Таким образом, 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 97%, а 2-летняя общая выживаемость – 99%. На основании этого авторы исследования делают вывод, что один курс ВЕР эффективен в качестве адьювантной терапии у больных НСОЯ опухолями яичка I стадии с высоким риском прогрессирования в связи с наличием лимфоваскулярной инвазии в опухоли. Результаты данного исследования подтверждают, что один курс химиотерапии ВЕР показан для проведения адьювантной химиотерапии у больных НСОЯ I стадии.

Литература

1. Трякин А.А., Гладков О.А., Матвеев В.Б., Моисеенко Ф.В., Полоцкий Б.Е., Проценко С.А., Тюляндин С.А., Федянин М.Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению герминогенных опухолей у мужчин. Злокачественные опухоли 2016, №4, спецвыпуск 2, с.353-366.
2. Бурова Е.А., Буланов А.А., Трякин А.А. с соавт. Лечение несеминозных герминогенных опухолей яичка I стадии. Онкоурология 2011, №16, с.10-15.
3. Huddart RA, Joffe JK, White JD, et al. 111: A single-arm trial evaluating one cycle of ВЕР as adjuvant chemotherapy in high-risk, stage I non-seminomatous or combined germ cell tumors of the testis. 2017 Genitourinary Cancers Symposium. Abstract 400. Presented February 16, 2017.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ УЛУЧШАЕТ ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ СЕРОЗНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

Серозный рак низкой степени злокачественности составляет 5-10% от всех серозных раков и биологически и клинически отличается от серозного рака высокой степени злокачественности. По своим биологическим и клиническим свойствам он более похож на люминальный А подтип рака молочной железы. Он имеет индолентное течение, свидетельством чему является 5-летняя общая выживаемость 80% для всех стадий. Большинство опухолей экспрессирует рецепторы эстрогенов и прогестерона, хорошо отвечает на гормональную терапию и обладает меньшей чув-

ствительностью к химиотерапии по сравнению с опухолью высокой степени злокачественности. Все это стимулирует разработку гормональной терапии для этого вида опухоли. Одновременно нельзя говорить, что рак низкой степени злокачественности резистентен к химиотерапии, которая до сих пор является стандартным подходом для лечения этих больных.

В связи с вышесказанным представляет интерес ретроспективное исследование, проведенное в M.D. Anderson Cancer Center (Хьюстон, Техас) у 203 больных серозным раком яичников низкой степени

злокачественности II-IV стадий, получивших лечение с 1981 по 2013 гг. Всем больным была выполнена первичная циторедукция и проведено 6 курсов платиносодержащей химиотерапии (комбинацию производных платины и таксанов получили 81% больных). После окончания химиотерапии 70 больным была назначена поддерживающая гормонотерапия летрозолом (60% больных) или тамоксифеном (32%) в стандартных дозах. Еще 8% больным назначали агонисты LHRH отдельно или в комбинации с ингибиторами ароматазы, прогестина. Остальным 133 пациенткам

после окончания химиотерапии рекомендовалось рутинное наблюдение каждые 3 месяца. Медиана продолжительности приема гормональных средств составила 33 мес. (1-232 мес.).

Медиана наблюдения за больными составила 71 мес. Медиана продолжительности времени до прогрессирования составила для больных в группе наблюдения 32,6 мес. и 64,9 мес. для больных группы поддержки (p<0,001). Медиана продолжительности жизни для всей группы составила 104,7 мес. и существенно не различалась в группе наблюдения и поддержки: 102,3 мес. и 115,7

мес. соответственно (p=0,42). У больных с отсутствием проявлений болезни после платиносодержащей химиотерапии медиана времени до прогрессирования в группе наблюдения и поддержки составила 30 мес. и 81 мес. соответственно, а медиана продолжительности жизни – 106,8 и 191,3 мес. соответственно. У больных с остаточными проявлениями болезни медиана времени до прогрессирования составила 15,2 мес. в группе наблюдения и 38,1 мес. в группе поддержки, а медиана продолжительности жизни – 44,4 мес. и 83,8 мес. соответственно. Информация о наличии экспрессии

рецепторов эстрогенов и прогестерона была известна у 76 больных. Частота обнаружения высокой экспрессии составила 96% для рецепторов эстрогенов и 58% для рецепторов прогестерона. Среди больных с наличием экспрессии рецепторов эстрогенов назначение поддержки давало больший выигрыш в увеличении медианы времени до прогрессирования по сравнению с наблюдением (61,5 мес. и 29,9 мес., $p=0,001$) и тренду к увеличению общей продолжительности жизни (191,3 мес. и 127 мес. соответственно, $p=0,056$). Наличие экспрессии рецепторов прогестерона статистически достоверно увеличивало медиану времени до прогрессирования в группе поддержки (77,3

мес. и 22,6 мес., $p=0,001$), но не влияло на общую продолжительность жизни. При сравнении отдаленных результатов в группах больных с экспрессией обеих рецепторов и только рецепторов эстрогенов не отмечено существенной разницы в эффективности назначения поддерживающей гормонотерапии. Проведение поддерживающей терапии обладало хорошей переносимостью. У 9 пациентов потребовалась замена препаратов в связи с токсичностью: у 5 больных с летрозолом на тамоксифен и у 4 больных с тамоксифеном на летрозол. Авторы делают вывод, что больным серозным раком яичников с низкой степенью злокачественности II-IV стадий после выполне-

ния циторедуктивной операции и проведения платиносодержащей химиотерапии назначение поддерживающей гормональной терапии улучшает медиану времени до прогрессирования по сравнению с прекращением терапии и наблюдением. Этот позитивный эффект наблюдается как у больных с отсутствием признаков болезни после химиотерапии, так и при наличии персистирующей болезни. Результаты последних публикаций свидетельствуют, что серозные раки яичников низкой степени злокачественности в меньшей степени чувствительны к химиотерапии по сравнению с серозными раками высокой степени злокачественности. В связи с этим гормональная

терапия представляется дополнительным к химиотерапии методом лечения, способным на длительное время предотвратить наступление прогрессирования заболевания. Высокая эффективность поддерживающей гормонотерапии в данном ретроспективном наблюдении делает актуальным проведение рандомизированного исследования по сравнению химиотерапии и гормонотерапии в качестве первой линии системного лечения у больных серозным раком яичников низкой степени злокачественности. В рамках этого исследования целесообразно оценить как частоту и степень выраженности экспрессии рецепторов стероидных гормонов, так и их предиктивное значение

эффективности проводимой гормонотерапии и химиотерапии. Но уже сегодня у нас есть все основания назначать поддерживающую гормонотерапию больным с серозным раком яичников после операции и проведения химиотерапии с целью увеличения времени до прогрессирования. Желательно это делать после определения экспрессии стероидных гормонов в опухоли.

Литература

1. Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL, et al. Hormonal maintenance therapy for women with low-grade serous cancer of the ovary or peritoneum. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35: 1103-1111.

ИММУНОТЕРАПИЯ МЕЛАНОМЫ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ НИВОЛУМАБОМ В МОНОРЕЖИМЕ ИЛИ В КОМБИНАЦИИ С ИПИЛИМУМАБОМ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННОЙ МЕЛАНОМОЙ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК/КОЖИ (РЕЗУЛЬТАТЫ ОБЪЕДИНЕННОГО АНАЛИЗА)

В январе 2017 г. в журнале the Journal of Clinical Oncology были представлены результаты объединенного анализа данных клинических исследований по оценке эффективности и безопасности терапии ниволумабом (Опдиво) у больных распространенной меланомой кожи/слизистых оболочек. В анализ вошли данные 889 больных, получавших ниволумаб в монорежиме (в том числе 86 [10%] больных меланомой слизистых оболочек и 665 [75%] пациентов, имеющих меланому кожи), и 361 пациента, находившегося на

терапии ниволумабом и ипилиму-мабом (в том числе 35 [10%] больных меланомой слизистых оболочек и 326 [90%] пациентов, имеющих меланому кожи). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВВП) среди участников, находившихся на монотерапии ниволумабом, составила 3,0 мес. (95% ДИ 2,2-5,4 мес.) у больных меланомой слизистых оболочек и 6,2 мес. (95% ДИ 5,1-7,5 мес.) у больных меланомой кожи. Показатели частоты объективного ответа (ЧОО) были 23,3% (95% ДИ 14,8-

33,6%) и 40,9% (95% ДИ 37,1-44,7%) соответственно. Среди пациентов, получавших оба препарата, медиана ВВП составила 5,9 мес. (95% ДИ 2,8 мес. – не достигнута) у больных меланомой слизистых оболочек и 11,7 мес. (95% ДИ 8,9-16,7 мес.) у больных меланомой кожи. Показатели ЧОО были 37,1% (95% ДИ 21,5-55,1%) и 60,4% (95% ДИ 54,9-65,8%) соответственно. Среди участников, находившихся на монотерапии ниволумабом, нежелательные явления 3-4 степени были зарегистрированы у 8,1% больных

меланомой слизистых оболочек и 12,5% больных меланомой кожи. В группе пациентов, получавших оба препарата, аналогичный показатель составил 40,0% и 54,9% соответственно. На сегодняшний день проведенный анализ является наиболее крупным исследованием по оценке эффективности и безопасности терапии анти-PD-L1 препаратами у больных меланомой слизистых оболочек. Исследователи сделали вывод о том, что комбинация ниволумаба с ипилимумабом является более

эффективной, чем монотерапия ниволумабом. Несмотря на то, что у больных меланомой слизистых оболочек эффективность лечения была ниже, профиль безопасности проводимой терапии был сопоставим между сравниваемыми группами.

Источник: D'Angelo S, Larkin J, Sosman J, et al. Efficacy and safety of nivolumab alone or in combination with ipilimumab in patients with mucosal melanoma: a pooled analysis. *Journal of Clinical Oncology* 35, no.2 (January 2017), 226-235.

