АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА БИЛИАРНОГО ТРАКТА

C.3

РАК ЯИЧНИКОВ. ВНУТРИБРЮШИННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

C.5

PAK молочной ЖЕЛЕЗЫ

C.7

ОДОБРЕННО FDA

C.8

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

C.10



RUSS С РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ Официальная газата общества. В изими об вазата

БОЛЬНЫЕ «ДОЛГОЖИТЕЛИ». СКОЛЬКО ИХ СРЕДИ ПОЛУЧАЮЩИХ ИНГИБИТОРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА?



Жуков Николай Владимирович ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», Москва

Эпоха иммунотерапии в онкологии ознаменовалась возрождением надежды на возможность лекарственного излечения больных с диссеминированными опухолями. Внимание онкологов переместилось с медиан выживаемости, являвшихся основным измерением успеха при проведении паллиативной химиотерапии и таргетной терапии, на «хвосты» кривых выживаемости. Все чаще стал упоминаться термин «плато выживаемости», подразумевающий, что лечения среди больных перестают наблюдаться отрицательные события (прогрессирование, смерть) и кривая выживаемости начинает «идти» параллельно оси времени. Впервые за долгие годы после первых (и, увы, последних) драматических успехов химиотерапии при диссеминированных опухолях (герминогенные опухоли, гемобластозы, опухоли трофобласта) вновь зазвучало даже слово «излечение» по отношению к заболеваниям, которые ранее не оставляли больным шанса даже на длительное сосуществование с болезнью (меланома, рак легкого, рак почки и т.д.). Однако в большинстве исследований, посвященных ингибиторам иммунных контрольных точек (КТИ), и в группе сравнения также были пациенты с длительными ремиссиями (выжива-

емостью). Насколько же больше долгожителей и больных с длительными ремиссиями среди тех, кто получает ингибиторы КТИ?

Ответу на этот вопрос было посвящено исследование французских авторов, опубликованное в JCO Precision oncology.

Для оценки и сравнения частоты достижения длительных ремиссий и длительной выживаемости при использовании ингибиторов КТИ и «стандартной» терапии сравнения авторы отобрали рандомизированные исследования III фазы, опубликованные в интервале между 2000 и 2018 годами, в которых хотя бы одна из ветвей была представлена ингибиторами КТИ (пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб, ипилимумаб, дурвалумаб и тремелимумаб). Для формализации понятия «длительная ремиссия» под ней в рамках исследования понималась ремиссия, которая длилась как минимум в три раза дольше, чем медиана выживаемости без прогрессирования для всей группы больных, включенных в исследование. Для того чтобы отнести пациента к категории больных с длительной общей выживаемостью, необходимо было, чтобы пациент оставался жив на протяжении срока, как минимум вдвое превышающего медиану общей выживаемости для всех больных, включенных в исследование, в рамках которого проводилось лечение (рисунок 1). Выбор меньшего «множителя» для определения длительной общей выживаемости (двукратный, против трехкратного для выживаемости без прогрессирования) был объяснен авторами тем, что период наблюдения во многих исследованиях был

меньше, чем трехкратная медиана общей выживаемости. В результате было отобрано 19 исследований, суммарно включивших 11 640 больных, распределенных на 42 исследуемых группы (26 групп получали ингибиторы КТИ, 16 - терапию сравнения). В исследования включались больные меланомой (7 исследований), немелкоклеточным раком легкого (5 исследований), уротелиальным раком (2 исследования), раком предстательной железы (2 исследования), раком головы и шеи, желудка, почки (по одному исследованию). Из 16 групп, получавших терапию сравнения, 11 получали химиотерапию, одна - таргетную терапию, одна - вакцину, три группы получали плацебо. Двенадцать из 19 анализируемых исследований включали ранее предлеченных больных (II и более линии лечения). Кроссовер для контрольной группы был допустим в 5 исследованиях (26%).

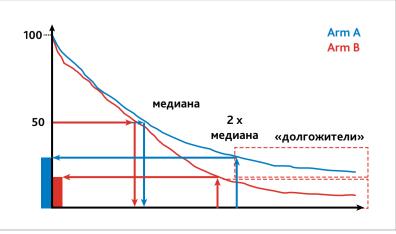
Интересно отметить, что при средней медиане наблюдения 15,7 месяца (от 5 до 38 месяцев) средняя медиана выживаемости без прогрессирования практически не различалась между больными, получавшими ингибиторы КТИ и терапию сравнения, составив 3,8 месяца (95% СІ 3,0-4,7 месяца) против 3,5 месяца (95% СІ 2,9-4,0) соответственно (Р=0,98, Mann-Whitney U test). Однако при этом средняя доля больных, достигших длительной ремиссии, согласно определению, принятому в исследовании, оказалась в 2,3 раза выше среди получавших ингибиторы КТИ (25% против 11% в группе стандартной терапии сравнения, p<0,001, Mann-Whitney U test). При этом среди больных, получающих различные варианты ингибиторов

КТИ, частота достижения длительных ремиссий также различалась между собой. Чаще они встречались среди пациентов, получавших анти-PD-1/PD-L1 препараты, по сравнению с анти-CTLA-4 препаратами (28% против 18% соответственно). Доля больных-долгожителей также оказалась выше среди получавших ингибиторы КТИ: 30% против 23% в группе сравнения. Различалась и средняя медиана общей выживаемости, которая составила 14,6 месяца (95% СІ 11-18) в группах ингибиторов КТИ против 11,0 месяцев (95% СІ 7,6-14) в контрольных группах (P=0,03, Mann-Whitney U test).

При мультивариантном анализе применение анти-PD-1/PD-L1 и использование ингибиторов КТИ в качестве первой линии лечения оказались независимыми факторами, ассоциированными с достижением длительной ремиссии.

Таким образом, это достаточно элегантное исследование подтвердило имевшиеся наблюдения о том, что современная иммунотерапия, зачастую не сильно увеличивая медианы выживаемости, позволяет значимо увеличить долю больных с очень длительным сохранением контроля над заболеванием (и, возможно, излечением).









АДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ БИЛИАРНОГО ТРАКТА ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНЫХ РЕЗЕКЦИЙ



Тюляндин Сергей Алексеевич ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Опухоли билиарного тракта (холангиокарцинома внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков и рак желчного пузыря) до недавнего времени относились к химиорезистентным опухолям. В последние годы при метастатическом раке желчных путей стало популярным использование комбинации GEMOX (гемцитабин и оксалиплатин). Эта популярность основана на результатах исследования II фазы, продемонстрировавшей хорошую переносимость и приемлемую активность: частота объективного эффекта составила 15% и медиана продолжительности жизни 9 мес.[1]. Этот режим был сравнен с плацебо и инфузиями 5-фторурацила/лейковорина в рамках небольшой III фазы у больных неоперабельным раком желчного пузыря. Противоопухолевая эффективность комбинации зарегистрирована у 30% больных, продолжительность жизни которых составила 8,5 месяца. Продолжительность жизни больных, получавших комбинацию, была достоверно лучше по сравнению с плацебо (2,5 мес.) и инфузиями 5-фторурацила (3,5 мес.) [2]. В большинстве существующих клинических рекомендаций режим GEMOX рассматривается как стандартная комбинация для первой линии химиотерапии нерезектабельного рака билиарного тракта. В связи с поздней диагностикой рака билиарного тракта, сложной анатомической зоной для выполнения хирургических R0 резекций, высокой частотой микрометастазов показатель 5-летней выживаемости после оперативных вмешательств не превышает 20%. Это делает актуальным проведение адъювантной терапии после хирургического удаления первичной опухоли и региональных лимфоузлов. В исследовании PRODIGE 12 у больных раком желчных путей после выполнения хирургической резекции в качестве адъювантной химиотерапии рандомизировали в группу наблюдения или химиотерапии с назначением комбинации GEMOX (гемцитабин 1000 мг/м2

1 день и оксалиплатин 85 мг/м2 2 день каждые 2 недели 12 циклов) [3]. Разрешалось включение больных как с R0, так и R1 резекцией. Стратификация проводилась по локализации первичной опухоли (желчные пути vs желчный пузырь), характеру резекции (R0 vs R1) и метастазирования в региональные лимфоузлы (N0 vs N+). Основным критерием эффективности были время до прогрессирования, вторичными критериями общая выживаемость, токсичность и качество жизни.

В исследование было включено 196 больных средним возрастом 63 года, среди которых преобладали мужчины (60%). Частота рака желчного пузыря составила 19%, R1 резекций – 13%, N+ – 51%. Медиана проведенных курсов адъювантной химиотерапии составила 12. При медиане наблюдения 46,5 мес. прогрессирование заболевания или смерть зарегистрирована у 126 больных: у 59 в группе GEMOX и у 67 в группе наблюдения. Медиана времени до прогрессирования составила 30,4 мес. в группе GEMOX и 18,5 мес. в группе наблюдения, риск прогрессирования в группе GEMOX был уменьшен на 12%, и разница в результатах не достигла статистической достоверности (HR=0,88; p=0,45). Одногодичная и трехлетняя безрецидивная выживаемость в группе химиотерапии и наблюдения составила 66% против 64%, а также 47% против 43% соответственно. Большинство больных с прогрессированием заболевания получали химиотерапию фторпиримидинами в группе GEMOX, а в группе наблюдения - гемцитабинсодержащие комбинации.

На момент анализа исследования умерли 82 пациента (по 41 больному в каждой группе). Статистической разницы в показателях общей выживаемости не получено: медиана общей выживаемости составила 75,8 мес. для химиотерапии и 50,8 мес. для группы наблюдения (HR=1,08; p=0,74). Одногодичная и трехгодичная выживаемость для групп химиотерапии и наблюдения составила 86% vs 94% и 60% vs 65% соответственно. При этом медиана продолжительности жизни в случае возникновения прогрессирования заболевания была более короткой в группе химиотерапии по сравнению с наблюдением (8 и

15 мес. соответственно). При проведении подгруппового анализа не отмечено выигрыша от назначения GEMOX ни в одной изученной подгруппе. Одновременно отмечено достоверное ухудшение безрецидивной и общей выживаемости при проведении адъювантной химиотерапии в группе больных раком желчного пузыря. При проведении многофакторного анализа R1 резекция, N+ или Nx и послеоперационная концентрация СА 19-9 более 37 ассоциировались с плохим прогнозом.

Проведение адъювантной химиотерапии комбинацией GEMOX нейтропенией сопровождалось

(степень 3-4-17%), тромбоцитопений (7%), сенсорной нейропатией (18%), повышением активности печеночных ферментов (37%). Ни один больной не умер от токсичности проводимой химиотерапии. При оценке качества жизни не отмечено ее ухудшение в группе хи-

Авторы исследования заключили, что полученные данные свидетельствуют об отсутствии выигрыша от назначения адъювантной химиотерапии GEMOX у больных раком билиарного тракта после выполнения радикальной резекции, несмотря на хорошую переносимость и адекватный объем проведенной химиотерапии. Это не позволяет рекомендовать комбинацию GEMOX для проведения адъювантной химиотерапии, особенно у больных раком желчного пузыря. Результаты исследования PROGIGE 12 входят в противоречие с результатами исследования BILCAP у больных опухолями билиарного тракта после перенесенной радикальной резекции. В исследовании BILCAP сравнили назначение в качестве адъювантной терапии капецитабина в дозе 1250 мг/м2 2 раза в день перорально 1-14 дни каждые 3 недели 8 курсов и проведение только наблюдения [4]. Адъювантная химиотерапия должна быть инициирована в течение 8-16 недель после выполнения R0 резекции. Основным критерием эффективности была общая выживаемость, вторичными критериями были безрецидивная выживаемость, токсичность и качество жизни.

В исследование, которое проводили 46 центров Великобритании, специализирующихся в лечении опухолей билиарного тракта, было включено 447 больных, которые были рандомизированы в группу химиотерапии (223 больных) и наблюдения (224 больных). Медиана возраста пациентов составила 63 года, 50% женщин, рак желчного пузыря диагностирован у 18%, метастазы в регионарные лимфоузлы - у 47%. Среднее время от выполнения операции до рандомизации составило 10 недель и было одинаковым в обеих группах.

При медиане наблюдения 60 месяцев умерло 114 (51%) пациентов в группе химиотерапии и 131 больной в группе наблюдения. Медиана продолжительности жизни составила 51,1 мес. в группе химиотерапии и 36,4 мес. в группе наблюдения, что соответствует достоверному снижению относительного риска смерти на 29% (HR=0,71; p=0,01). Медиана времени до прогрессирования составила 24,4 и 17,5 мес. соответственно, достоверное снижение риска прогрессирования на 25% (HR=0,75; р=0,033). При подгрупповом анализе назначение капецитабина увеличивало общую выживаемость во всех изученных подгруппах за исключением опухолей внепеченочных желчных протоков.

Из числа включенных в группу химиотерапии 122 (55%) больных

получили все 8 запланированных курсов лечения капецитабином. У 99 (46%) больных проведена редукция дозы капецитабина и 69 (32%) пациентов прекратили лечение досрочно в связи с токсичностью. Частота нежелательных явлений 3-4 степени зарегистрирована у 95 (44%) больных, основными проявлениями токсичности были ладонно-подошвенный синдром, диарея и слабость. Вышеперечисленная токсичность не привела к клинически значимому ухудшению качества жизни в группе химиотерапии по сравнению с наблюдением.

Авторы сделали вывод, что проведение адъювантной терапии с использованием капецитабина сочетается с достоверным увеличением продолжительности жизни и не ухудшает качество жизни больных раком билиарного тракта после выполнения радикальной резекции. Существует еще одно рандомизированное исследование, проведенное в Японии с включением 225 больных раком билиарного тракта после радикальной резекции [5]. Назначение им в качестве алъювантной терапии гемцитабина не привело к улучшению показателей безрецидивной и общей выживаемости по сравнению с наблюдени-

Данные исследования были рассмотрены группой экспертов с целью выработки рекомендаций ASCO по проведению адъювантной химиотерапии у больных раком билиарного тракта [6]. Эксперты пришли к выводу, что не

получено убедительных данных об эффективности терапии с включением гемцитабина. Рекомендовано у больных раком билиарного тракта в качестве адъювантной терапии использовать прием капецитабина в стандартных дозах в течение 6 ме-

Литература:

1. André T, Reyes-Vidal JM, Fartoux L, et al. Gemcitabine and oxaliplatin in advanced biliary tract carcinoma: A phase II study. Br J Cancer. 2008. 99: 862-867.

2. Sharma A, Dwary AD, Mohanti BK, et al. Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gall bladder cancer: A randomized controlled study. J Clin Oncol. 2010. 28: 4581-4586.

3. Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, et al. Gemcitabine and oxaliplatin chemotherapy or surveillance in resected biliary tract cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): a randomized phase III study. J Clin Oncol. 2019. 37: 658-667.

4. Primrose J, Fox R, Palmer DH, et al. Adjuvant capecitabine for biliary tract cancer: The BILCAP randomized study. Lancet Oncol. Published online March 25,

5. Ebata T, Hirano S, Konishi M, et al. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. Br J Surg. 2018. 105: 192-202.

6. Shroff RT, Kennedy EB, Bachini M, et al. Adjuvant therapy for resected biliary tract cancer: ASCO clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2019. 37: 1015-

РакФонд запускает новый конкурс для поддержки клинических исследований



Фонд поддержки научных исследований в онкологии (РакФонд) открывает прием заявок на участие в конкурсе клинических исследований в области онкологии.

Цель программы – предоставить финансирование и другую поддержку ученым-онкологам, работающим в России, для стимулирования и продвижения клинических исследований мирового уровня.

Принимаются заявки на проведение рандомизированных клинических исследований в онкологии и смежных областях, включая профилактику, диагностику, мониторинг и лечение злокачественных новообразований, реабилитацию и качество жизни онкологических больных.

Призовой фонд включает финансирование от РакФонда в размере до 500 тысяч рублей на выполнение исследовательского проекта, а также доступ к онлайн-сервису для проведения клинических исследований Энроллми.ру и экспертную помощь в доработке статистического дизайна клинического исследования и обработке данных.

Результаты конкурса будут объявлены в сентябре 2019 года.

Сбор заявок открыт до 1 июля 2019 года. Необходима предварительная регистрация заявки на сайте до 20 июня 2019 года.

Подробные условия участия в конкурсе и инструкции по подаче заявок размещены на сайте РакФонда: www.rakfond.org/rfp-2019-01-ru/

Контакты:

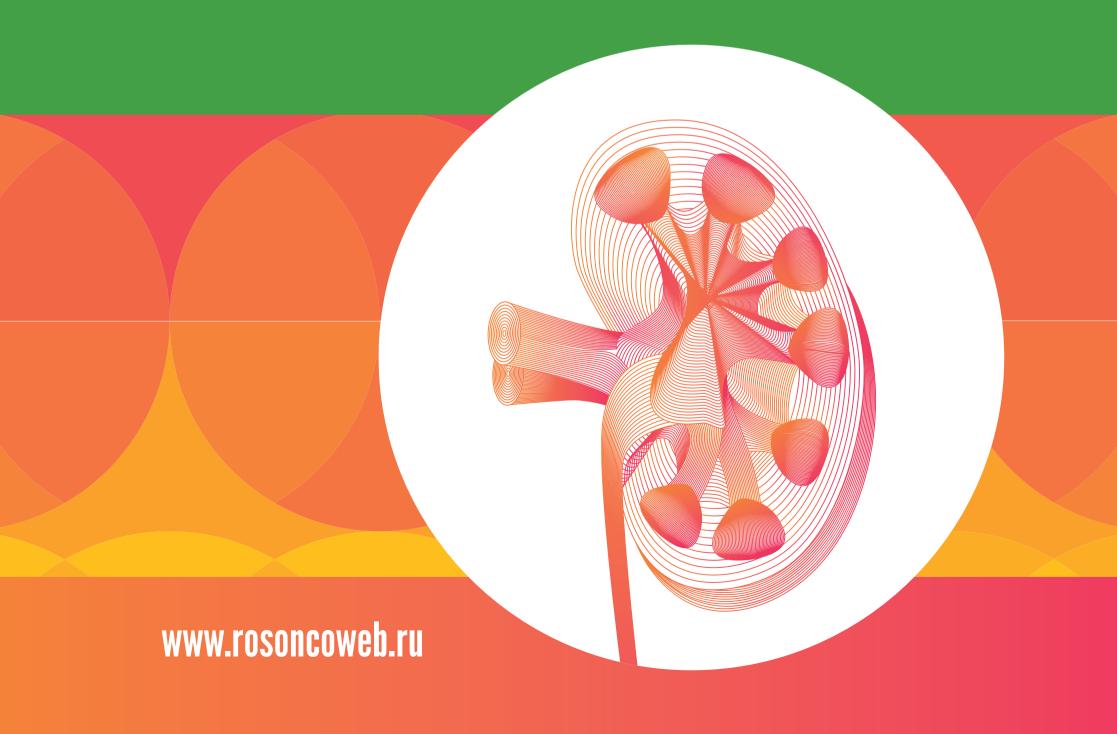
По вопросам участия в конкурсе: grant@rakfond.org

РакФонд: media@rakfond.org



19-20 ИЮЛЯ 2019 САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

РОССИЙСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ



ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

РОЛЬ ВНУТРИБРЮШИННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ: ФИНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ III ФАЗЫ GOG-252



Румянцев Алексей Александрович ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Стандарты современного лечения рака яичников (РЯ) предполагают возможность проведения различных вариантов первой линии терапии: стандартной трехнедельной химиотерапии паклитакселом/карбоплатином, дозоинтенсивной химиотерапии с использованием еженедельных введений паклитаксела и/или карбоплатина, а также внутрибрющинной химиотерапии, при которой часть препаратов противоопухолевых вводится непосредственно в брюшную полость. Такой подход обладает рядом теоретических преимуществ: создание высоких концентраций цитостатиков в брюшной полости может способствовать эрадикации опухолевых клеток и преодолению развития лекарственной резистент-

В исследовании III фазы GOG-172 (n=415) изучалось использование внутрибрюшинной химиотерапии по схеме паклитаксел 135 мг/м2 день 1 в/в капельно + цисплатин 100 мг/м2 день 2 внутрибрюшинно капельно + паклитаксел 60 мг/м2 день 8 внутрибрюшинно капельно, курсы терапии каждые 21 день. Применение этого режима лечения позволило значительно увеличить общую выживаемость (ОВ) пашиенток по сравнению с внутривенной химиотерапией (65,6 мес. по сравнению с 49,7 мес.; p=0,03). Тем не менее, только 42% пациенток завершили весь объем внутрибрюшинной химиотерапии по причине избыточной токсичности лечения. Вследствие этого в последующем доза цисплатина была уменьшена до 75 мг/м2, и именно такой режим вошел в рутинную практику. Какова эффективность модифицированного режима лечения [2]?

19 апреля 2019 года в Journal of Clinical Oncology были опубликованы результаты крупного рандомизированного исследования III фазы GOG-252, посвященного прямому сравнению эффективности различных режимов внутрибрюшинной химиотерапии и дозоинтенсивной химиотерапии в первой линии тера-

пии диссеминированного РЯ. Пациентки включались с общим статусом по шкале ECOG ≤2 баллов, которым была выполнена первичная циторедукция. Первоначальный дизайн исследования предполагал включение больных с II-III стадиями заболевания после оптимальной или полной циторедукции, однако в дальнейшем критерии включения были расширены и был разрешен набор пациенток с IV стадией РЯ, а также пациенток после неоптимальной циторедукции

Всем пациенткам проводилась антиангиогенная терапия бевацизумабом в дозе 15 мг/кг 1 раз в неделю в течение 22 курсов лечения. Рандомизация осуществлялась в соотношении 1:1 в следующие группы:

- карбоплатин AUC6 в/в капельно день 1 + паклитаксел 80 мг/м2 в/в капельно день 1, 8, 15 - курсы каждые 21 день (группа дозоинтенсивной терапии);
- карбоплатин AUC6 внутрибрюшинно капельно лень 1 + паклитаксел 80 мг/м2 в/в капельно день 1, 8, 15 – курсы каждые 21 день;
- паклитаксел 135 мг/м2 в/в капельно день 1 + цисплатин 75 мг/м2 внутрибрюшинно капельно день 2 + паклитаксел 60 мг/м2 внутрибрюшинно капельно день 8 - курсы каждые 21 день.

Всего проводилось до 6 курсов химиотерапии. В случае неудовлетворительной переносимости внутрибрюшинной терапии допускался переход пациенток в группу дозоинтенсивной терапии с внутривенным введением препаратов. Стратификация осуществлялась в соответствии со стадией заболевания и наличием резидуальной опухоли после хирургического лечения. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП), вторичные конечные точки включали общую выживаемость (ОВ), профиль безопасности терапии и качество жизни пациенток.