К ВОПРОСУ О ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ НИВОЛУМАБОМ У БОЛЬНЫХ С ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОСЛЕ НАЗНАЧЕНИЯ ИПИЛИМУМАБА

Вплоть до недавнего времени возможности терапии больных метастатической меланомой с прогрессированием заболевания после терапии ипилимумабом оставались ограниченными. Однако представленные ранее результаты клинического исследования 3 фазы CheckMate 037 свидетельствуют обратное: назначение ниволумаба, моноклонального антитела, действующего против PD-1 рецептора, может быть эффективным и безопасным у больных метастатической меланомой, рефрактерных к терапии ипилимумабом и ингибиторами BRAF. Предварительные результаты этого исследования показали, что терапия ниволумабом способствовала достижению более высокой частоты объективного ответа (ЧОО) по сравнению с терапией цитостатиками, назначенными на усмотрение исследователя. Недавно

были опубликованы результаты по общей выживаемости (ОВ), полученные в данной работе. В этом открытом рандомизированном клиническом исследовании 3 фазы приняли участие пациенты, получавшие лечение в 90 клиниках 14 стран мира. У всех участников исследования была нерезектабельная или метастатическая меланوما и все они получали предшествующую анти-CTLA-4 терапию или анти-CTLA-4 терапию и ингибитор BRAF в том случае, если была выявлена мутация V600. Больные были рандомизированы в соотношении 2:1 в 2 группы, одна из которых находилась на терапии ниволумабом (3 мг/кг в/в каждые 2 недели), а вторая – на химиотерапии, назначенной на усмотрение исследователя (дакарбазин 1000 мг/м² каждые 3 недели или карбоплатин AUC6 + паклитаксел 175 мг/м² каждые

3 недели). Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или развития признаков непереносимой токсичности. Стратификация больных была выполнена с учетом уровня экспрессии PD-L1, наличия мутации в структуре гена BRAF, ответа на предшествующую терапию. Основными критериями эффективности были показатели ЧОО и ОВ. В общей сложности 272 пациента были рандомизированы в группу ниволумаба и 133 участника – в контрольную группу. Лечение получали 99% и 77% больных соответственно. На момент начала лечения метастатическое поражение головного мозга чаще встречалось у больных, рандомизированных в группу ниволумаба (20% и 14% соответственно). Повышенный уровень лактатдегидрогеназы также чаще наблюдался в группе больных,

получивших ниволумаб (52% и 38% соответственно). Согласно полученным результатам медиана ОВ составила 16 мес. в группе ниволумаба и 14 мес. в группе химиотерапии (ОР=0,95; 95% ДИ 0,73-1,24). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 3,1 мес. и 3,7 мес. соответственно (ОР=1,0; 95% ДИ 0,78-1,436). Показатель ЧОО был значительно выше в группе больных, получавших ниволумаб, по сравнению с группой, находившейся на терапии цитостатиками (27% и 10% соответственно). Медиана длительности ответа была также выше в группе ниволумаба (32 мес. и 13 мес. соответственно). Нежелательные явления 3-4 степени реже встречались в группе ниволумаба (14% и 34% соответственно). На основании полученных результатов исследователи сделали вывод

о том, что в сравнении с цитостатиками терапия ниволумабом способствует достижению более высокой ЧОО у данных больных. Несмотря на то, что разницы в выживаемости между сравниваемыми группами выявлено не было, исследователи считают, что к ее интерпретации нельзя относиться однозначно. В частности, на показатель ОВ мог повлиять такой фактор, как большее число больных в группе ниволумаба, имеющих неблагоприятные факторы прогноза заболевания.

Источник: Larkin J, Minor D, D'Angelo S, et al. Overall survival in patients with advanced melanoma who received nivolumab versus investigator's choice chemotherapy in CheckMate 037: a randomized, controlled, open-label phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*; published online before print July 3 2017.

О ПРИОРИТЕТНОЙ РОЛИ РАДИКАЛЬНОЙ ОПЕРАЦИИ В КОМБИНИРОВАННОМ И КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ПОЛОСТИ РТА



Деньгина Наталья Владимировна Ульяновский онкологический диспансер, Ульяновск

Плоскоклеточный рак является наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью полости рта, а в целом к этой локализации относятся: опухоли слизистой губ, дна полости рта, щёк, дёсен, подвижной части языка, твёрдого нёба, а также ретромолярного треугольника. Увы, несмотря на их визуальную доступность, в ранней стадии эти опухоли выявляются лишь у трети больных. Подавляющее большинство на момент диагностики представляют собой местнораспространенный процесс с лимитом 5-летней выживаемости не более 50%. Безусловно, местнораспространенные опухоли требуют серьезного, зачастую комплексного подхода к лечению, однако пальма первенства в данном случае принадлежит хирургическому методу, и активная разработка различных видов реконструктивных операций, позволяющих восстановить функцию органа и минимизировать косметический дефект, способствуют этому. Именно с операции принято начинать лечение больных с опухолями полости рта, а затем проводить адъювантное облучение либо химиолучевое лечение при наличии веских факторов риска локорегионарного рецидива. Наиболее типичная лечебная схема может выглядеть следующим образом (таблица 1). Безусловно, резектабельность при местнораспространенных опухолях зачастую весьма сомнительна, в ряде случаев оперативное лечение невозможно по причине выраженной сопутствующей патологии или отказа больного. Однако если вести речь о потенциально резектабельных опухолях, возникает вопрос: имеет ли смысл проводить какое-либо неадъювантное лечение с целью уменьшения опухолевого объема и обеспечения возможности проведения органосохраняющих вмешательств или даже подменять устоявшуюся комбинацию

операция – послеоперационная лучевая или химиолучевая терапия самостоятельным радикальным химиолучевым методом при опухолях полости рта? В конце концов, плоскоклеточные карциномы, располагающиеся в паре-тройке сантиметров выше или ниже полости рта (в гортани или носоглотке), могут быть великолепно излечены с помощью только химиолучевого лечения, которое стало стандартным для данных локализаций. Этот факт, наряду с устоявшимся мнением, что проведение неадъювантной лучевой или химиолучевой терапии более предпочтительно в плане комбинированного или комплексного лечения любых опухолей головы и шеи, видимо, лежит в основе убежденности многих российских радиотерапевтов в необходимости применения именно такой последовательности, в том числе и при опухолях полости рта. В этом мы смогли убедиться во время дискуссии на мастер-классе по оконтуриванию при опухолях головы и шеи. Крупный анализ от американских авторов, опубликованный 20 апреля 2017 года на сайте JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery, демонстрирует нам свежие данные по этому вопросу [2].

Надо отметить, что в отношении опухолей полости рта крайне мало исследований высокого уровня доказательности, в основном публиковались ретроспективные работы. Рандомизированные исследования относятся в основном к 1990-м годам, а мета-анализов нет вообще. Практически все попытки отсро-

чить (или избежать) агрессивное хирургическое лечение опухолей данной локализации с помощью активного лучевого или даже химиолучевого лечения обернулись неудачей. В исследовании DOSAK 268 больных местнораспространенным плоскоклеточным раком полости рта или ротоглотки были рандомизированы в группы индукционной химиолучевой терапии с последующей операцией либо только хирургического лечения [3]. Несмотря на то, что риск локального рецидива в группе комплексного лечения был ниже (16% против 31%), общая выживаемость в группе только хирургического лечения оказалась статистически достоверно выше (72% против 81%).

В 2014 году итальянские авторы опубликовали отдаленные результаты мультицентрического рандомизированного исследования (в него включено 198 больных с плоскоклеточным раком полости рта T2-4 N0-2) по определению эффективности и целесообразности индукционной химиотерапии (3 курса цисплатина с 5-фторурацилом) с последующей операцией и лучевой терапией по сравнению со стандартной схемой комплексного лечения с операцией на 1 этапе [4]. Срок наблюдения составил 11,5 лет, и за этот немалый промежуток времени авторами не было отмечено преимуществ индукционной химиотерапии ни в плане частоты локальных рецидивов и отдаленных метастазов, ни в отношении общей выживаемости, за исключением 22 из 82 (26,8%) оперированных больных из группы

индукционной химиотерапии, у которых был достигнут полный патоморфологический ответ. Для них 10-летняя общая выживаемость составила 76,2% против 41,3% у больных без полного регресса опухоли (P=0,0004), однако подавляющее большинство этих пациентов имели ограниченный опухолевый процесс. Частота поздних осложнений была примерно одинакова в обеих группах, хотя у пациентов, начавших лечение с химиотерапии, реже были отмечены дисфагия 2 степени и фиброз.

Шотландское рандомизированное исследование [5] было закрыто раньше времени, продемонстрировав, что самостоятельная лучевая терапия – абсолютно не метод выбора для больных раком полости рта, и облучение должно быть применено на послеоперационном этапе. Общая выживаемость в группе комбинированного лечения с операцией на 1 этапе составила 53% против всего 11% в группе радикальной лучевой терапии. Наконец, в одном из наиболее поздних исследований Iyer et al. 2015 года [6] 119 больных резектабельным раком головы и шеи III/IV стадии, среди которых 27% составили именно пациенты с опухолями полости рта, были рандомизированы либо в традиционную группу операции с последующей лучевой терапией, либо в группу самостоятельного радикального химиолучевого лечения. В целом для всех больных преимущества в отношении общей выживаемости (45% против 35%) и раковоспецифической выживаемости (56% против 46%) были от-

мечены для группы стандартного лечения, хотя и без статистической достоверности. Что интересно, именно для подгруппы больных с плоскоклеточным раком полости рта эта разница в раковоспецифической выживаемости была не просто наиболее значительна (68% против 12%), но и статистически достоверна (p=0,038). Показатели выживаемости без отдаленных метастазов за 5 лет для них также были значительно и достоверно лучше в группе хирургического лечения (92% против 50%, p=0,05).

Вышеупомянутый анализ Spiotto et al. 2017 года [2] включает в себя наибольшее число больных с плоскоклеточным раком полости рта (6900 пациентов) III/IV стадии, пролеченных в период с 2004 по 2012 гг.; данные взяты из Национальной онкологической базы данных США. Для анализа больные были хорошо сбалансированы в группах по полу, возрасту, расовой принадлежности, наличию сопутствующих заболеваний и др.; кроме того, авторы намеренно исключили из анализа больных с потенциально нерезектабельными N3 и T4b опухолями во избежание некой предвзятости в суждении в отношении прогноза для группы химиолучевого лечения. Из всех больных 4809 прошли через операцию с последующей лучевой терапией (у половины из них облучение сочеталось с химиотерапией), а 2091 получали радикальное химиолучевое лечение.

Полученные результаты подтвердили данные более ранних, как рандомизированных, так и ретроспективных, исследований в отношении общей выживаемости больных плоскоклеточным раком полости рта, только на значительно большем количестве пациентов. Показатели общей выживаемости оказались выше в группе оперативного лечения как для всех больных в целом (3-летняя ОВ: 53,9% против 37,8%; разница – 16,1%; 95% CI 13,6-18,6%), так и при сопоставительном анализе по подгруппам больных со схожими клиническими данными (51,8% против 39,3%; разница – 11,9%; 95% CI 7,8-16,0%). Интересно, что комбинированное или комплексное лечение ассоциировалось с улучшенной выживаемостью среди больных с опухолями T3-T4a (3-летняя ОВ: 49,7% против 36,0%), но не с опухолями T1-T2 (59,1% против 53,5%).

Авторы также отметили, что поскольку показатели выживаемости оказались выше среди больных, оперированных в академических центрах с высоким уровнем хирургической подготовки специалистов, нежели у тех, кто был оперирован в менее крупных онкологических учреждениях, имеет смысл концентрировать этих сложных в хирургическом отношении пациентов именно в крупных центрах для прохождения оперативного

Таблица 1. Группы риска и роль адъювантного облучения или химиотерапии при плоскоклеточном раке полости рта (Huang, O'Sullivan, 2013) [1].

Плоскоклеточный рак полости рта		
<p>Низкий риск:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T1-T2 • Негативный край резекции (≥5 мм) • Отсутствие лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ) • Отсутствие микроинвазии в мышцу 	<p>Промежуточный риск:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T3-T4 • Близкий край резекции ЛВИ+ • Периневральная инвазия • Вовлеченные лимфоузлы без экстракапсулярного распространения 	<p>Высокий риск:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Позитивный край резекции • Экстракапсулярное распространение
<p>Лечение:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Только хирургическое <p>Ожидаемый результат:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-летний локорегионарный контроль: >90% (только ретроспективные данные) 	<p>Лечение:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Послеоперационная лучевая терапия <p>Ожидаемый результат:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-летний локорегионарный контроль: ~78% • Преимущества (ПОЛТ vs. операция): <ul style="list-style-type: none"> ◦ 30% разницы в безрецидивной выживаемости ◦ 10% разницы в общей выживаемости (недостоверно) 	<p>Лечение:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Адъювантное химиолучевое лечение <p>Ожидаемый результат:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-летний локорегионарный контроль: ~80% • Преимущества (ХЛТ vs. ЛТ): <ul style="list-style-type: none"> ◦ 28% разницы в ОВ ◦ 42% разницы в локорегиональном контроле

го этапа лечения.

Эти данные, несмотря на их ретроспективный характер, еще раз подтверждают крайне высокую необходимость адекватного, качественного радикального удаления первичного очага на первом этапе лечения больных плоскоклеточным раком полости рта с последующим адъювантным лучевым или химиолучевым лечением. Без сомнения, в случае местнораспространенного процесса операция зачастую может приводить к утрачиванию органа, значительным функциональным и косметическим дефектам. Как бы кощунственно это ни звучало, именно для этой категории больных сохранение органа не является главной целью, именно для них данный подход может быть оправдан и именно для них высочайшее мастерство хирурга и возможность проведения последующих реконструктивных операций, пожалуй, играют решающую роль. Другие лечебные опции (только лучевое или химиолучевое лечение) пока рассматриваются лишь как методы паллиативного воздействия при абсолютной невозможности операции на первом этапе.

Литература:

- Huang SH, O'Sullivan B. Oral cancer: Current role of radiotherapy and chemotherapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013; 18(2): e233-40.
- Spiotto MT, Jefferson G, Wenig B, et al. Differences in Survival With Surgery and Postoperative Radiotherapy Compared With Definitive Chemoradiotherapy for Oral Cavity Cancer. A National Cancer Database Analysis. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, published online April 20, 2017.
- Mohr C, Bohndorf W, Carstens J, Härle F, Hausamen JE, Hirche H, Kimmig H, Kutzner J, Mühling J, Reuther J, et al. Preoperative radiochemotherapy and radical surgery in comparison with radical surgery alone. A prospective, multicentric, randomized DOSAK study of advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx (a 3-year follow-up). *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1994; 23(3): 140-8.
- Bossi P, Lo Vullo S, Guzzo M, Mariani L, et al. Preoperative chemotherapy in advanced resectable OSCC: long-term results of a randomized phase III trial. *Annals of Oncology*, 2014; 25: 462-466/
- Robertson AG, Soutar DS, Paul J, Webster M, Leonard AG, Moore KP, McManners J, Yosef HM, Canney P, Errington RD, Hammersley N, Singh R, Vaughan D. Early closure of a randomized trial: surgery and postoperative radiotherapy versus radiotherapy in the management of intra-oral tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1998; 10(3): 155-60.
- Iyer NG, Tan DSW, Tan VK, Wang W, Hwang J, Tan N-C, Sivanandan R, Tan H-K., Lim WT, Ang M-K, Wee J, Soo K-C and Tan EH. Randomized trial comparing surgery and adjuvant radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in patients with advanced, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 10-year update and subset analysis. *Cancer*. 2015; 121: 1599-1607.

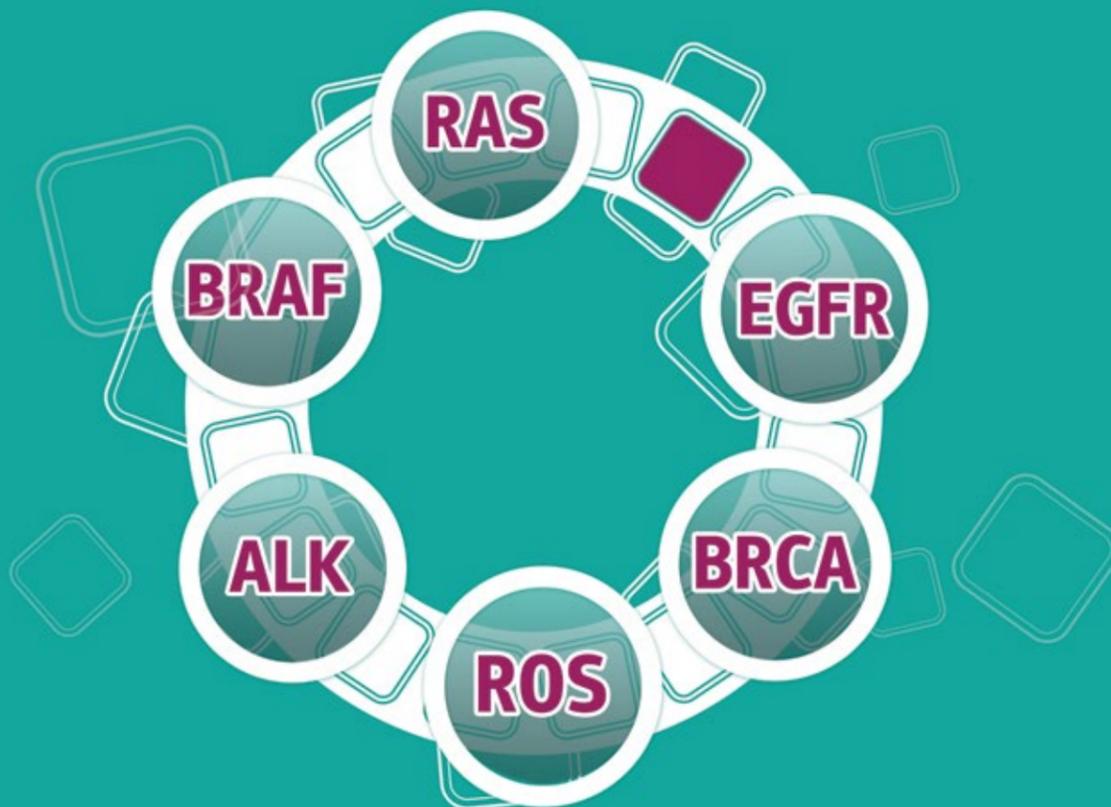
ЭФФЕКТИВНОСТЬ АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ КАПЕЦИТАБИНОМ У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ БИЛИАРНОГО ТРАКТА

Несмотря на прогресс, достигнутый в мультидисциплинарном подходе, прогноз пациентов со злокачественными новообразованиями билиарного тракта остается неблагоприятным. Хирургическое вмешательство удается выполнить лишь у 20% больных, менее 10% из которых выживают через 5 лет. Целью авторов клинического исследования 3 фазы BILCAP явилось установить, насколько терапия капецитабином способствует увеличению общей выживаемости (ОВ) пациентов со злокачественными новообразованиями билиарного тракта, перенесших хирургическое вмешательство в радикальном объеме. Результаты исследования будут представлены Primrose и соавторами на предстоящем конгрессе ASCO (abstract 4006). В проведенном ими исследовании приняли участие больные холангиокарциномой или раком желчного пузыря, по поводу которых им было выполнено хирургическое вмешательство в радикальном объеме. Общесоматический статус по шкале ECOG у всех участников исследования был ≤2. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы, одна из которых (n=223) получала капецитабин (1250 мг/м² 1-14 дни, каждые 21 день, 8 курсов), а вторая (n=224) находилась на динамическом наблюдении. Основным критерием эффективности был показатель ОВ. Более 80% больных находились под наблюдением не менее 3 лет. Медиана ОВ составила 51 мес. в группе капецитабина (95% ДИ 35-59) и 36 мес. в группе динамического наблюдения (95% ДИ 30-45; ОР=0,80; 95% ДИ 0,63-1,04; p=0,097). При проведении подгруппового анализа было выявлено, что в отличие от динамического наблюдения терапия капецитабином способствует снижению риска летального исхода на 25% (разница была статистически значимой). Медиана времени до развития рецидива составила 25 мес. в группе капецитабина и 18 мес. в контрольной группе. Нежелательные явления в группе капецитабина соответствовали ранее известным данным. Летального исхода, обусловленного проводимым лечением, зарегистрировано не было. На основании полученных результатов исследователи сделали вывод о том, что адъювантная терапия капецитабином способствует увеличению ОВ пациентов со злокачественными новообразованиями билиарного тракта и может стать стандартом терапии данной категории больных.