Всего в данное исследование было включено 1560 пациенток с РЯ II-IV стадий. Сформированные группы были сбалансированы по основным демографическим характеристикам. Медиана возраста больных составила 58 лет, у 83,7% пациенток была III стадия РЯ; у 57,7% пациенток была выполнена полная циторедукция, еще у 35,4% - оптимальная циторе-

Таблица 1. Результаты исследования GOG-252.

	ВБХТ – цисплатин	Дозоинтенсив	ная ХТ	ВБХТ – карбоплатин		
Кол-во пациенток	521	521		518		
ВБП, медиана	26,2 мес.	24,9 мес.		27,4 мес.		
Hazard ratio	0,97 (95% ДИ 0,85-1,13)	0,92 (95% ДИ		0,80-1,07)		
ОВ, медиана	72,9 мес.	75,5 мес.		78,9 мес.		
Hazard ratio	1,05 (95% ДИ 0,88-1,24)		0,95 (95% ДИ 0,80-1,13)			
Анализ ОВ в зависимости от стадии заболевания и размеров резидуальной опухоли						
≥1 см – стадии III-IV	43,6 мес.	55,5 мес.	50,5 мес.			
<1 см — стадии II-III	76,3 мес.	80,0 мес.	84,7 мес.			
0 см — стадии II-III	н/д (≈100 мес.)	98,8 мес.	104,8 мес.			

* ВБХТ – внутрибрюшинная химиотерапия; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; н/д – не достигнута.

дукция. У большинства пациенток (72,2%) гистологическим подтипом опухоли была серозная аденокарцинома высокой степени злокачественности. Медиана наблюдения составила 84,8 мес.

По результатам исследования достоверных различий в эффективности терапии между группами выявлено не было. Ключевые результаты исследования суммированы в таблице

Все исследуемые методы лечения продемонстрировали равнозначную эффективность в первой линии терапии РЯ, значимого улучшения выживаемости больных на фоне проведения внутрибрюшинной химиотерапии выявлено не было.

При этом проведение внутрибрюшинной химиотерапии цисплатином сопровождалось повышением риска тяжелой негематологической токсичности, преимущественно – инфекционных осложнений, тошноты/рвоты, тромбозов и артериальной гипертензии (таблица 2). Частота перехода в группу внутривенной химиотерапии из групп внутрибрюшинной химиотерапии составила 16% в группе карбоплатина, 28% в группе цисплатина. Значительных различий в объеме проведенного лечения между подгруппами выявлено не было.

Некоторые аспекты этого исследования заслуживают отдельного

• В качестве контрольной группы химиотерапия, которая в соответствии с имевшимися на момент начала исследования данными могла иметь преимущество перед стандартным режимом примене-

ния паклитаксела и карбоплатина. Тем не менее, результаты исследований ICON8 и GOG-240, проведенных в европейской популяции пациентов, показали сопоставимую эффективность стандартной и дозоинтенсивной химиотерапии в первой линии лечения РЯ [4, 5]. Таким образом, дозоинтенсивную химиотерапию можно считать адекватным выбором для контрольной группы.

- Все пациентки, принимавшие участие в этом исследовании, получали антиангиогенную терапию бевацизумабом. Данный факт едва ли мог оказать значимое влияние на результаты лечения пациенток в связи с низкой клинической эффективностью бевацизумаба в первоначальной терапии пациенток после полной/оптимальной циторедукции, что демонстрируют результаты исследований ІСОN7 и GOG-0218 [6, 7].
- Доза цисплатина, применявшаяся в группе внутрибрюшинной химиотерапии, была ниже, чем в ранее проведенном исследовании GOG-172 (100 Mr/M2 vs 75 Mr/M2) [3]. Несмотря на улучшение переносимости внутрибрющинной химиотерапии, это могло оказать существенное негативное влияние на эффективность лечения и нивелировать потенциальные преимущества метода.

С учетом данных ранее проведеншинная химиотерапия остается перспективным направлением развития лечения рака яичников, однако вследствие отсутствия улучшения ВБП и ОВ пациенток результаты исследования GOG-252 поднимают вопрос о необходимости пересмотра подходов к стандартам ее проведения.

Литература:

- 1. Fujiwara K, Armstrong D, Morgan M, et al. Principles and practice of intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer. 2007, 17, 1-20. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.00809.x.
- 2. Walker JL, Brady MF, Wenzel L, et al. Randomized Trial of Intravenous VersusIntraperitoneal Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Ovarian Carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. Journal of Clinical Oncology, published online before print on April 19, 2019. DOI: 10.1200/ JCO.18.01568.
- 3. Armstrong D, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer.N Engl J Med. 2006 Jan 5; 354(1): 34-43. DOI: 10.1056/NEJMoa052985.
- 4. Clamp A, McNeish I, Dean A, et al. ICON8: A GCIG Phase III Randomised Trial Evaluating Weekly Dose-Dense Chemotherapy Integration In Firstline Epithelial Ovarian/Fallopian Tube/Primary Peritoneal Carcinoma (Eoc) Treatment: Results Of Primary Progression Free Survival (Pfs) Analysis. Annals of Oncology. 2017. 28 (suppl_5): v605-v649. 10.1093/ annonc/mdx440 (ESMO 2017 Annual
- 5. Chan JK, Brady MF, Penson RT, et al. Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2016; 374: 738-748.
- 6. Oza AM, Cook AD, Embleton A, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. 2015 Aug; 16(8): 928-36.
- 7. Burger RA, Enserro D, Tewari KS, et al. Final overall survival (OS) analysis of an international randomized trial evaluating bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced ovarian cancer: A NRG oncology/Gynecologic Oncology Group (GOG) study. J Clin Oncol. 2018. 36 (suppl; abstr 5517). Presented at ASCO Annual Meeting

Таблица 2. Частота развития тяжелых (степени 3-4) нежелательных явлений.

	ВБХТ – цисплатин	Дозоинтенсивная ХТ	ВБХТ - карбоплатин
Анемия	17,9%	26,7%	26,3%
Нейтропения	64,3%	72%	68%
Тромбоцитопения	6,1%	17,6%	15,1%
Тошнота/рвота	11%	5,1%	4,7%
Инфекции	17,8%	11,6%	17,3%
Тромбозы	9,0%	6,3%	8,4%
Гипертензия	20,5%	12,0%	14,3%
Нейропатия (G≥2)	26,8%	29,8%	27,1%

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ТАЗОВАЯ И ПАРААОРТАЛЬНАЯ ЛИМФОДИССЕКЦИЯ НЕ УВЕЛИЧИВАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ LION

Системная тазовая и парааортальная лимфодиссекция у больных распространенным раком яичников, которым выполняли хирургическое лечение в объеме интраабдоминальной макроскопически полной циторедукции и у которых не было визуально верифицированных метастазов в лимфоузлы как до, так и в течение операции, не увеличивает общую выживаемость (OB) и выживаемость без прогрессирования (ВБП). Кроме того, эта процедура связана с более высокой частотой послеоперационных осложнений. Таковы результаты исследования 3 фазы

Одним из условий участия в LION для клинических центров было подтверждение качества их хирургических операций. Всего в этом исследовании приняли участие 59 центров, в основном из Австрии, Германии и Италии. В исследование были включены 647 больных с первично диагностированным раком яичников IIB-IV ct. (International Federation of Gynecology and Obstetrics). Все они были прооперированы в объеме макроскопически полной циторедукции. Кроме того, у всех пациентов на этапе до хирургического лечения не определялись метастазы в лимфоузлы, что также было подтверждено на основе визуального исследования забрюшинного пространства в ходе операции.

Больные были рандомизированы в две группы. Рандомизацию проводили в соответствии с центром исследования, возрастом больной и ее общим соматическим статусом. В первой группе пациенткам выполняли профилактическую лимфодиссекцию (323 пациентки), во второй - нет (324 пациентки). Первичной конечной точкой исследования была ОВ.

Среднее количество лимфоузлов, удаленных профилактически, составило 57 (35 тазовых и 22 парааортальных). Медиана ОВ составила 65,5 мес. в группе лимфодиссекции и 69,2 мес. в группе без лимфодиссекции (отношение рисков 1,06; Р=0,65). Медиана ВБП составила 25,5 мес. в обеих группах (ОР 1,11; Р=0,29). Серьезные послеоперационные осложнения чаще регистрировали в группе лимфодиссекции. Частота повторных лапаротомий составила 12,4% против 6,5% в группе без лимфодиссекции (Р=0,01), смертность в течение 60 дней после хирургического лечения составила 3,1% против 0,9% (Р=0,049).

Эксперты Eric L. Eisenhauer из Massachusetts General Hospital и Dennis S. Chi из Memorial Sloan Kettering Cancer Center в своей колонке, посвященной оригинальной статье, отмечают, что уже несколько десятков лет не прекращаются дебаты на тему необходимости профилактической

лимфодиссекции у данной категории больных. До сих пор благодаря данным ретроспективных, популяционных и подгрупповых анализов некоторых проспективных исследований было принято считать, что системная лимфодиссекция позитивно сказывается на выживаемости. Только одно рандомизированное исследование показало обратное, но его результаты были ограничены дизайном и критериями включения.

«Harter и его коллеги в исследовании LION (Lymphadenectomy in Ovarian Neoplasms) показали, как тщательно спланированный дизайн исследования может помочь преодолеть многие практически неустранимые препятствия, - пишут эксперты. – Дизайн нового исследования исправил недостатки всех предыдущих исследований». В частности, они имеют в виду то, что клинические центры обязаны были подтвердить качество своих хирургических операций для того, чтобы принять участие в исследовании. Кроме этого, для того, чтобы сосредоточиться на изучении влияния только лимфодиссекции, в исследовании включали только тех больных, которым была проведена успешная резекция всех видимых проявлений болезни. Женщин с визуально измененными лимфоузлами в исследование не включали. Лимфоузлы исследопри вхождении в забрюшинное пространство от паховых связок и до почечных вен. Рандомизацию проводили только после того, как была завершена визуально полная циторедукция. Все это, по мнению экспертов, чрезвычайно важно, потому что проблемы предыдущих исследований заключались именно в невозможности отличить, оказала ли лимфодиссекция независимое влияние на выживаемость или же все дело было в качестве первичной циторедукции.

Ключевые моменты: • Медиана ОВ составила 65,5 мес. в группе лимфодиссекции и 69,2

- мес. в группе без лимфодиссекции (ОР 1,06; Р=0,65).
- Медиана ВБП составила 25,5 мес. в обеих группах (ОР 1,11;
- Частота повторных лапаротомий составила 12,4% в группе лимфодиссекции и 6,5% в группе без лимфодиссекции (Р=0,01), смертность в течение 60 дней после хирургического лечения составила 3,1% против 0,9%

Источники:

- 1. Philipp Harter, Jalid Sehouli, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. N Engl J Med 2019; 380: 822-832.
- 2. Eric L. Eisenhauer, Dennis S. Chi. Ovarian Cancer Surgery - Heed This LION's Roar. N Engl J Med 2019; 380:

СНИЖЕНИЕ СЛУЧАЕВ ВПЧ 16/18-ИНДУЦИРОВАННОГО ПРЕДРАКА **ШЕЙКИ МАТКИ СО ВРЕМЕН ВАКЦИНАЦИИ**

С того момента, как стала доступна вакцина против вируса папилломы человека (ВПЧ), количество ВПЧ 16/18-положительных цервикальных интраэпителиальных неоплазий (ЦИН) 2-3 степени или аденокарцином in situ (ЦИН 2+) в США снизилось на 22% в период с 2008 по 2014 год. Результаты исследования McClung и соавт. были недавно опубликованы в Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.