Источник: веб-сайт ASCP; Primrose J, Fox R, Palmer D, et al. Adjuvant capecitabine for biliary tract cancer: The BILCAP randomized study. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4006)



**Национальная программа
Российского общества клинической онкологии
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ
ДИАГНОСТИКИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**



WWW.CANCERGENOME.RU



Здоровое будущее
некоммерческое партнерство

ОПУХОЛИ ЖКТ

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВОДА

Согласно результатам одного из исследований, опубликованных в журнале Nature, два основных гистологических варианта рака пищевода (плоскоклеточный рак и аденокарцинома) отличаются друг от друга по мутационному статусу.

Заболеть раком пищевода находится на 8 месте в мире среди всех остальных злокачественных новообразований. Как правило, основными гистологическими вариантами данной патологии являются аденокарцинома и плоскоклеточный рак. Дифференциальная диагностика

проводится на основании данных гистологического исследования. В соответствии с результатами опубликованной работы, плоскоклеточный рак пищевода и аденокарцинома пищевода представляют собой два совершенно разных заболевания, что необходимо учитывать при проведении клинических исследований. Более того, авторы считают, что при определении тактики лечения у больных раком пищевода необходимо ориентироваться на данные молекулярного анализа.

Зачастую рак пищевода сложно диа-

гностировать, что может быть связано со схожестью гистологической картины с другими заболеваниями (рак головы и шеи или рак желудка). Последнее явилось поводом инициации данного исследования, в котором авторы сравнили мутационный статус у 164 больных раком пищевода, 359 – раком желудка и 275 – головы и шеи. Ими было выявлено, что у больных плоскоклеточным раком пищевода и плоскоклеточным раком головы и шеи больше общих черт, чем у больных аденокарциномой пищевода.

Аналогичным образом было выявлено сходство между аденокарциномой пищевода и большими раком желудка, имеющими хромосомную нестабильность. Последний вариант патологии наиболее часто встречается в проксимальном отделе желудка. Несмотря на то, что хромосомная нестабильность у больных аденокарциномой пищевода была менее выраженной, чем у больных раком желудка, авторы считают, что эти 2 варианта злокачественных новообразований необходимо выделять в отдельную группу.

Помимо этого, авторами были выявлены мутации, которые потенциально могут стать мишенью для таргетной терапии. В числе последних были мутации в гене ERBB2, зарегистрированные у 1/3 больных аденокарциномой пищевода.

Исследователи делают вывод о том, что определение мутационного статуса у больных раком пищевода может стать новым подходом в профилактике, диагностике и лечении данной патологии.

Источник: веб-сайт ASCO.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ЦЕТУКСИМАБОМ В КОМБИНАЦИИ С ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВОДА

Комбинация цетуксимаба (Эрбитукс) с паклитакселом/цисплатином и лучевой терапией не способствует увеличению выживаемости тех больных раком пищевода, кому не было выполнено хирургическое вмешательство. Такие результаты были получены в клиническом исследовании 3 фазы NRG Oncology RTOG 0436 и представлены Suntharalingam и соавторами в журнале JAMA Oncology.

В проведенном ими исследовании приняли участие 328 больных, которые с июня 2008 г. по февраль 2013 г. были рандомизированы на 2 группы. Одна из них (n=159) получала еженедельную терапию цисплатином (50 мг/м²), паклитакселом (25 мг/м²), ежедневную лучевую терапию (ПОД 1,8 Гр; СОД 50,4 Гр) и цетуксимаб (400 мг/м² 1 день с последующим назначением в дозе 250 мг/м² еженедельно), а

вторая (n=169) – аналогичные режимы химиолучевой терапии без цетуксимаба. Основным критерием эффективности был показатель общей выживаемости (ОВ). Подавляющее большинство (80%) участников исследования имели Т3 или Т4; у 66% больных был N1. Медиана наблюдения составила 18,6 мес. Показатель 2-летней ОВ составил 45% в группе цетуксимаба и 44% в контрольной группе;

3-летней ОВ – 34% и 38% соответственно (ОР=0,90; p=0,47). Полный клинический ответ был зарегистрирован у 56% и 58% больных соответственно. При проведении подгруппового анализа в зависимости от гистологии опухоли (аденокарцинома или плоскоклеточный рак) разницы выявлено не было.

Частота нежелательных явлений 3 степени составила 46% в группе

цетуксимаба и 50% в контрольной группе, 4 степени – 23% и 17% соответственно, 5 степени – 4% и 1% соответственно. Гематологическая токсичность ≥3 степени была выявлена у 45% и 44% участников соответственно; гастроинтестинальная токсичность ≥3 степени – у 44% и 36% участников соответственно.

Источник: веб-сайт ASCO.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ НИВОЛУМАБОМ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВОДА, РАНЕЕ ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ПО ПОВОДУ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

Согласно результатам клинического исследования 2 фазы, проведенного в Японии, терапия ниволумабом может быть эффективной у больных метастатическим плоскоклеточным раком пищевода, ранее получавших лечение. Такие данные были представлены Kudo и соавторами и опубликованы в марте этого года в журнале The Lancet Oncology.

В общей сложности в исследовании приняли участие 65 больных, которые ранее получали химиотерапию на основе фторпиримидинов, препаратов платины и таксанов. Терапия ниволумабом проводилась в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели. Основным критерием эффективности был показатель частоты объективного ответа. Медиана возраста больных составила 62 года. Подавляющее большинство (82%) участников были мужчинами. Не менее 3 линий предшествующей терапии получили 68% пациентов. Хирургическое вмеша-

тельство и лучевая терапия были проведены равному (68%) числу больных.

Медиана наблюдения составила 10,8 мес. У 11/64 (17%) пациентов был зарегистрирован объективный ответ (95% CI 10-28%), в том числе полный ответ у 1 больного. Стабилизация заболевания была выявлена у 16/64 (25%) участников. На момент среза данных медиана длительности ответа не была достигнута. Продолжительность ответа варьировала от 2,6 мес. до 11,6 мес.

Нежелательные явления 3-4 степени были зарегистрированы у 17 (26%) пациентов. Среди них чаще всего встречались легочные инфекции (8%), снижение аппетита (3%), повышение уровня креатинфосфокиназы (3%) и дегидратация (3%). Из серьезных нежелательных явлений, развившихся у 22% пациентов, чаще всего наблюдались легочные инфекции (6%), дегидратация (3%) и интерстициальные

болезни легких (3%). У 11% участников терапия была прекращена в связи с развитием тех или иных нежелательных явлений. Летальный исход, обусловленный проводимым лечением, не был зарегистрирован ни у одного больного.

На основании полученных результатов исследователи сделали вывод о том, что терапия ниволумабом потенциально является эффективной и обладает приемлемым профилем безопасности. Вполне возможно, что она может стать принципиально новым подходом в лечении больных метастатическим плоскоклеточным раком пищевода, рефрактерным к ранее проводимому лечению.

Источник: Kudo T, Hamamoto Y, Kato K, et al. Nivolumab treatment for oesophageal squamous-cell carcinoma: an open-label, multicentre, phase 2 trial. The Lancet Oncology; published online 14 March 2017.

205 ОНКОЛОГОВ ПОСЕТИЛИ КОНФЕРЕНЦИЮ «ЗАПАД» В СОЧИ

В рамках научной программы конференции «Запад» ведущие российские ученые представили обзорные доклады по материалам крупнейших международных симпозиумов и конгрессов конца 2016 и первой половины 2017 года. Каждый докладчик сделал «выжимку» лучшего, произошедшего в онкологии за это время. За 2 дня 205 онкологов из 38 регионов РФ приняли участие в конференции.

Продолжение конференции «Лучшее по материалам международных конференций и симпозиумов 2017» состоится в Иркутске 15-17 сентября (конференция «Восток»). Новые данные, в том числе по результатам конгресса ESMO, будут представлены на этом мероприятии.



РОЛЬ ЛЮТЕЦИЯ-177 В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

(результаты клинического исследования 3 фазы netter-1)

На сегодняшний день возможности лечения больных распространенными нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта с прогрессированием заболевания после терапии аналогами соматостатина остаются ограниченными. Согласно результатам клинического исследования 3 фазы (NETTER-1), комбинированная терапия лютецием-177 (Lu-177) и октреотидом длительного действия способствует значительному увеличению выживаемости без прогрессирования (ВВП) данной группы пациентов. Сравнение было выполнено с больными, получавшими октреотид длительного действия в монорежиме. Результаты исследования были опубликованы в январе этого года в журнале *The New England Journal of Medicine*.

В исследовании, проведенном Strosberg J. и соавторами, приняли участие 229 больных высокодифференцированными метастатически-

ми нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта, находившихся на лечении в клиниках Европы и США. Все участники были рандомизированы на 2 группы, одной из которых (n=116) было выполнено 4 введения Lu-177 (каждые 8 недель) и проводилась терапия октреотидом (30 мг в/м), а второй (n=113) – назначался только октреотид (60 мг в/м каждые 4 недели). В первой группе октреотид вводился через 24 часа после инфузии Lu-177; после завершения терапии Lu-177 октреотид назначался каждые 4 недели. Основным критерием эффективности был показатель ВВП. Помимо этого оценивали частоту объективного ответа (ЧОО), общую выживаемость (ОВ), а также профиль безопасности проводимого лечения.

На момент начала терапии сравниваемые группы были сопоставимы между собой по всем основным характеристикам.

В соответствии с результатами предварительного анализа, показатель ВВП составил 62,5% в группе Lu-177 (95% ДИ 50,0-76,8%) и 10,8% в группе монотерапии октреотидом (95% ДИ 3,5-23,0%). В группе исследуемого режима медиана ВВП не была достигнута, тогда как в контрольной группе она составила 8,4 мес. (95% ДИ 5,8-9,1 мес.; ОР=0,21; p<0,001). Преимущество терапии Lu-177 не зависело от наличия (ОР=0,20; 95% ДИ 0,12-0,35) или отсутствия (ОР=0,15; 95% ДИ 0,04-0,50) внепеченочных метастазов, а также пола больных (мужчины [ОР=0,24; 95% ДИ 0,12-0,45] vs женщины [ОР=0,17; 95% ДИ 0,08-0,35]), возраста (>65 лет [ОР=0,24; 95% ДИ 0,12-0,48] vs ≤65 лет [ОР=0,20; 95% ДИ 0,10-0,38]), уровня экспрессии соматостатина (<4 [ОР=0,23; 95% ДИ 0,12-0,41] vs 4 [ОР=0,18; 95% ДИ 0,08-0,39]) и степени злокачественности опухоли (2 [ОР=0,15; 95% ДИ 0,07-0,34] vs 1

[ОР=0,24; 95% ДИ 0,13-0,44]).

Показатель ЧОО был оценен у 201 пациента. Из них у 18% участников в исследуемой группе и 3% пациентов в контрольной группе ЧОО был достигнут (p<0,001). По данным промежуточного анализа летальный исход был зарегистрирован у 14 больных, получавших Lu-177, и 26 участников, находившихся на монотерапии октреотидом (ОР=0,40; p=0,004).

Среди нежелательных явлений чаще всего встречались тошнота (59% в группе Lu-177 и 12% в контрольной группе), рвота (47% vs 10% соответственно), утомляемость (40% vs 25%), диарея (29% vs 19%) и скелетно-мышечная боль (29% vs 20%). Тошнота и рвота были в большей степени обусловлены инфузией аминокислот, которые вводились одновременно с назначением Lu-177. Нежелательные явления 3-4 степени развились у 41% vs 33% больных соответственно. Сре-

ди них чаще всего встречались лимфопения (9% vs 0%), рвота (7% vs 1%) и тошнота (4% vs 2%). Нейтропения и тромбоцитопения 3-4 степени были выявлены только у больных в группе Lu-177 (1% и 2% соответственно). Прекращение лечения в связи с развитием тех или иных нежелательных явлений было зарегистрировано у 6% vs 9% пациентов соответственно. На основании полученных результатов исследователи пришли к выводу о том, что в сравнении с монотерапией октреотидом комбинированная терапия Lu-177 и октреотидом способствует значительному увеличению ВВП и ЧОО у больных распространенными нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта.

Источник: Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017; 376: 125-135.

РИСК РАЗВИТИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА У ЖЕНЩИН С НОРМАЛЬНЫМ ВЕСОМ, НАХОДЯЩИХСЯ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ И ИМЕЮЩИХ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Исследования по изучению взаимосвязи между метаболическим фенотипом и риском развития колоректального рака (КРР) у людей с нормальным весом ранее проводились. Целью настоящей работы было сравнение частоты развития данной патологии у женщин с нормальным весом, находящихся в постменопаузе и имеющих метаболические нарушения, с женщинами, имеющими метаболически здоровый фенотип. В соответствии с полученными ре-

зультатами, у лиц с метаболическими нарушениями риск развития КРР был в 2 раза выше. Исследователи приходят к выводу о том, что у женщин с нормальным весом, находящихся в постменопаузе, необходимо оценивать уровень метаболизма. Выявление и коррекция последнего позволит снизить риск развития КРР. Результаты работы были опубликованы Liang X и соавторами в журнале *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*.

Анализ был выполнен на основании данных, представленных в исследовании WHI (Women's Health Initiative Observational Study and Clinical Trial). В общей сложности было включено 5068 женщин, находящихся в постменопаузе и имеющих индекс массы тела (ИМТ) 18,5% – 25 кг/м². При оценке метаболических нарушений учитывали гипертриглицеридемию, сниженный уровень липопротеинов высокой плотности, высокое артериальное давление и нарушенную гли-

кемию натощак. Фенотип женщины считался метаболически здоровым при отсутствии или выявлении только одного из 4 вышеперечисленных параметров.

Исследователи выявили, что у женщин, имеющих вес тела в пределах нормы и метаболические нарушения, риск развития КРР был выше по сравнению с лицами, фенотип которых был без метаболических нарушений (HR 1,49; 95% CI 1,02-2,18). Как отметил главный автор иссле-

дования проф. Liang X, полученные результаты «подчеркивают важность определения метаболического фенотипа у женщин». «Колоректальный рак является одним из самых распространенных злокачественных новообразований у женщин в США. Своевременное выявление и коррекция метаболических нарушений у женщин с нормальным весом может стать одной из мер по борьбе с данным заболеванием».

Источник: веб-сайт ASCO.

РОЛЬ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ, ИМЕЮЩИХ «ДИКИЙ» ТИП ГЕНА KRAS

На сегодняшний день не остается сомнений в том, что метастатический колоректальный рак (мКРР) представляет собой генетически гетерогенное заболевание. Более того, прогноз больных зачастую определяется локализацией первичной опухоли (левая или правая половина ободочной кишки).

В апреле этого года в журнале *Annals of Oncology* были опубликованы результаты ретроспективного анализа, целью которого являлась оценка прогностической и предиктивной роли локализации первичной опухоли у больных нерезектабельным мКРР с

диким типом гена KRAS. Все пациенты, принявшие участие в анализе, были участниками 6 рандомизированных клинических исследований (CRYSTAL, FIRE-3, CALGB 80405, PRIME, PEAK и 20050181). Последние были направлены на сравнение между больными, получавшими химиотерапию + анти-EGFR препарат (экспериментальная группа), и участниками, находившимися на химиотерапии или химиотерапии в комбинации с бевацизумабом (контрольные группы).

Данные о локализации первичной опухоли и статусе гена KRAS были

доступны у 2159/5760 (37,5%) пациентов, принявших участие в исследованиях. Из них правосторонняя локализация опухоли была у 515 больных, левосторонняя – у 1644 пациентов. Как в контрольной, так и в экспериментальной группах показатель общей выживаемости (ОВ) был значительно ниже у больных с правосторонней локализацией опухоли (ОР = 2,03 [95% ДИ 1,69–2,42] и 1,38 [1,17–1,63] соответственно). Аналогичным образом более низкими были показатели выживаемости без прогрессирования (ВВП; ОР = 1,59 [1,34–1,88] и 1,25 [1,06–1,47]) и часто-

ты объективного ответа (ЧОО; ОР = 0,38 [0,28–0,50] и 0,56 [0,43–0,73]).

Наиболее эффективным лечение оказалось у больных, получавших химиотерапию + анти-EGFR препарат и имевших левостороннюю локализацию опухоли (ОР = 0,75 [0,67–0,84] и 0,78 [0,70–0,87] для ОВ и ВВП соответственно). У пациентов с правосторонней локализацией значительного преимущества выявлено не было (ОР = 1,12 [0,87–1,45] и 1,12 [0,87–1,44] для ОВ и ВВП соответственно; p<0,001 и <0,002 соответственно). Тенденция к аналогичным преимуществам была выявлена при оценке ЧОО (ОР=2,12

[1,77–2,55] у больных с левосторонней локализацией и ОР=1,47 [0,94–2,29] у больных с правосторонней локализацией; p=0,07). Показатель ВВП зависел от анти-EGFR препарата и сопутствующей терапии бевацизумабом.

Источник: Arnold D, Lueza B, Douillard J-Y, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomised trials. *Annals of Oncology*. Published online 12 April 2017.

ЭВОЛЮЦИЯ ИНГИБИТОРОВ PARP: НА КАКОЙ СТУПЕНИ МЫ СТОИМ?



Румянцев Алексей Александрович
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
МЗ России, Москва

Первым ингибитором PARP, одобренным для лечения рака яичников (РЯ), стал олапариб (Линпарза) – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в рамках процедуры ускоренного одобрения разрешило клиническое применение этого препарата в декабре 2014 года [1]. Путь олапариба на фармацевтический рынок был достаточно тернистым.

Первоначально эффективность олапариба была продемонстрирована в исследовании Study 19, в котором приняли участие 265 пациенток с платиночувствительными рецидивами серозного РЯ высокой степени злокачественности (G3). Включались пациентки, получившие ≥ 2 линий платиносодержащей химиотерапии, у которых был отмечен объективный эффект на фоне последней линии терапии с использованием платинового агента.

Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП). По результатам исследования медиана ВБП составила 8,4 мес. в группе олапариба по сравнению с 4,8 мес. в группе плацебо (HR 0,35; $p < 0,00001$), при этом препарат не продемонстрировал улучшения продолжительности жизни (ПЖ) пациенток, данный показатель составил 29,7 мес. и 29,9 мес. соответственно (HR 0,94; $p = 0,75$). Вследствие отсутствия положительного влияния на ПЖ пациенток компания-производитель олапариба планировала прекратить дальнейшие исследования олапариба при РЯ [2,3].

В дальнейшем был проведен ретроспективный подгрупповой анализ результатов исследования, в ходе которого было выявлено, что наибольшее преимущество от применения олапариба получают пациентки с наличием мутаций в генах BRCA1/2. В этой подгруппе пациенток медиана ВБП составила 11,2 мес. в группе олапариба по сравнению с 4,3 мес. в группе плацебо (HR 0,18; $p < 0,0001$). Хотя различия в ПЖ пациенток с мутациями в генах BRCA1/2 также не было выявлено

(HR 0,73; $p = 0,19$) производитель препарата подал в FDA регистрационную заявку. И получил отказ в июне 2014 года – регулятора не устроила ретроспективная природа подгруппового анализа и было рекомендовано подождать до появления результатов исследования III фазы SOLO2, в рамках которого изучалась эффективность олапариба среди пациенток с мутациями в упомянутых генах [4,5].

Несколько позже, в декабре 2014 года, FDA изменило свое решение – на рассмотрение регулятора были представлены результаты другого исследования II фазы, в котором приняли участие 193 пациентки с платинорезистентными рецидивами BRCA-ассоциированного РЯ. Медиана возраста участниц составила 57 лет, среднее количество линий ранее проведенной терапии – 4. По результатам исследования объективный ответ на терапию был отмечен у 60 (31,1%) пациенток. У 64 (33%) была отмечена длительная (≥ 8 недель) стабилизация заболевания. На основании результатов этого исследования FDA одобрило применение олапариба для лечения пациенток с BRCA-ассоциированным РЯ, ранее получивших ≥ 3 линий платиносодержащей химиотерапии [1, 6].