Авторы исследования проанализировали данные более 10 тысяч доступных биопсий, взятых у женщин в возрасте 18-39 лет в период с 2008 по 2014 годы в рамках исследования Centers for Disease Control and Prevention's HPV Vaccine Impact Monitoring Project (HPV-IMPACT). У всех этих женщин была диагностирована ЦИН 2 или 3 степени или ЦИН 2+. Исследователи протестировали доступные образцы на наличие 37 типов ВПЧ и проанализировали динамику случаев ЦИН 2+ в зависимости от типа ВПЧ с течением времени. Были проанализированы тенденции ВПЧ16/18-индуцированных ЦИН 2+ в зависимости от прививочного статуса, возраста, гистологической стадии и расы/национальной идентичности с использованием тестов Cochrane-Armitage. По данным анализа 10 206 образцов авторы исследования пришли к выводу, что доля установленных ВПЧ16/18-положительных ЦИН 2+ снизилась с 52,7% (1235 случаев) в 2008 году до 44,1% (819 случаев) в 2014 году (Р<0,001). Также было зарегистрировано снижение количества ВПЧ16/18-положительных ЦИН 2+ в следующих подгруппах: вакцинированных женщин (55,2% - 33,3%, Р<0,001) и невакцинированных женщин (51,0% – 47,3%, Р=0,03);

женщин в возрасте 18-20 (48,7% - 18,8%, P=0,02), 21-24 (53,8% - 44,0%, P<0,001), 25-29 (56,9% – 42,4%, P<0,001) и 30-34 (49,8% – 45,8%, P=0,04)

ЦИН 2 (40.8% - 29.9%, P<0.001) и ЦИН 2/3 (61.8% - 46.2%, P<0.001); женщин европейского (не испанского) происхождения (59,5% – 47,9%, Р<0,001) и чернокожих женщин не испанского происхождения (40,7% - 26,5%, P<0,001).

«С 2008 по 2014 год доля ВПЧ16/18-положительных ЦИН 2+ снизилась, - пишут авторы исследования, - наибольшее снижение зарегистрировано у вакцинированных женщин; снижение в популяции невакцинированных женщин обусловлено, вероятно, коллективным иммунитетом».

«У нас есть достоверное свидетельство того, что снижение распространенности ВПЧ эффективно в отношении профилактики рака шейки матки у молодых женщин в США, – говорит Nancy McClung из Центра по контролю за заболеваниями США (CDC), ведущий автор исследования. - В грядущие годы результаты будут даже более впечатляющими по мере того, как большее количество женщин прививаются в раннем подростковом возрасте, до экспозиции ВПЧ».

По данным ВОЗ приблизительно 70% случаев рака шейки матки вызваны ВПЧ 16 и 18 типов. В 2006 году вакцина против ВПЧ была впервые представлена в США. Снижение пропорции ВПЧ16/18положительных ЦИН 2+ обеспечивает дополнительные свидетельства эффективности этой вакцины в США.

- 1. Nancy M. McClung, Julia W. Gargano, Nancy M. Bennett, et al. Trends in Human Papillomavirus Vaccine Types 16 and 18 in Cervical Precancers, 2008-2014. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. February 21, 2019. 2. Jo Cavallo. Decline in Rates for HPV16/18-Positive Cervical Precancers Since Introduction of the HPV Vaccine. The ASCO Post. Posted: February

вали не пальпацией, а напрямую SGO 2019: PARP-ИНГИБИТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ЯИЧНИКОВ. РЕЗУЛЬТАТЫ ПОДГРУППОВЫХ АНАЛИЗОВ ИССЛЕДОВАНИЙ ARIEL3 И NOVA

Данные подгруппового анализа исследования 3 фазы ARIEL3, представленные на Society of Gynecologic Oncology's (SGO) 50th Annual Meeting on Women's Cancer, свидетельствуют, что больные рецидивирующим раком яичников выигрывают от поддерживающей терапии рукапарибом независимо от возраста и BRCA-статуса. Данные дополнительного анализа результатов исследования 3 фазы NOVA также показали, что другой РАRР-ингибитор – нирапариб – в поддерживающей терапии по поводу платиночувствительного рецидива рака яичников не только увеличивает время до прогрессирования заболевания, но и повышает качество жизни больных.

Год назад FDA одобрило рукапариб в качестве поддерживающей терапии для лечения больных рецидивирующим раком яичников, маточных труб или первичным перитонеальным раком, у которых был зарегистрирован полный или частичный ответ на платиносодержащую химиотерапию. Это решение было основано на результатах исследования 3 фазы ARIEL3. В этом исследовании медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в общей популяции

(intention-to-treat) составила 10,8 мес. в группе рукапариба и 5,4 мес. в группе плацебо (отношение рисков 0,36; p<0,0001). Медиана ВБП у больных с герминальной мутацией BRCA составила 16,6 мес. в группе рукапариба против 5,4 мес. в группе плацебо (отношение рисков 0,23; p<0,0001). У больных с дефицитом гомологичной рекомбинации медиана ВБП составила 13,6 мес. против 5,4 мес. (ОР 0,32;

На конгрессе SGO 2019 были представлены результаты сразу двух подгрупповых анализов исследования ARIEL3. В первой работе авторы проанализировали ВБП в зависимости от возраста больных. Так, получилось, что медиана ВБП у больных в возрасте младше 65 лет составила 11,1 мес. в группе рукапариба (n=237) и 5,4 мес. в группе плацебо (n=117) (OP 0,33). Для больных в возрасте 65-74 лет медиана ВБП составила 8,3 мес. в группе рукапариба (n=113) и 5,3 мес. в группе плацебо (n=64) (OP 0,43). Для больных старше 75 лет медиана ВБП составила 9,2 мес. (n=25) и 5,5 мес. (n=8) соответственно (ОР 0,47).

«Мы продолжаем изучать и расширять возможности применения PARP-ингибиторов в качестве поддерживающей терапии при рецидивирующем раке яичников, - говорит Jonathan Ledermann, профессор клинической онкологии в UCL Cancer Institute и UCL Hospitals (Англия). - Практикующим врачам будет полезно знать, какое влияние может оказывать возраст на лечебную тактику. В своей работе на основе данных ARIEL3 мы показали, что поддерживающая терапия рукапарибом увеличивает медиану ВБП, снижает риск прогрессирования и имеет приемлемый профиль безопасности независимо от возраста больных. Таким образом, мы предполагаем, что возраст больных не должен ограничивать врачей в назначении рукапариба в качестве поддерживающей терапии».

В другом подгрупповом анализе ARIEL3 исследователи оценили ВБП у больных, у которых есть герминальная мутация BRCA с дефицитом гомологичной репарации, и у тех, у кого ее нет. Независимо от статуса мутации BRCA медиана ВБП в группе рукапариба была значительно большей, чем в группе плацебо. У больных с

Продолжение на стр. 7

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

СКРИНИНГ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН С СЕМЕЙНЫМ АНАМНЕЗОМ РМЖ ПОЗВОЛЯЕТ ВЫЯВЛЯТЬ РАК **НА БОЛЕЕ РАННЕЙ СТАДИИ. ИССЛЕДОВАНИЕ FH02**

Ежегодный маммографический скрининг у женщин в возрасте 35-39 лет, у которых в семейном анамнезе есть случаи рака молочной железы (РМЖ), высокоэффективен в выявлении РМЖ на более ранних стадиях.

В проспективном исследовании FH02 приняли участие 2899 женщин в возрасте 35-39 лет, у которых был умеренный или высокий риск развития РМЖ по данным семейного анамнеза. Им было выполнено 12 086 скрининговых маммографий, и они наблюдались в течение 13 365,8 лет. Всего за весь период наблюдения было выявлено 55 случаев рака у 54 женщин (один – билатеральный), 50 случаев (49 женщин) - во время скрининга, из них 35 инвазивных. Около 80% (28/35) инвазивных раков были размером менее 2 см, в 80% – без вовлечения регионарных лимфоузлов. Авторы сравнили свои результаты с данными исследования POSH, в котором принимали участие больные в возрасте 35-39 лет с уже состоявшимся раком и с семейным анамнезом РМЖ, которым не проводили скрининг. В исследовании FH02 80% опухолей (28/35) были меньше 2 см, в исследовании POSH таких было 45% (131/293) (р<0,0001). Кроме этого, в исследовании FH02 метастазы в

регионарные лимфоузлы встречались в 20% случаев (7/35), в POSH – в 54% (158/290, 3 неизвестно) (р=0,0002).

Авторы пришли к выводу, что маммографический скрининг у женщин в возрасте 35-39 лет позволяет выявить РМЖ на ранних стадиях, что с большой вероятностью приведет к снижению смертности. Кроме того, авторы полагают, что то же самое будет справедливо и для женщин в возрасте 40-49 лет.

«Это первые данные, которые коснулись вопросов скрининга у молодых женщин в возрасте 35-39 лет, у которых есть семейный анамнез РМЖ, и нужно сказать, что мы получили многообещающие результаты, – говорит E.G. Evans, главный автор исследования и профессор Medical Genetics and Cancer Epidemiology, The University of Manchester (Великобритания). – Учитывая такую молодую возрастную группу, гипердиагностика не будет большой проблемой. Кроме того, нужно только взглянуть на долгосрочные результаты выживаемости у этой группы больных, чтобы понять, насколько важна для них ранняя диагностика». Далее доктор Evans планирует по возможности оценить, могло ли ежегодное облучение (маммография)

оказать влияние на развитие раннего первичного рака. Также запланирован анализ, который поможет оценить эффективность скрининга с точки зрения финансово-экономических

Ключевые моменты:

- Всего было выявлено 50 случаев РМЖ у 49 женщин, 35 - инвазивный рак.
- Из 35 случаев инвазивного РМЖ 80% – опухоли менее 2 см, 80% – без вовлечения лимфоузлов.
- По сравнению с аналогичной когортой больных 35-39 лет, которые не проходили скрининг, ежегодная маммография почти вдвое чаще позволяет выявить опухоли размером не более 2 см.

Источники:

1. Evans DG, Brentnall A, Byers H, Harkness E, Stavrinos P, Howell A, et al. The impact of a panel of 18 SNPs on breast cancer risk in women attending a UK familial screening clinic: a case-control study. J Med Genet. 2017; 54: 111-113.

2. The ASCO Post. Benefit of Annual Screening in Women Aged 35-39 With a Family History of Breast Cancer. Published: February 21, 2019.

Начало на стр. 6

герминальными мутациями гена BRCA снижение риска рецидива было более значительным в количественном отношении (ОР 0,25), чем у больных без герминальных мутаций BRCA (OP 0,41), однако эти данные не достигли статистической значимости.

«Очевидно, что больные с мутацией гена BRCA больше всех выигрывают от поддержки рукапарибом, - комментирует Robert L. Coleman, профессор MD Anderson Cancer Center (США). - Наши данные демонстрируют, что подходящие больные вне зависимости от статуса BRCA получают значительный и клинически обоснованный выигрыш от поддерживающего лечения. Это поддерживает тезисы о важности поддерживающей терапии у больных рецидивирующим раком яичников по сравнению с предшествующим стандартом лечения - наблюдением после химиотерапии».