Вопрос о влиянии олапариба на ПЖ пациенток остается спорным и по настоящий момент. В соответствии с последними результатами исследования Study 19 применение олапариба не привело к значимому улучшению ПЖ в подгруппе пациенток с BRCA-ассоциированным РЯ. Медиана ПЖ составила 34,9 мес. в группе исследуемого препарата по сравнению с 30,2 мес. в группе плацебо (HR 0,62; $p = 0,025$) при пороговом уровне значимости результатов $p < 0,0095$. Интересно, что у части пациенток применение олапариба позволяет достичь длительного контроля заболевания. У 11 (15%) пациенток в группе олапариба по сравнению с 1 (2%) пациенткой в группе плацебо срок проведения поддерживающей терапии составил ≥ 5 лет [7].

Кроме того, было отмечено, что 23% пациенток из группы плацебо в дальнейшем получали ингибиторы PARP. Был проведен дополнительный подгрупповой анализ ($n = 97$), из которого были исключены пациентки, рандомизированные в группу плацебо, но которым в последующем проводилась терапия PARP-ингибиторами. В данной подгруппе пациенток медиана ПЖ на фоне применения плацебо составила 26,6 мес. (HR 0,52). Ретроспективная природа этого анализа и небольшое число пациенток ограничивают значимость этих результатов [8].

Заметим, что показание к применению олапариба на территории Европейского Союза и России основано на результатах исследования Study 19 – поддерживающая монотерапия при платиночувствительных рецидивах серозного РЯ G3 при наличии мутации в генах BRCA1/2 у пациенток с полным или частичным эффектом на фоне последней платиносодержащей ли-

нии химиотерапии [9]. И таким образом олапариб укрепился на рынке в качестве таргетного препарата для лечения пациенток с BRCA-ассоциированным РЯ, на долю которого приходится до 20% случаев развития этого заболевания.

Следующим шагом в эволюции ингибиторов PARP стали результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы ENGOT-OV16/Nova, посвященного изучению эффективности поддерживающей терапии нирапарибом (Зеюлта) при рецидивах РЯ [10].

Включались пациентки с платиночувствительными рецидивами серозного G3 РЯ, получившие ≥ 2 линий платиносодержащей химиотерапии с объективным эффектом на фоне последней платиновой линии. Набор осуществлялся раздельно в когорту пациенток с наличием мутаций в генах BRCA1/2 ($n = 201$) и в когорту с «диким» типом данных генов ($n = 345$). Первичной конечной точкой была ВБП. Результаты исследования продемонстрировали значительное улучшение ВБП на фоне терапии нирапарибом. В когорте BRCA+ пациенток медиана ВБП достигла 21,0 мес. в группе нирапариба по сравнению с 5,5 мес. в группе плацебо (HR 0,27; $p < 0,001$), в когорте BRCA– данный показатель составил 9,3 и 3,9 мес. соответственно (HR 0,45; $p < 0,001$). Влияние препарата на ПЖ на данный момент неизвестно. На основании полученных данных 27 марта 2017 года FDA одобрило применение нирапариба для поддерживающей терапии пациенток с платиночувствительными рецидивами РЯ, у которых был отмечен полный или частичный ответ на фоне платиносодержащей химиотерапии [11].

Заметим, что применение препарата разрешено вне зависимости от мутационного статуса генов BRCA1/2, т.е. применение препарата возможно и у пациенток с «диким» типом указанных генов. Насколько это целесообразно? Из механизма действия ингибиторов PARP следует, что они эффективны в случае наличия дефектов в работе системы репарации ДНК в опухолевых клетках. Дизайн исследования NOVA предполагал дополнительную оценку дефицита гомологичной рекомбинации в образцах опухолевой ткани включенных пациенток (homologous recombination deficiency, HRD). Под термином HRD подразумевается наличие в опухоли различных генетических нарушений, включая герминальные и соматические мутации в генах BRCA1/2, метилирование BRCA1, утрату PTEN, амплификацию EMSY и т.д. Указанные дефекты приводят к некорректному функционированию системы репарации и, предположительно, повышают чувствительность опухолевых клеток к ингибиторам PARP. При РЯ наличие HRD отмечается примерно у 50% пациенток, что превосходит частоту встречаемости мутаций в генах BRCA [12]. В BRCA– когорте исследования NOVA наличие HRD было выяв-

лено у 160 пациенток. В подгруппе с HRD медиана ВБП составила 12,9 мес. в группе нирапариба по сравнению с 3,8 мес. в группе плацебо (HR 0,38; $p < 0,001$). В подгруппе BRCA– пациенток, не имевших HRD, были выявлены гораздо менее впечатляющие различия в эффективности терапии, медиана ВБП составила 6,9 мес. и 3,8 мес. соответственно (HR 0,58; $p = 0,002$). Т.е. различия в медиане ВБП в BRCA– когорте исследования были даже меньше, чем в вышеупомянутом исследовании Study 19, результаты которого не смогли впечатлить FDA. Сомнительно, что эти различия приведут к улучшению ПЖ пациенток.

На этом фоне решение регулятора одобрить нирапариб вне зависимости от HRD-статуса пациенток, наличия мутаций в генах BRCA и каких-либо еще биомаркеров выглядит как шаг назад. Несомненно, это решение весьма выгодно для компании-производителя, так как потенциальный рынок для препарата многократно расширяется: наличие герминальных мутаций в генах BRCA1/2 отмечается приблизительно у 20% пациенток с диагнозом РЯ, а нирапариб, в соответствии с решением FDA, можно назначать «всем» пациенткам с платиночувствительными рецидивами РЯ. Отметим, что применение препарата может сопровождаться развитием тяжелых нежелательных явлений: тяжелые (степени 3 и выше) нежелательные явления были зарегистрированы у 74,1% пациенток в группе нирапариба по сравнению с 22,9% в группе плацебо, развитие тяжелой тромбоцитопении было отмечено у 33,8% и 0,6% пациенток, анемии – у 25,3% и 0% пациенток соответственно.

Целесообразно ли назначать достаточно токсичный и, судя по стоимости других представителей этого класса, весьма дорогостоящий препарат ради минимальной выгоды в ВБП, которая с минимальной вероятностью приведет к увеличению ПЖ пациенток?

Еще одним представителем класса ингибиторов PARP, разрешенным FDA для клинического применения, является рукапариб (Рубрака). В декабре 2016 года препарат получил одобрение регулятора для применения в монотерапии рецидивирующего РЯ у пациенток, получивших ≥ 2 линий химиотерапии и имеющих мутации в генах BRCA1/2. Эффективность препарата была продемонстрирована в двух исследованиях II фазы ($n = 106$). Медиана возраста больных составила 59 лет, из них 48% получили ≥ 3 линий химиотерапии [13].

По результатам исследований объективный ответ был отмечен у 54% пациенток, включая полную ремиссию у 9% пациенток. Медиана длительности ответа составила 9,2 мес. Среди пациенток с платиночувствительными, платинорезистентными и платинорефрактерными рецидивами объективный ответ был отмечен у 66%, 25% и 0% пациенток соответственно. Кроме того, в исследовании II фазы

ARIEL2, которое было посвящено изучению применения рукапариба в лечении РЯ, была изучена роль перспективного биомаркера эффективности PARP ингибиторов – потери гетерозиготности генома (loss of heterozygosity, LOH). В исследовании приняли участие 206 пациенток с платиночувствительными рецидивами серозного G3 или эндометриоидного РЯ, получивших ≥ 1 линии платиносодержащей химиотерапии [14].

LOH – признак нестабильности генетического аппарата клеток, проявляющийся утратой копий отдельных генов и целых участков хромосом. Предполагается, что пациентки с высоким уровнем LOH (LOH-high) будут получать преимущество от применения ингибиторов PARP, в отличие от пациенток с низким уровнем (LOH-low). Наличие LOH-high отмечается примерно у 30% пациенток с диагнозом РЯ.

Включенным пациенткам проводилось полногеномное секвенирование образцов опухоли (NGS), в соответствии с результатами которого они распределялись на 3 подгруппы: подгруппу с герминальными или соматическими мутациями в генах BRCA1/2 ($n = 40$), подгруппу LOH-high ($n = 82$) и LOH-low ($n = 70$). По результатам исследования объективный ответ на лечение был отмечен у 50%, 28% и 10% пациенток соответственно. Показатель 1-летней ВБП составил 50% в BRCA+ подгруппе (HR 0,27; $p < 0,0001$), 28% в подгруппе LOH-high (HR 0,62; $p = 0,011$) по сравнению с 10% в подгруппе LOH-low. Это свидетельствует о целесообразности дальнейшего изучения LOH в качестве биомаркера эффективности ингибиторов PARP, однако в настоящее время решение FDA игнорирует эту подгруппу пациенток.

Таким образом, PARP ингибиторы являются перспективным классом лекарственных препаратов для лечения и поддерживающей терапии РЯ. Наибольшую эффективность эти препараты демонстрируют среди пациенток с наличием герминальных или соматических мутаций в генах BRCA1/2. Помимо этого разработан ряд биомаркеров, позволяющих выделять пациенток с «диким» типом генов BRCA1/2 для назначения ингибиторов PARP. Клиническая целесообразность использования препаратов этого класса у пациенток без мутаций BRCA и наличия других известных дефектов в работе ферментов системы репарации остается сомнительной.

Литература

1. FDA Approves Olaparib (Lynparza) for BRCA Ovarian Cancer. Medscape. Dec 19, 2014.
2. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/836955>.
3. Ledermann J, Harter P, Courley C, et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2012; 366: 1382-1392.
4. Olaparib for Ovarian Cancer, No Longer in Development. Medscape.

Mar 27, 2012.

5. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/761004>.

6. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jul; 15(8): 852-61.

7. FDA Panel Votes Against Accelerated Approval for Olaparib. *Medscape*. Jun 26, 2014.

8. <http://www.medscape.com/viewarticle/827404>.

9. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 20; 33(3): 244-50.

10. Государственный Реестр Лекарственных Средств. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения препарата Линпарза от 11.07.2016.

11. Available at: <https://goo.gl/bdxx8b>.

12. Matulonis UA, Harter P, Gourley C. Olaparib maintenance therapy

in patients with platinum-sensitive, relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation: Overall survival adjusted for postprogression poly(adenosine diphosphate ribose) polymerase inhibitor therapy. *Cancer*. 2016 Jun 15; 122(12): 1844-52.

13. Ledermann JA, Harter P, Gourley C, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Nov; 17(11): 1579-1589.

14. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. *N Engl J Med* 2016; 375: 2154-2164.