Кроме этих данных, на конференции были представлены и дополнительные результаты исследования 3 фазы NOVA, в котором изучали PARP-ингибитор нирапариб у больных с платиночувствительными рецидивами рака яичников. Согласно результатам оригинального исследования, медиана ВБП у больных с герминальными мутациями BRCA составила 21 мес. в группе нирапариба и 5,5 мес. в группе плацебо. У больных

без мутаций BRCA медиана ВБП составило 9,3 мес. и 3,9 мес. соответственно.

В новом анализе, который получил название TWiST (Time Without Symptoms or Toxicity), авторы оценивали эффективность нирапариба в отношении качества жизни больных. Они выяснили, что больные, которые получали нирапариб в качестве поддерживающей терапии, жили дольше без симптомов болезни и признаков токсичности, чем больные, которые получали плацебо. Средний выигрыш во времени без симптомов токсичности составил 2,95 года в группе больных с герминальными мутациями BRCA и 1,34 года у больных без мутаций.

Исследователи подчеркивают, что больные, которые получают поддерживающую терапию РАПРингибиторами, не только живут дольше без признаков заболевания, но также долго не испытывают симптомов тошноты, рвоты или слабости.

Источники:

- 1. Abstracts Presented for the 50th Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncology March 16-19, 2019. SGO official website.
- 2. The ASCO Post. SGO 2019: Post Hoc Exploratory Analyses From the ARIEL3 Trial in Recurrent Ovarian Cancer. Posted: March 19, 2019.
- 3. Pam Harrison. TWiST Strengthens PARP Inhibitor Role in Ovarian Cancer. Medscape Medical News. March 18, 2019.

АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ДЕНОСУМАБОМ УВЕЛИЧИВАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ У БОЛЬНЫХ ГОРМОНОЗАВИСИМЫМ РМЖ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ABCSG-18

Деносумаб увеличивает выживаемость без прогрессирования (ВБП) при добавлении к ингибиторам ароматазы в адъювантной терапии у больных ранним гормонозависимым раком молочной железы (РМЖ). Таковы результаты исследования ABCSG-18, опубликованные в The Lancet Oncology.

В этом двойном слепом исследовании 3 фазы приняли участие 3 425 больных из 58 центров Австрии и Швеции. Они завершили первичное адъювантное лечение и получали ингибиторы ароматазы. Эти больные были рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы. Первая группа получала деносумаб 60 мг подкожно (n=1711), вторая – плацебо (n=1709) каждые 6 месяцев на протяжении всего объема адъювантной терапии ингибиторами ароматазы. Исследователи оценивали ВБП в изначальной (intention-to-treat) популяции больных.

Медиана наблюдения составила 73

мес. Прогрессирование болезни было зарегистрировано у 14,0% больных в группе деносумаба и у 16,8% больных в группе плацебо (отношение рисков 0,82; Р=0,0260). Медиана ВБП через 5 лет составила 89,2% и 87,3% соответственно, через 8 лет – 80,6% и 77,5% соответственно.

Инвазивные локорегионарные рецидивы были зарегистрированы в 1,3% случаев в обеих группах, равно как и протоковая карцинома in situ - 0,5% (обе группы) и гистологически верифицированные отдаленные метастазы РМЖ – 1,1% (обе группы). Инвазивный контралатеральный РМЖ был зарегистрирован в 1,1% и 1,3% случаев в группах деносумаба и плацебо соответственно, неверифицированные гистологически отдаленные метастазы или первичный второй рак - в 3,3% и 4,0% случаев соответственно, гистологически верифицированный второй первичный инвазивный РМЖ - в 4,7% и 5,9% случаев соответственно, смерть

в качестве первого события - в 2,3% и 2,8% случаев соответственно.

В общей сложности было зарегистрировано 1367 нежелательных явлений (521 - серьезные) в группе деносумаба и 1339 (515 - серьезные) в группе плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями в группе деносумаба были остеоартрит (3,6% против 3,4% в группе плацебо), повреждения мениска (1,3% против 1,4%), катаракта (0,9% против 1,7%). Наиболее частыми нежелательными явлениями 3-4 ст. в группе деносумаба были остеоартрит (2,6% против 2,3%), артериальная гипертензия (1,2% против 0,7%). За время исследования была зарегистрирована одна смерть, которую посчитали связанной с применением деносумаба. Подтвержденных случаев остеонекроза челюсти или атипичных переломов шейки бедра не было отмечено.

«Эти результаты изменят клиническую практику, - пишет Магс Lippman из Georgetown University

(Вашингтон, США) в комментарии к оригинальной статье. - Они так же строго поддерживают идею включения остеомодифицирующих агентов к стандартной адъювантной терапии гормонзависимого РМЖ в постме-

Однако, отмечает эксперт, некоторые вопросы по-прежнему остаются без ответа. Каким образом остеомодифицирующие агенты влияют на выживаемость больных РМЖ и предотвращают появления метастазов в других органах, помимо костей? Возможно, дело в том, как в некоторых исследованиях было показано, что почти у трети больных ранним РМЖ в костном мозге уже есть злокачественные клетки, которые персистируют там более года. Кроме того, до сих пор не ясно, какую роль играет отсрочка начала профилактической остеомодифицирующией терапии и почему преимущество в выживаемости ограничивается только гормонзависимым вариантом РМЖ.

Ключевые моменты:

- Медиана ВБП через 5 лет в группе деносумаба - 89,2%, в группе плацебо - 87,3%.
- Медиана ВБП через 8 лет в группе деносумаба - 80,6%, в группе пла-
- За время наблюдения не было зарегистрировано случаев остеонекроза челюсти или атипичных переломов шейки бедра.

1. Prof Michael Gnant, Georg Pfeiler, et al. Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer (ABCSG-18): diseasefree survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology, ISSN: 1474-5488, Vol.20, Issue 3, P.339-351.

2. Marc Lippman. Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer. The Lancet Oncology, ISSN: 1474-5488, Vol.20, Issue 3, P.312-313.

ДОЗОИНТЕНСИВНЫЕ РЕЖИМЫ НА ОСНОВЕ АНТРАЦИКЛИНОВ И ТАКСАНОВ СНИЖАЮТ РИСК РЕЦИДИВА И СМЕРТИ ПРИ РМЖ. РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТААНАЛИЗА ЕВСТСС

Результаты метаанализа Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), опубликованного в The Lancet, показали, что дозоинтенсивные режимы адъювантной химиотерапии на основе антрациклинов и таксанов у больных ранним раком молочной железы (РМЖ) снижают риск рецидива и смерти от РМЖ.

В метаанализ включили данные 37

298 женщин из 26 исследований, в которых изучали двухнедельные и трехнедельные режимы химиотерапии, а также последовательные полнодозовые и параллельные низкодозовые режимы на основе антрациклинов и таксанов. Анализ был стратифицирован в соответствии с возрастом больных, вовлечением лимфоузлов и видом исследования. Большая часть

больных была младше 70 лет, у большей части были метастазы в регионарные лимфоузлы. Колониестимулирующие факторы чаще применяли в дозоинтенсивных группах. Первичными конечными точками считали рецидивы и смертность от РМЖ.

Учитывая данные всех 26 исследований, рецидивы РМЖ реже встречались в группах дозоинтенсивной

терапии, чем стандартной: 10-летний риск рецидива составил 28,0% и 31,4% соответственно (отношение рисков 0,86; p<0,0001). Десятилетняя смертность от РМЖ была ниже в группах дозоинтенсивной терапии – 18,9% против 21,3% (ОР 0,87; р<0,0001), как и смертность от всех причин - 22,1% против 24,8% соответственно (ОР 0,81; p<0,0001). Сни-

жение риска рецидива было сходным в семи исследованиях (n=10004), в которых сравнивали двух- и трехнедельные режимы химиотерапии, - 10-летний риск составил 24,0% против 28,3% (ОР 0,83; p<0,0001); в шести исследованиях (n=11028), в которых изучали последовательные

Продолжение на стр. 8

Начало на стр. 7

и параллельные режимы на основе антрациклинов и таксанов, - 28,1% против 31,3% (ОР 0,87; р=0,0006); в шести исследованиях (n=6532), в которых изучали более короткие интервалы и последовательное применение, - 30,4% против 35,0% (ОР 0,82; p<0,0001). Сокращение риска рецидива РМЖ в группах дозоинтенсивной терапии было одинаково высоким и клинически значимым (р<0,0001) для гормон-зависимых и гормон-независимых вариантов РМЖ и не отличалось значительно по другим характеристикам больных или самого РМЖ.

«Недавние результаты исследования TAILORx продемонстрировали, что мы можем отменить цитотоксическую химиотерапию в тех случаях, когда она вряд ли принесет значительную пользу, - пишет Sara

A. Hurvitz в комментарии к оригинальной статье. - Так наступила эра деэскалации терапии в соответствии с учетом индивидуального риска больных. Но тогда как можно объяснить данные, полученные в метаанализе EBCTCG?»

Есть два возможных объяснения, пишет эксперт. Гипотеза Goldie-Coldman предполагает, что селекция резистентных к химиотерапии опухолевых клонов может быть предотвращена с помощью дозоинтенсивных режимов. Гипотеза Norton-Simon на основе кинетики гомперциана предполагает, что более маленькие опухоли растут быстрее, чем опухоли большего размера. По мере того, как химиотерапия убивает опухоль, она растет быстрее между циклами. Поэтому более короткие интервалы между циклами могут быть более эффекДо сих пор, отмечает эксперт, не было определенного единого мнения в отношении целесообразности дозоинтенсивных режимов. Некоторые исследования показывали, что они более эффективные, другие – наоборот (что, кстати, могло быть следствием недостаточной мощности исследований). Отдельно Sara А. Hurvitz отмечает, что в представленном метаанализе большая часть больных изначально имели высокий риск рецидива – почти у 75% больных были метастазы в регионарные лимфоузлы. Возможно, это и есть потенциальное объяснение полученных результатов.

К ограничениям данного метаанализа доктор Hurvitz относит то, что у половины больных (набранных в период 1985-2001 гг.) не был известен HER2-статус опухоли. Но даже среди больных с HER2-положительным РМЖ (16%,

n=2994) вряд ли было много тех, кто получал трастузумаб, ведь до 2006 года он не был одобрен в качестве адъювантной терапии. Очевидно, что большая часть больных с HER2положительным РМЖ не получали таргетную терапию. Несмотря на то, что они также выиграли от дозоинтенсивной терапии, в эру, когда появились и другие анти-HER2агенты (пертузумаб, нератиниб, трастузумаб-эмтазин), ее целесообразность под большим вопросом. Кроме того, для других вариантов РМЖ существуют новые препараты, такие как ингибиторы CDK4/6 и PARP, которые демонстрируют значительное преимущество в профилактике рецидивов РМЖ.

Помимо этого, доктор Hurvitz считает, что преждевременно делать выводы о пользе дозоинтенсивных режимов у больных старше 70 лет и при отсутствии метастазов в регионарные лимфоузлы, поскольку в метаанализе таких больных было немного. Наконец, дозоинтенсивные режимы применения не изучали в схемах без антрациклинов и таксанов, которые часто применяют у больных гормонзависимым РМЖ при отсутствии метастазов в регионарные лимфоузлы.

Источники:

1. Early Breast Cancer Trialists' Group Collaborative (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. Lancet. 2019 Apr 6; 393(10179): 1440-1452.

2. Sara A. Hurvitz. Dose intensification of chemotherapy for early breast cancer in the age of de-escalation. The Lancet. Online First. February 07, 2019.

СКРИНИНГ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН С СЕМЕЙНЫМ АНАМНЕЗОМ РМЖ ПОЗВОЛЯЕТ ВЫЯВЛЯТЬ РАК НА БОЛЕЕ РАННЕЙ СТАДИИ. ИССЛЕДОВАНИЕ FH02

Ежегодный маммографический скрининг у женщин в возрасте 35-39 лет, у которых в семейном анамнезе есть случаи рака молочной железы (РМЖ), высокоэффективен в выявлении РМЖ на более ранних стадиях.

В проспективном исследовании FH02 приняли участие 2899 женщин в возрасте 35-39 лет, у которых был умеренный или высокий риск развития РМЖ по данным семейного анамнеза. Им было выполнено 12 086 скрининговых маммографий, и они наблюдались в течение 13 365,8 лет. Всего за весь период наблюдения было выявлено 55 случаев рака у 54 женщин (один – билатеральный), 50 случаев (49 женщин) - во время скрининга, из них 35 инвазивных. Око-

ло 80% (28/35) инвазивных раков были размером менее 2 см, в 80% без вовлечения регионарных лимфоузлов. Авторы сравнили свои результаты с данными исследования POSH, в котором принимали участие больные в возрасте 35-39 лет с уже состоявшимся раком и с семейным анамнезом РМЖ, которым не проводили скрининг. В исследовании FH02 80% опухолей (28/35) были меньше 2 см, в исследовании POSH таких было 45% (131/293) (р<0,0001). Кроме этого, в исследовании FH02 метастазы в регионарные лимфоузлы встречались в 20% случаев (7/35), в POSH в 54% (158/290, 3 неизвестно)

Авторы пришли к выводу, что маммографический скрининг у

женщин в возрасте 35-39 лет позволяет выявить РМЖ на ранних стадиях, что с большой вероятностью приведет к снижению смертности. Кроме того, авторы полагают, что то же самое будет справедливо и для женщин в возрасте 40-49 лет.

«Это первые данные, которые коснулись вопросов скрининга у молодых женщин в возрасте 35-39 лет, у которых есть семейный анамнез РМЖ, и нужно сказать, что мы получили многообещающие результаты, - говорит Е.G. Evans, главный автор исследования и профессор Medical Genetics and Cancer Epidemiology, The University of Manchester (Великобритания). - Учитывая такую молодую возрастную группу, гипердиагности-

ка не будет большой проблемой. Кроме того, нужно только взглянуть на долгосрочные результаты выживаемости у этой группы больных, чтобы понять, насколько важна для них ранняя диагностика». Далее доктор Evans планирует по возможности оценить, могло ли ежегодное облучение (маммография) оказать влияние на развитие раннего первичного рака. Также запланирован анализ, который поможет оценить эффективность скрининга с точки зрения финансово-экономических затрат.

Ключевые моменты:

- Всего было выявлено 50 случаев РМЖ у 49 женщин, 35 - инвазивный рак.
- Из 35 случаев инвазивного РМЖ

- 80% опухоли менее 2 см, 80% без вовлечения лимфоузлов.
- По сравнению с аналогичной когортой больных 35-39 лет, которые не проходили скрининг, ежегодная маммография почти вдвое чаще позволяет выявить опухоли размером не более 2 см.

1. Evans DG, Brentnall A, Byers H, Harkness E, Stavrinos P, Howell A, et al. The impact of a panel of 18 SNPs on breast cancer risk in women attending a UK familial screening clinic: a casecontrol study. J Med Genet. 2017; 54:

2. The ASCO Post. Benefit of Annual Screening in Women Aged 35-39 With a Family History of Breast Cancer. Published: February 21, 2019.

ОДОБРЕНО FDA

FDA ОДОБРИЛО ПРИМЕНЕНИЕ ПАЛБОЦИКЛИБА У МУЖЧИН С РМЖ

Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило применение палбоциклиба в сочетании с гормонотерапией у мужчин, больных метастатическим гормонозависимым HER2негативным раком молочной железы

«Мы расширяем показания для палбоциклиба на основании постмаркетинговых отчетов и электронных медицинских карт, которые свидетельствуют, что профиль безопасности палбоциклиба у мужчин соответствует таковому у женщин, получавших палбоциклиб, - говорит Richard Pazdur, директор FDA's

Oncology Center of Excellence и Office of Hematology and Oncology Products в FDA's Center for Drug Evaluation and Research. - Некоторые препараты для лечения РМЖ не различают в зависимости от пола больного, но есть опасения, что в других случаях могут возникнуть различия в эффективности и безопасности препаратов у мужчин и женщин, а потому нужно собрать дополнительные данные, чтобы препарат можно было применять у мужчин».

РМЖ у мужчин составляет менее 1% всех случаев РМЖ. Как правило, такие опухоли гормонозависимы. РМЖ у мужчин чаще диагностируют в более позднем возрасте и на бо-

лее поздних стадиях. В соответствии с существующими клиническими рекомендациями тактика лечения РМЖ у мужчин и женщин не раз-

Палбоциклиб был впервые одобрен FDA в 2015 году. Его применяют в комбинации с ингибиторами ароматазы в адъювантной терапии у женщин в постменопаузе или с фулвестрантом у больных по поводу первой линии гормональной терапии. Компания-производитель предоставила результаты анализа реальных данных из электронных медицинских карт, чтобы охарактеризовать применение комбинации палбоциклиба и гормональной тера-

пии у мужчин с РМЖ на основании наблюдаемых ответов со стороны этих редких опухолей.

Наиболее частыми нежелательными явлениями при применении палбоциклиба являются инфекции, лейкопении, слабость, тошнота, стоматиты, анемия, потеря волос, диарея и тромбоцитопения. Палбоциклиб применяют под контролем клинического анализа крови для мониторинга в отношении нейтропении.

Источник: FDA website. FDA expands approved use of metastatic breast cancer treatment to include male patients. April

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ **FDA РАСШИРЯЕТ КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ В**

FDA опубликовало четыре пробных и один окончательный вариант рекомендаций по критериям включения определенных категорий больных в клинические исследования. В частности, речь идет о педиатрических больных и больных с тяжелой сопутствующей патологией.

Помимо FDA над проектом работали эксперты ASCO и Friends of Cancer Research. В этих рекомендациях содержится информация о том, как спонсоры могут эффективно и безопасно расширять критерии включе-

ния определенных популяций больных. Принятые поправки касаются в основном педиатрических больных, больных с инфекцией ВИЧ, гепатита В и С, метастазами в головной мозг, определенными сопутствующими заболеваниями и органной недостаточностью. Это нужно для того, чтобы максимизировать обобщаемость результатов исследования.

Обычно критерии включения в исследования фокусируются на том, чтобы механизм действия изучаемого лекарственного препарата, его

токсичность, характеристики заболевания и возможность набрать необходимое количество участников способствовали достижению конечных точек исследования. Тем не менее, критерии включения в клинические исследования в онкологии со временем стали довольно типичными и шаблонными (и даже намеренно ограничительными) - и не всегда обоснованными с клинической или научной точки зрения.

«В результате онкологические больные часто лишены возможности участвовать в клиническом исследовании, хотя явных причин для этого нет, - говорит эксперт FDA Scott Gottlieb. - Чрезмерно ограничительные критерии включения способствуют медленному набору больных, ограничивают им доступ к клиническим исследованиям и порой даже могут привести к результатам, которые не могут объективно отразить эффекты лечения в популяции больных, которая в итоге будет получать это лечение».

По мнению Scott Gottlieb, новая поли-

тика гарантирует, что теперь дизайн клинических исследований будет отражать разнообразие популяции больных, которая будет получать исследуемое лечение в реальном мире.

Источник: FDA website. FDA In Brief: FDA takes new steps to broaden patient participation in cancer clinical trials, advancing policies to promote inclusion of pediatric patients and patients with medical conditions that can occur alongside cancer. Last Updated:

FDA ПРЕДУПРЕЖДАЕТ ОБ ОПАСНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКИХ СКОБ И СШИВАТЕЛЕЙ

U.S. Food and Drug Administration (FDA) выпустило официальное послание, в котором выражает беспокойство по поводу растущего количества нежелательных явлений вследствие использования хирургических скоб и сшивателей.

FDA проанализировало более 40 тысяч индивидуальных отчетов по применению хирургических скоб и сшивателей, полученные в период с 2011 по 2018 год. В них, в частности, сообщается о 366 зарегистрированных случаях смерти, более 9 тысяч случаев серьезных нежелательных явлений и более 32 тысяч случаев неисправностей. FDA полагает, что многие проблемы, отраженные в данных отчетах, в большей степени относятся к функционированию хирургических сшивателей для внутреннего использования, поскольку правильное формирование скоб

в значительной степени зависит от наплежашего использования и функционирования сшивателя. Наиболее частыми нежелательными явлениями были раскрытие или неисправность скоб, осечки, трудности при наложении скоб, невозможность наложить скобу при помощи сшивателя, неправильное наложение скоб (в случаях, когда скобы для конкретной ткани выбраны неправильно). Все это приводит к таким осложнениям, как кровотечения, сепсис, формирование фистул, поврежде-

В этой связи FDA рекомендует придерживаться следующих инструкций:

ние внутренних органов и тканей,

повышение вероятности рециди-

ва и смерти.

• Необходимо внимательно следовать инструкции производителя сшивателя

- Нужно иметь запас скоб разного размера и подбирать картриджи необходимого размера в зависимости от типа и толщины ткани
- Если есть трудности со сжатием рукоятки сшивателя, возможно, это означает, что размер скоб был выбран неверно
- Необходимо избегать применения сшивателя на ткани, слишком толстой или слишком тонкой для выбранного размера скобы
- Необходимо помнить, что разные производители могут использовать различные цветовые схемы на картриджах для обозначения разных размеров скоб
- воздержаться Следует применения хирургического сшивателя в случаях, если ткани больного отечны (наполнены жидкостью), рыхлые (легко рвутся, фрагментируют-

- ся или кровоточат при мягкой пальпации или манипуляциях), некротические, так как скобы, скорее всего, будут не в состоянии должным образом сопоставить ткани
- Необходимо хорошо знать анатомию прилежащих структур в области постановки скобы
- Необходимо убедиться, что посторонние структуры или предметы (например, зажимы) не попали случайно в линию сши-
- Следует воздержаться от использования сшивателя на крупных кровеносных сосудах, таких как аорта
- Следует воздержаться от использования сшивателя на деликатных тканях, поскольку их можно повредить даже в том случае, если скоба не была наложена

• Если неисправность сшивателя обнаружилась во время наложения скоб на кровеносные сосуды, следует тампонировать или перевязать сосуд, прежде чем изымать сшиватель (т.е. пока он все еще закрыт на ткани)

Кроме этого, FDA объявило о начале работы над рекомендациями по использованию хирургических сшивателей. Также в ближайшее время агентство планирует изменить класс этих устройств с первого (общий контроль, не нужно предмаркетное одобрение FDA) на второй (общий и специфический контроль, FDA может устанавливать специальные средства контроля, чтобы снизить риски устройства).

Источник: FDA website. Safe Use of Surgical Staplers and Staples -Letter to Health Care Providers. Last Updated: 03/08/2019.

FDA ОДОБРИЛО АТЕЗОЛИЗУМАБ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

U.S. Food and Drug Administration (FDA) одобрило атезолизумаб в комбинации с карбоплатином и этопозидом в терапии первой линии у больных распространенным мелкоклеточным раком легких (МРЛ).