15. Drugs@FDA. Zejula Prescribing Information, approved 03. 2017.

16. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208447lbl.pdf.

17. Mirza MR, Monk BJ, Oza A, et al. A randomized, double-blind phase 3 trial of maintenance therapy with niraparib vs placebo in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian

cancer (ENGOT-OV16/NOVA trial) ESMO 2016, Oral Presentation.

18. FDA News Release. FDA grants accelerated approval to new treatment for advanced ovarian cancer. December 19, 2016. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm533873.htm>.

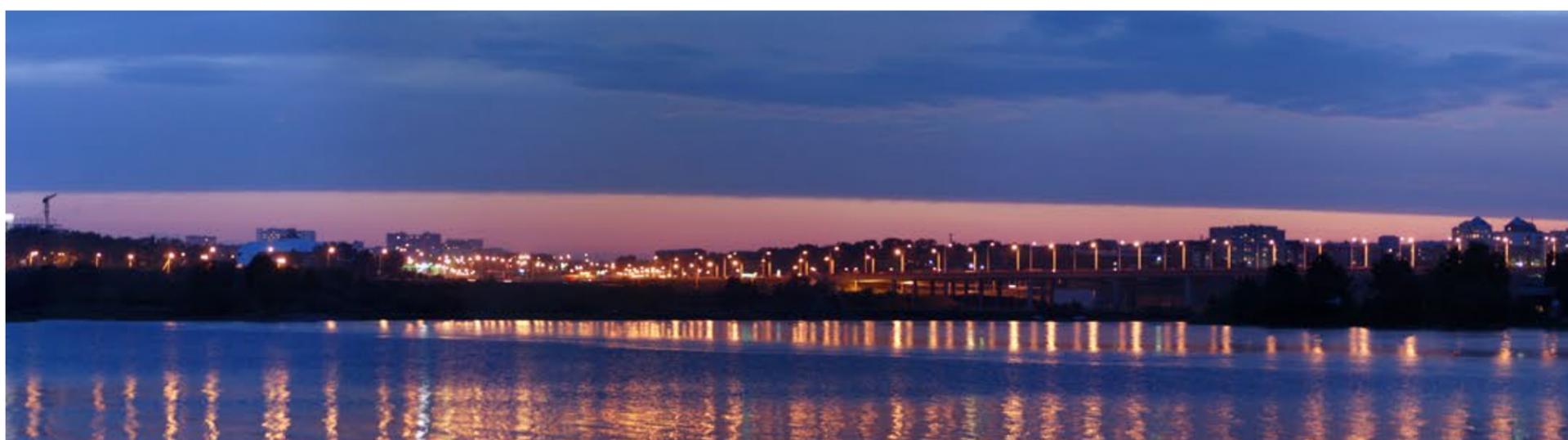
19. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jan; 18(1): 75-87.



Лучшее по материалам международных конференций и симпозиумов 2017:

ВОСТОК

15-17 сентября 2017, Иркутск



Место проведения:

г. Иркутск, ул. Чкалова, 15 Отель «Кортъярд Марриотт Иркутск Сити Центр»

ОДОБРЕНО FDA

FDA ОДОБРИЛО КОМБИНАЦИЮ ДАБРАФЕНИБА И ТРАМЕНИНИБА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ НМРЛ, ИМЕЮЩИХ МУТАЦИЮ BRAF V600E. КОМБИНАЦИЯ УЖЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАНА В РФ

22 июня 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило в обычном порядке комбинацию дабрафениба (Tafinlar) и траметиниба (Mekinist) в лечении больных метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), имеющих мутацию BRAF V600E. В России комбинация по данному показанию уже была одобрена в начале этого года.

Наличие мутации должно быть подтверждено специальным диагностическим тестом, одобренным FDA. Принятое решение является первым одобрением FDA, касающимся лечения больных данной патологией. Одновременно с этим FDA одобрило специальный диагностический тест (Oncomine Dx Target Test), позволяющий определить наличие мутаций BRAF, ROS1 и EGFR у больных НМРЛ.

Настоящее одобрение основано на результатах клинического исследования BR113928 – международного, многоцентрового, нерандомизированного, открытого исследования, в котором приняли участие больные метастатическим НМРЛ, имеющие мутацию BRAF V600E по данным местной лаборатории. В общей сложности 93 больных получили терапию дабрафенибом (150 мг × 2 р/д) и траметинибом (2 мг × 1 р/д). Из них 36 участников ранее не находились на терапии по поводу метастатического процесса. Оставшимся 57 пациентам была проведена как минимум 1 линия химиотерапии с включением препаратов платины. 78 больных, получавших лечение по поводу НМРЛ и имевших мутацию BRAF V600E, находились на монотерапии дабрафенибом.

В группе больных дабрафенибом/

траметинибом, ранее получавших лечение, частота объективного ответа (ЧОО) составила 63% (95% ДИ 49-76%); медиана длительности ответа – 12,6 мес. (95% ДИ 5,8 – не достигнута). В группе больных дабрафенибом/траметинибом, не получавших ранее лечение, ЧОО составила 61% (95% ДИ 44-77%); медиана длительности ответа – не достигнута (95% ДИ 6,9 – не достигнута). У 59% участников последней группы, ответивших на лечение, длительность ответа сохранялась больше 6 мес. Показатель ЧОО у больных, находившихся на монотерапии дабрафенибом, составил 27% (95% ДИ 18-38%); медиана длительности ответа была 9,9 мес.

Профиль безопасности проводимого лечения соответствовал ранее известным данным об использовании данных препаратов у больных меланомой. Среди нежелательных яв-

лений чаще всего (≥20%) встречались лихорадка, утомляемость, тошнота, рвота, диарея, сухость кожных покровов, снижение аппетита, отек, сыпь, озноб, кровотечение, кашель и одышка. Среди нежелательных явлений 3-4 степени чаще всего наблюдались лихорадка, утомляемость, одышка, рвота, сыпь, кровотечение и диарея. Изменения лабораторных показателей были 1-2 степени. Среди частых (≥5%) проявлений гематологической токсичности были зарегистрированы гипонатриемия, лимфопения, анемия, гипергликемия, нейтропения, лейкопения, гипофосфатемия, подъем уровня АЛТ. В связи с развитием тех или иных нежелательных явлений терапия дабрафенибом и траметинибом была прекращена у 18% и 19% больных соответственно.

Дабрафениб одобрен в дозе 150 мг × 2 р/д, траметиниб – в дозе 2 мг × 1 р/д.

До назначения препаратов мутация BRAF V600E должна быть подтверждена специальным диагностическим тестом, одобренным FDA.

В 2015 г. FDA присвоило комбинации дабрафениба и траметиниба статус «прорывной терапии» в лечении больных распространенным или метастатическим НМРЛ, имеющих мутацию BRAF V600E и получивших как минимум 1 линию предшествующей терапии с включением препаратов платины. Ранее в 2014 г. FDA присваивало дабрафенибу статус орфанного препарата в монотерапии больных НМРЛ, имеющих мутацию BRAF. Аналогичный статус был присвоен комбинации дабрафениба и траметиниба в 2015 г. в лечении больных данной патологией.

Источник: веб-сайт FDA, веб-сайт ASCO.

FDA ОДОБРИЛО ДУРВАЛУМАБ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОЙ ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ УРОТЕЛИАЛЬНОЙ КАРЦИНОМОЙ

1 мая 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) ускоренно одобрило дурвалумаб (Imfinzi) в лечении больных местно-распространенной или метастатической уротелиальной карциномой. Речь идет о пациентах, у которых прогрессирование заболевания наступило во время или после проведения химиотерапии с включением препаратов платины, а также о больных с прогрессированием заболевания в течение 12 месяцев после проведения неoad-

ювантной или адъювантной химиотерапии с включением препаратов платины.

Одновременно с дурвалумабом FDA одобрило диагностический тест Ventana PD-L1 (SP263), позволяющий определить уровень экспрессии PD-L1 у данных больных. Решение FDA основано на результатах клинического исследования, в котором приняли участие 182 больных местно-распространенной или метастатической уротелиальной карциномой с прогрессированием заболевания после проведения пла-

тиносодержащей химиотерапии. Дурвалумаб назначался в дозе 10 мг/кг внутривенно, каждые 2 недели.

Показатель частоты объективного ответа (ЧОО), оцененного независимым комитетом, составил 17,0% (95% ДИ 11,9-23,3). На момент среза данных медиана длительности ответа не была достигнута (0,9+ – 19,9+ мес.). Показатель ЧОО был также оценен в зависимости от уровня экспрессии PD-L1. Среди 182 больных, принявших участие в исследовании, ЧОО составила 26,3% у 95 больных,

имевших высокий уровень экспрессии PD-L1 (95% ДИ 17,8-36,4), и 4,1% у 73 пациентов, имевших низкий уровень экспрессии или отсутствие экспрессии PD-L1 (95% ДИ 0,9-11,5). Среди нежелательных явлений, зарегистрированных не менее чем у 15% пациентов, были утомляемость, скелетно-мышечная боль, запор, снижение аппетита, тошнота, периферические отеки, а также инфекции мочевыводящих путей. Нежелательные явления 3-4 степени были зарегистрированы у 43% пациентов. Помимо этого терапия

дурвалумабом ассоциировалась с развитием таких нежелательных явлений, как пневмонит, гепатит, колит, заболевание щитовидной железы, надпочечниковая недостаточность и диабет.

Дурвалумаб одобрен в дозе 10 мг/кг, вводимой внутривенно в течение 60 минут, каждые 2 недели, до прогрессирования заболевания или развития признаков непереносимой токсичности.

Источник: веб-сайт FDA, веб-сайт ASCO.

FDA ПРИСВОИЛО СТАТУС «ПРОРЫВНОЙ ТЕРАПИИ» ЛОРЛАТИНИБУ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ALK-ПОЗИТИВНЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

27 апреля 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) присвоило статус «прорывной терапии» лорлатинибу, ингибитору тирозинкиназ рецепторов ALK/ROS1 нового поколения, в лечении больных ALK-позитивным метастатическим немелкоклеточным

раком легкого (НМРЛ), получавших ранее терапию 1 или более ингибиторами ALK.

Статус «прорывной терапии» был специально создан FDA в 2012 г. для ускорения рассмотрения заявки на одобрение препарата, как одного, так и в комбинации с другими препаратами, направленного на лече-

ние серьезных или жизнеугрожающих заболеваний или состояний. Обязательным условием получения данного статуса являются предварительные данные, свидетельствующие о том, что исследуемый препарат потенциально может продемонстрировать преимущество над существующими режимами терапии по одной

или более клинически значимым конечным точкам исследования.

Присвоение данного статуса основано на сведениях по эффективности и безопасности лорлатиниба в клинических исследованиях I-II фазы. Положительные результаты последних послужили поводом инициации открытого рандомизирован-

ного клинического исследования III фазы CROWN, в котором лорлатиниб сравнивается с кризотинибом в первой линии терапии больных метастатическим ALK-позитивным НМРЛ.

Источник: веб-сайт FDA, веб-сайт ASCO.

FDA ПРИСВОИЛО СТАТУС ПРИОРИТЕТНОГО РАССМОТРЕНИЯ АБЕМАЦИКЛИБУ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

10 июля 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) присвоило статус приоритетного рассмотрения абемациклибу, ингибитору циклин-зависимых киназ (CDK4/6), в лечении больных распростра-

ненным раком молочной железы (РМЖ). Принятое FDA решение касается монотерапии абемациклибом у больных гормонопозитивным HER2-негативным распространенным РМЖ, получавших ранее гормонотерапию и химиотерапию по поводу мета-

статического процесса, а также комбинации абемациклиба с фулвестрантом (Фазлодекс) у больных гормонопозитивным HER2-негативным распространенным РМЖ с прогрессированием заболевания после проведения гормональной терапии. Присвоение

соответствующего статуса было основано на результатах клинических исследований MONARCH 1 и MONARCH 2.

Ранее в 2015 г. на основании результатов клинического исследования I фазы JPBA абемациклиб получил статус «прорывной тера-

пии». В последнем эффективность и безопасность препарата оценивалась у больных распространенным или метастатическим РМЖ.

Источник: веб-сайт FDA, веб-сайт ASCO.

FDA ОДОБРИЛО ПЕМБРОЛИЗУМАБ В КОМБИНАЦИИ С ПЕМЕТРЕКСЕДОМ И КАРБОПЛАТИНОМ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ НЕПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

10 мая 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило пембролизумаб (Кейтруда) в комбинации с пеметрекседом (Алимта) и карбоплатином в первой линии терапии больных метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), независимо от уровня экспрессии у них PD-L1. Настоящее одобрение основано на

данных о частоте объективного ответа (ЧОО) и выживаемости без прогрессирования (ВБП), полученных в исследовании KEYNOTE-021. В данное исследование включались больные с метастатическим процессом, ранее не получавшие химиотерапии и не имевшие мутации генов EGFR и ALK. Показатель ЧОО в группе больных, получавших комбинацию пембролизумаба с пеметрекседом/карбоплатином,

составил 55% (95% ДИ 42-68), что практически в 2 раза превышало ЧОО, зарегистрированную у пациентов, находившихся на терапии пеметрекседом/карбоплатином (29%; 95% ДИ 18-41). У всех больных ответ на терапию был частичным. У подавляющего большинства (93%) больных, получавших пембролизумаб с пеметрекседом/карбоплатином, длительность ответа

составила ≥ 6 мес. (1,4+ – 13,0+). Аналогичный показатель в группе пациентов, находившихся на терапии только пеметрекседом/карбоплатином, был зарегистрирован у 81% участников и варьировал в пределах 1,4+ – 15,2 мес. Показатели ВБП в сравниваемых группах составили 13,0 мес. (95% ДИ 8,3 – не достигнут) и 8,9 мес. (95% ДИ 4,4-10,3) соответственно (ОР=0,53; 95% ДИ 0,31-0,91; $p=0,0205$).

Иммуноопосредованные нежелательные явления были обусловлены терапией пембролизумабом. Среди них чаще всего встречались пневмонит, колит, гепатит, эндокринопатии и нефрит. В ряде случаев введение пембролизумаба сопровождалось развитием серьезных или жизнеугрожающих реакций.

Источник: веб-сайт FDA, веб-сайт ASCO.

FDA ОДОБРИЛО ПАНИТУМУМАБ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ, ИМЕЮЩИХ «ДИКИЙ» ТИП ГЕНА RAS

30 июня 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило панитумумаб (Вектибикс) в лечении больных метастатическим колоректальным раком (МКРР), имеющих «дикий» тип гена RAS (отсутствие мутации в обоих генах KRAS и NRAS по данным специального теста, одобренного FDA). Настоящее решение касается применения панитумумаба в первой линии терапии в комбинации с режимом химиотерапии по схеме FOLFOX, а также использования его в монорежиме после прогрессирования заболевания на режимах химиотерапии

с включением фторпиримидинов, оксалиплатина и иринотекана. Панитумумаб является первым полностью человеческим моноклональным антителом, специфичным для рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), которое было одобрено FDA в лечении больных данной патологией. Одновременно с этим показанием FDA одобрило специальный диагностический тест, направленный на определение мутации RAS у этих пациентов.

Одобрение панитумумаба в лечении больных МКРР, имеющих «дикий» тип гена KRAS, было основано на результатах клинических исследований

3 фазы PRIME и ASPECCT. Одобрение панитумумаба в лечении больных МКРР, имеющих «дикий» тип гена RAS, основано на данных ретроспективного анализа, полученных в исследовании PRIME, а также данных проспективного анализа клинического исследования 3 фазы '0007.

Целью клинического исследования 3 фазы '0007 было сравнение эффективности панитумумаба в комбинации с поддерживающей терапией и только поддерживающей терапией у больных МКРР, имеющих «дикий» тип KRAS и рефрактерных к проводимой химиотерапии. При подгрупповом анализе было выявлено, что

у больных с «диким» типом RAS (экзоны 2, 3 и 4 KRAS и NRAS) терапия панитумумабом в комбинации с поддерживающей терапией способствовала статистически значимому увеличению общей выживаемости (ОВ). Показатели ОВ составили 10 мес. (в группе пациентов, получавших панитумумаб в комбинации с поддерживающей терапией) и 6,9 мес. (в группе только поддерживающей терапии; ОР 0,70; 95% ДИ 0,53-0,93; $p=0,0135$). Профиль безопасности панитумумаба у больных МКРР, имеющих «дикий» тип RAS, сопоставим с ранее известными данными, полученными у больных МКРР, имеющих «дикий»

тип гена KRAS. При проведении монотерапии панитумумабом чаще всего ($\geq 20\%$) встречались кожная сыпь, паронихия, утомляемость, тошнота и диарея. При комбинации панитумумаба с FOLFOX чаще всего ($\geq 20\%$) были зарегистрированы диарея, стоматит, мукозит, астения, паронихия, анорексия, гипомагнемия, гипокалиемия, кожная сыпь, акнеiformный дерматит, кожный зуд и сухость кожных покровов. Среди серьезных нежелательных явлений наиболее часто наблюдались диарея и дегидратация.

Источник: веб-сайт FDA, веб-сайт ASCO.

FDA ОДОБРИЛО НЕРАТИНИБ В АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАННИМ HER2-ПОЗИТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЛУЧИВШИХ ГЕРЦЕПТИН

17 июля 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило нератиниб (Nerlynx) в адьювантной терапии больных ранним раком молочной железы (РМЖ), имеющих гиперэкспрессию HER2 и получивших адьювантную терапию трастузумабом. Настоящее одобрение основано на результатах многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования

ExTeNET, в котором эффективность и безопасность терапии нератинибом изучались у больных после завершения лечения трастузумабом. В общей сложности в исследовании приняли участие 2840 больных ранним (I-III стадии) РМЖ, имеющих гиперэкспрессию HER2. В течение 2 лет после окончания введения трастузумаба все участники были рандомизированы на 2 группы, одна из которых ($n=1420$) получала в адьювантном режиме нератиниб,

а вторая ($n=1420$) – плацебо. Терапия продолжалась в течение года. Основным критерием эффективности был показатель безрецидивной выживаемости (БРВ) через 2 года после рандомизации. При медиане наблюдения 2 года показатели двухлетней БРВ (с момента рандомизации) составили 94,2% в группе нератиниба и 91,9% в группе плацебо (ОР=0,66; 95% ДИ 0,49-0,90; $p=0,008$).

Среди нежелательных явлений

чаще всего встречались диарея, тошнота, боль в животе, утомляемость, рвота, кожная сыпь, стоматит, снижение аппетита, мышечные судороги, повышение уровня АСТ или АЛТ, поражение ногтей, сухость кожных покровов, вздутие живота, снижение веса и инфекции мочевыводящих путей. Диарея была причиной прекращения лечения у 16,8% больных, получавших нератиниб. У 1,7% больных, находившихся на терапии нератинибом,

лечение было прекращено в связи с развитием гепатотоксичности или повышения уровня печеночных трансаминаз.

Нератиниб одобрен в дозе 240 мг (6 таблеток), принимаемой однократно во время еды в течение 1 года. С первого дня приема нератиниба рекомендовано профилактическое назначение лоперамида.

Источник: веб-сайт FDA, веб-сайт ASCO.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОУРОЛОГИИ

круглый стол RUSSCO

22 сентября 2017 – Казань

Программа размещена на сайте RosOncoWeb
За мероприятие начисляются квалификационные кредиты НМО

Газета
Российского общества
клинической онкологии

Адрес редакции:
127051, Москва,
Трубная ул.,
д.25, стр.1, 7 этаж
email: subscribe@rosoncweb.ru

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 7, 2017 – тираж
3000 экз. Заказ 500.

Распространяется
бесплатно.

При перепечатке материалов
необходимо получить
разрешение редакции.

14-16 НОЯБРЯ 2017

XXI

РОССИЙСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС

МОСКВА / КРОКУС ЭКСПО
WWW.ROSONCOWEB.RU

XXI ВЕК – ВЕК ИННОВАЦИЙ. НЕЛЬЗЯ ПРОПУСТИТЬ.

Важные даты:

1 августа – завершается прием тезисов на устные и постерные доклады
14 сентября – завершается бесплатная регистрация онлайн



ФГБУ РОНЦ
ИМ. Н.Н.БЛОХИНА
МИНЗДРАВА РОССИИ



АОР
Ассоциация
Онкологов
России