Решение FDA основано на результатах исследования IMpower133. В нем приняли участие 403 больных метастатическим МРЛ, которые ранее не получали лечение. Они были рандомизированы 1:1. Первая группа лечение по схеме атезолизумаб 1200 мг (индукция) + карбоплатин AUC5 день 1 + этопозид 100 мг/м2 дни 1-3 каждые 21 день до 4 курсов, а после поддержива-

ющую терапию атезолизумабом 1200 мг каждые 3 недели до прогрессирования или непереносимой токсичности. Вторая группа получала стандартную химиотерапию по той же схеме + плацебо. Первичными конечными точками в исследовании были медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) по данным RECIST 1.1.

Медиана ОВ составила 12,3 месяца в экспериментальной группе, 10,3 месяца - в контрольной (отношение рисков 0,70; Р=0,0069). Медиана ВБП составила 5,2 и 4,3 месяца соответственно (ОР 0,77; Р=0,0170). Наиболее частыми нежелательными явлениями (≥20%) в экспериментальной группе были слабость/астения, тошнота, алопеция, запоры и снижение аппетита. Рекомендуемая дозировка атезолизумаба для больных распространенным МРЛ составляет 1200 мг внутривенно в течение 60 минут каждые 3 недели. Атезолизумаб следует вводить до цитостатиков. Если первая инфузия прошла без нежелательных реакций, все последующие инфузии можно вводить в течение 30 минут.

Источник: FDA website. FDA approves atezolizumab for extensivestage small cell lung cancer. Last *Updated: March 19, 2019.*

FDA РАСШИРИЛО ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПЕМБРОЛИЗУМАБА В ПЕРВОЙ ЛИНИИ НМРЛ

Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило пембролизумаб в первой линии терапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) у больных с экспрессией PD-L1 ≥1%.

Ранее пембролизумаб был одобрен как самостоятельная первая линия терапии больных метастатическим НМРЛ, опухоль которых экспрессирует PD-L1 TPS (процент окрашенных опухолевых клеток) ≥50%.

Решение основано на данных рандомизированного открытого исследования КЕҮNOTE-042 (NCT02220894). В нем приняли участие 1274 больных НМРЛ III или IV стадии, которые ранее не получали системного лечения по поводу метастатической болезни и опухоль которых экспрессирует PD-L1 (TPS ≥1%). Экспрессию PD-L1 определяли с помощью иммуногистохимической панели PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Kit.

Больные были рандомизированы (1:1) в группы пембролизумаба 200 мг внутривенно каждые 3 недели или карбоплатин-содержащей химиотерапии с паклитакселом или пеметрекседом на усмотрение врача. Рандомизацию проводили на основании статуса ECOG, данных гистологии, географического региона и экспрессии PD-L1 TPS ≥50% или ТРЅ от 1% до 49%.

Первичной конечной точкой была общая выживаемость (ОВ) в трех группах больных - с экспрессией PD-L1 TPS ≥50%, ≥20% и во всей популяции (≥1%). Преимущество в выживаемости было продемонстрировано во всех подгруппах.

В общей популяции (TPS ≥1%) медиана ОВ составила 16,7 мес. в группе пембролизумаба и 12,1 мес. в группе химиотерапии (отношение рисков 0,81; p=0,0036). Для подгруппы TPS ≥20% медиана ОВ составила 17,7 мес. и 13,0 мес.

соответственно (ОР 0,77; р=0,004). Для подгруппы TPS ≥50% медиана ОВ составила 20 мес. и 12,2 мес. соответственно (ОР 0,69; p=0,0006). Значительных различий в выживаемости без прогрессирования или частоте объективных ответов не было отмечено ни в одной по-

Наиболее частыми нежелательными явлениями, зарегистрированными по крайней мере у 10% больных, были слабость, снижение аппетита, диспноэ, кашель, сыпь, запоры, диарея, тошнота, гипотиреоз, пневмония, лихорадка и по-

Рекомендуемая доза пембролизумаба составляет 200 мг внутривенно в течение 30 минут каждые 3 недели.

Источник: FDA website. FDA expands pembrolizumab indication for first-line treatment of NSCLC (TPS ≥1%). *Last Updated*: *April* 12, 2019.

FDA В УСКОРЕННОМ ПОРЯДКЕ РАССМОТРИТ ЭРДАФИТИНИБ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО УРОТЕЛИАЛЬНОГО РАКА

Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в ускоренном порядке рассмотрит одобрение эрдафитиниба - первого ингибитора киназ рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) для больных местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком с мутациями генов FGFR3 или FGFR2, которые не ответили на платиносодержащую (в т.ч. неоили адъювантную) химиотера-

Это решение основано на данных когортного исследования BLC2001 (NCT02365597). В нем приняли участие 87 больных распространенным уротелиальным раком, которые получили по крайней мере одну линию химиотерапии и имели определенную мутацию FGFR3 или химерные гены FGFR2 и FGFR3. Они получали эрдафитиниб 8 мг в день. У тех больных, у кого сывороточный уровень фосфата оставался ниже целевого уровня 5,5 мг/дл между 14 и 17 днем цикла, дозы были эскалированы до 9 мг в день. Таких больных было порядка 41%. Лечение продолжали до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Первичной конечной точкой была частота объективных ответов (ЧОО) по оценке независимого центрального комитета в соответствии с критериями RECIST 1.1. ЧОО составила 32,2%, полные ответы были в 2,3% случаев и частичные - в 29,9%. Медиана длительности ответа составила 5,4 мес. Среди больных, у которых были ЧОО, были и те, кто ранее не ответил на анти-PD-L1 и PD-1 лечение.

Эрдафитиниб может вызывать расстройство зрения. Тяжелая центральная ретинопатия или отслойка пигментного эпителия сетчатки, которые клинически проявляли себя как выпадение полей зрения, были зарегистрированы почти у четверти больных. Наиболее частыми нежелательными явлениями, о которых заявили почти 40% больных, были стоматиты, слабость, диарея, сухость во рту, онихолизис, а также повышение содержания сывороточного фосфата, креатинина, АЛТ, алкалин фосфатазы и снижение содержания натрия тиосульфата.

Рекомендуемая дозировка эрдафитиниба составляет 8 мг внутрь ежедневно с возможностью эскалации дозы до 9 мг.

FDA рассмотрит документы в приоритетном порядке и уже присвоило препарату статус принципиально нового лекарственного средства. Однако в агентстве не исключают, что решение может измениться на основании данных последующих исследований.

Кроме этого, FDA также одобрило тест therascreen® FGFR RGQ RT-PCR Kit, разработанный компанией QIAGEN, использованный для диагностики мутации FGFR3.

Источники:

1. FDA website. FDA grants accelerated approval to erdafitinib for metastatic urothelial carcinoma. Last *Updated: April 12, 2019.*

2. QIAGWN website. QIAGEN launches FDA-approved first companion diagnostic using FGFR alterations to help guide the treatment of metastatic urothelial cancer. April 12, 2019.

щих лимфоцитов, специфически

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

АСПЕКТЫ ВЫБОРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СТРАТЕГИИ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ

Успехи онкологии высветили новые проблемы, касающиеся терапевтов. Много лет в качестве основных видов лечения онкологических заболеваний традиционно использовались хирургическое лечение, химиотерапия, лучевая терапия. При этом коморбидные проявления расценивались как неизбежное зло, и лечащие врачи-онкологи рассматривали их исключительно в качестве помехи в лечении. В настоящее время применение моноклональных антител открывает новую страницу в лечении онкологических пациентов. Препараты данной группы удлиняют жизнь больного, вводя опухоль в состояние длительной ремиссии, которая поддерживается многомесячным приемом препаратов. При этом моноклональные антитела при длительном приеме могут вызывать различные расстройства: аутоиммунные нарушения, миолиз, тяжелый астеновегетативный синдром и пр. Больные подвержены различным инфекциям, гемостатическим расстройствам. Отчетливо просматривается иммунодефицит со всеми присущими ему проявлениями.

Имеющиеся наборы поддерживающей и протективной терапии разнообразны и используются в зависимости от предпочтения врачей. Если рассмотреть опухоль как системный процесс, можно ожидать различные неспецифические патологические проявления в любом органе. Выискивать мишени для фармакотерапии на фоне полиморбидного состояния - задача трудновыполнимая.

В качестве одного из направлений поиска для решения задач поддерживающей фармакотерапии онкологических больных рассматривается применение гепатопротекторных лекарственных средств. Учитывая полифункциональность печени, можно настраивать защитные реакции, воздействуя именно на этот орган. Лекарственная гепатотоксичность представляет собой одну из основных причин тяжелых поражений печени. Выбор терапевтической тактики пля онкологических пашиентов во многом определяется потенциальным риском развития лекарственных поражений печени, а также индивидуальными характеристиками пациента. Назначение препаратов с высоким гепатотоксическим потенциалом, к которым относится большая часть противоопухолевых препаратов, у пациентов из групп риска определяет целесообразность превентивного назначения гепатопротекторов, в рамках сопутствующей терапии.

В качестве одного из препаратов сопроводительной терапии в онкологии можно рассмотреть инновационное лекарственное средство на основе раствора комплекса низкомолекулярных сахаров - Гептронг. Препарат является лекарственным средством новой категории веществ, которое обладает молеку-

лой, содержащей группу сахаров, аффинных к рецепторам гепатоцитов, панкреоцитов. Механизмы действия препарата до конца не изучены. Согласно открытым клиническим данным, Гептронг значительно усиливает антитоксическую функцию печени. Одна из моделей механизма действия препарата основана на многократно доказанном эффекте усиления антитоксической функции вследствие способности пентозных сахаров проникать в клетку - гепатоцит, и включаться в процесс стимуляции репарации ошибочно спаренных оснований, возникших в процессе работы рекомбинационной ветви пострепликативной репарации. Этот способ восстановления целостности ДНК заключается в репарации пробелов, образующихся в дочерних цепях, напротив не удаленных в ходе репликации димеров. Основная часть таких пробелов репарируется путем рекомбинационных обменов между лвумя сестринскими луплексами. При этом до 50% димеров переносятся из родительской ДНК в дочернюю. Таким образом весь этот белковый комплекс может перебраться через повреждение и возобновить реакцию репликации без помощи затравки (короткого участка РНК, без которого синтез ДНК невозможен) посредством «мостика» из пентозных сахаров, входящих в состав препарата Гептронг. В результате такого перемещения ДНК-полимеразного комплекса и последующего ресинтеза формируется дочерняя ДНК без брешей. То есть участок дочерней нити, иногда длиной в несколько генов, оказывается удвоенным, причем и в родительской нити напротив бреши не остается нерепарированное повреждение ДНК. Фармакологический эффект был открыт в 2004 г. в Институте молекулярной радиобиологии д.б.н., профессором В.Г.Королевым при исследовании разных вариантов разведения субстанции, из которой получают препарат – Гептронг.

Наблюдения за эффективностью препарата Гептронг в рамках неклинических интервенционных исследований подтверждают субъективное улучшение состояния онкологических больных. В оценке гепатопротекторного эффекта препарата, доказанного в ходе клинических испытаний фазы II, III, можно считать достоверное снижение воспалительной активности при морфологических исследованиях (биопсия печени). В качестве значимого фактора установлено воздействие препарата Гептронг на метаболизм арахидоновой кислоты. Препарат подавляет активность 5-липоксигеназы, что приводит к снижению образования лейкотриена В4, который отвечает за привлечение и миграцию лейкоцитов в область воспаления. Кроме того, Гептронг проявляет антиоксидантные свойства, способствуя ликвидации свободных радикалов, играющих важную роль в хроническом воспалении. Также было продемонстрировано, что препарат Гептронг оказывает подавляющее действие на функцию лейкоцитов, секрецию иммуноглобулинов, синтез тромбоцито-активирующего фактора (РАГ), образование интерлейкина-1, интерлейкина-6 и на рецепторы интерлейкина-2.

Воспалительная инфильтрация в

портальных трактах считается необратимой. Воспаление приводит к невозможности митоза гепатоцита и его гибели, в процессе фиброза происходит замена погибшего гепатоцита соединительной тканью. При этом воспаление продолжает распространяться по тракту. При применении препарата Гептронг происходит остановка воспаления. Это доказано многократным морфологическим изучением биоптатов печени после лечения. Морфологическая картина печени в ходе лечения характеризуется уменьшением степени воспалительной инфильтрации, исчезновением из инфильтратов плазматических клеток с преобладанием лимфоцитарно-гистиоцитарных элементов, резорбцией мелкоочаговых ступенчатых некрозов и восстановлением целостности пограничной пластинки. В процентном отношении снижается степень выраженности зернистой дистрофии и некробиоза в гепатоцитах. Из клинических данных биопсии можно сделать вывод, что в ходе лечения с применением препарата Гептронг происходит остановка воспаления, запускается процесс апоптоза соединительной ткани и рост нормальных гепатоцитов. Препарат положительно влияет на процесс торможения фиброгенеза. Гептронг значительно улучшает функционирование ферментных систем печени, ускоряет перемещение веществ, усиливает защиту клеток, улучшает их питание, участвует в делении. Применение препарата приводит к быстрому купированию болевого абломинального, лиспепсического синдромов, купированию признаков холестаза, интоксикации, нормализации АЛТ, АСТ, ЩФ, общего билирубина и тимоловой пробы. В ходе лечения наблюдается положительная динамика клинических симптомов, улучшение синтетической функции печени в виде повышения сывороточного альбумина. Вторым, очень важным направлением в обеспечении доступности химио- и иммунотерапии является максимально возможная коррекция присутствующего практически у всех больных иммунодефицита. В ответ на любое патологическое воздействие, начиная от минимального стресса и вплоть до манифестной формы инфекции, иммунная система, помимо основ-

ных иммунокомпетентных клеток,

агрегирует в кровь два вещества: H2O2 и O2 (перекись водорода и гидроксильный кислород). Сами по себе данные агенты оказывают некоторое антисептическое воздействие, однако каждый из них способен нанести ущерб организму, так, Н2О2 оказывает инсулиноподобное действие, т.е. снижает уровень толерантности к глюкозе, тем самым снижая АТФ-азную активность клеток, а гидроксильный кислород способен разрушить любую углеводную связь.

В конечном счете, в организме происходят процессы повышенного перекисного окисления липидов. На клеточном уровне происходит деградация, гибель клетки с потерей функционального значения либо клетка теряет пролиферацию и дифференцировку. Кроме того, продукты распада ПОЛ в 80 % ответственны за эндогенную инток-

Вследствие воздействия различных стрессирующих факторов: при воспалительных процессах, внешних воздействиях токсинов, инфекциях, при ультрафиолетовом облучении, голодании, гипоксии или нехватке воды, - в клетках всегда наблюдаются высокие уровни белков теплового шока БТШ, которые называют белками стресса.

БТШ-60 у вирусов на 70% похож по составу на нормальный человеческий БТШ, вследствие чего иммунная система начинает вырабатывать антитела к белкам хозяина, таким образом, происходит аутоиммунизация. Аутоиммунные процессы, в свою очередь, вызывают усиление СРО, и порочный круг замыкается. В процессе эволюции выработалась система, способная удерживать данные патологические процессы, препятствуя повышенному окислительному процессу. Антиоксидантная система защиты представлена в организме двумя звеньями: ферментативным, к которому относятся практически все жирорастворимые витамины, аминокислоты, и неферментативное звено, к которому относятся водорастворимые витамины, в частности, аскорбат. Антиоксидантная система способна регулировать окислительные процессы, приводить к норме обменные процессы в клетках самостоятельно, однако в условиях повышенного потребления энергетического фона и формирования вторичного иммунодефицита необходима фармакологическая поддержка антиоксидантной защиты.

Согласно данным, приведенным в исследовании Каримова З.Д., Кобуловой Ф.К. «Метод исследования антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ)», при эндогенном и экзогенном поступлении во внутреннюю среду антигенов одним из проявлений иммунной реакции является появление в периферической крови антигенсвязываю-

сенсибилизированных к данному антигену (АГ). Количественные показатели АСЛ коррелируют с уровнем антигенемии. Уровень содержания АСЛ к тканевым антигенам (ТАГ) отражает интенсивность процессов воспаления, деструкции и некроза клеток в органе: нарастание АСЛ в динамике указывает на повышение интенсивности, а их снижение - на угасание интенсивности этих процессов, что позволяет на основе показателей АСЛ к ТАГ осуществить оценку эффективности проводимой терапии. Существенной диагностической ценностью метода определения АСЛ к ТАГ является его высокая чувствительность и специфичность: содержание АСЛ достигает диагностического уровня на ранних стадиях и задолго до проявления клинических признаков поражения органа. В ходе настоящего исследования было выявлено, что основной мишенью для препарата Гептронг являются Т-хелперы. В меньшей степени препарат влиял на В-лимфициты. В исследованиях относительные показатели АСЛ к тканевым антигенам различных органов под влиянием препарата Гептронг выявляли достоверную тенденцию к нормализации. Эти результаты позволяют сделать следующие выводы: Гептронг обладает отчетливым иммуномодулирующим воздействием на организм. Снижение уровня АСЛ в периферической крови, вероятнее всего, связано с блокадой клеточного повреждения в органах регуляции гомеостаза. Не исключено, что на определенном этапе характер иммунного реагирования на клеточное повреждение приобретает свойства аутосенсибилизации, а это (с учетом иммуномодулирующего эффекта препарата Гептронг) проясняет механизм его действия. Таким образом, влияние препарата Гептронг имеет отчетливо проявляющийся клинический эффект, одним из механизмов этого влияния, установленного в исследовании, является иммуномодуляция, сопровождавшаяся очевидными морфологическими признаками стабилизации процесса. Можно сделать вывод, что препарат Гептронг защищает клетки, не вовлеченные в опухолевый рост, от цитотоксического (повреждающего клетки) воздействия ДНКсвязывающих химиотерапевтических средств. В ходе клинических наблюдений

за онкологическими пациентами, получавшими препарат Гептронг, в качестве препарата сопровождения было установлено, что препарат значительно, а иногда и полностью снимает побочные эффекты от лучевой и полихимиотерапии. В ходе терапии с применением препарата восстанавливается гемопоэз, укрепляется иммунитет, что проявляется в отсутствии оппортунистических инфекций. Гептронг усиливает антитоксическую функцию печени, улучшает белоксинтезирующую и липидообразовательную функции. Гептронг уменьшает клинические проявления токсических гепатитов, улучшая функциональное состояние печени, нормализуются биохимические показатели функции печени - уменьшается содержание маркеров повреждения гепатоцитов – АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП. Препарат благотворно влияет на гемопоэз, нормализуя генерацию гемоглобина, лейкоцитов, периферическую и центральную гемодинамику. Применение препарата препятствует прогрессированию фиброза печени.

Восстановление и нормализация функций печени положительным образом влияет на физическую работоспособность и значительно улучшает качество жизни онкологических пациентов. Имеются клинические данные, из которых следует, что применение препарата Гептронг в рамках поддерживающей терапии позволяет корректировать стратегию основной противоопухолевой терапии как в количестве воздействия, так и в её качестве. Гептронг показывает неплохие результаты даже у больных с тяжелыми стадиями опухолевого процесса. Применение препарата Гептронг целесообразно в качестве поддерживающей фармакотерапии для купирования побочных эффектов от воздействия полихимиотерапии, для предотвращения прерывания лечения и, в первую очередь, для улучшения качества жизни онкологических пациентов.

Источники клинической информации:

- 1. «Онкопатология предстательной железы и купирование побочных эффектов от облучения и гормоно и гормонолучевой терапии» 2018. СПБ ГКУЗ «Хоспис №2», к.м.н. Арзуманов А.А..
- 2. «Опыт использования препарата Гептронг в практике оказания паллиативной медицинской помощи инкурабельным онкологическим больным» 2018. СПБ ГКУЗ «Хоспис №2», к.м.н. Арзуманов А. А., Софиева З. А..
- 3. «Эффективность пострепликативной репарации предмутационных интермедиатов ДНК в клетках дрожжей saccharomyces cerevisiae» 2007. Отделение молекулярной радиобиологии, г. СПб, д.б.н. Королеёв В.Г..
- 4. «Иммуногенность, эмбриотропность и тератогенность препарата Гептронг» 2000. Институт прикладной микробиологии, Москва, д.м.н. Федюкин В.С..
- 5. «Антимутагенные свойства препарата Гептронг» 2004. Институт медико-биологических проблем центра ядерной физики РАН, д.б.н.

Королев В.Г..

- 6. «Применение метода исследования антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ) для оценки прогнозирования развития преэкламсии у беременных в ходе терапии с применением препарата Гептронг» 2012. Ташкентский Государственный Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, д.м.н. Каримов З.Д., к.м.н. Кобулова Ф.К..
- 7. «Отчет о проведении кафедральных клинических испытаний препарат Гептронг у больных с циррозом печени» 1998. Академия Мечникова СПб, кафедра терапии, д.м.н. Шулутко Б.И..
- 8. «Применение препарата Гептронг в лечении хронического токсического гепатита» 2010. УЗ-НИИЭМИЗ, Ташкент, д.м.н. Гулямов Н.Г..
- 9. Отчет о проведении клинических испытаний: «Испытание фаза III препарата Гептронг, раствора для инъекций 3 мл с целью подтверждения терапевтической эффективности, безопасности, включая побочные реакции, а так же оптимизация схемы применения при лечении хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП)». 2005. РГП «Национальный научный медицинский центр», г. Астана, Городская инфекционная больница, г. Шымкент.
- 10. Отчет о проведении клинических испытаний: «Сводный отчет фаза II о проведении двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования проведенного в стационарных условиях учреждений системы здравоохранения. Оценка эффективности и безопасности применения препарата Гептронг в форме инъекционного раствора по сравнению с традиционной метаболической терапией при лечении пациентов с острым вирусным гепатитом А, острым и хроническим вирусным гепатитом В, хроническим гепатитом С » 2002. Кафедра инфекционных болезней Ташкентского Государственного Института Усовершенствования Врачей; Кафедра инфекционных и тропических болезней Ташкентского Государственного второго медицинского института; Кафедра инфекционных болезней Ташкентского Государственного Педиатрического Медицинского института.

*Материал подготовлен службой медицинской информации ООО «КсеалМед» при участии:

к.м.н Арзуманов А.А. , Софиева 3. А., Гиндин С.Ю., Кулеша Г.И., к.х.н. Гришин В.В.

Номер регистрационного удостоверения в РФ: ЛСР-002808/10-020410 Ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому при-

менению лекарственного препарата Гептронг можно на сайте: www. geptrong.com

*Представленный материал не является рекламой и содержит информацию о продукции фармацевтической компании ООО «КсеалМед» исключительно для специалистов в области медицины и фармацевтики. Номер лицензии на осуществление

фармацевтической деятельности ФС-99-02-006980

Контакты:

191028 Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Моховая, д. 27-29, литера А. E-mail: kcealmedinfo@bk.ru | www.geptrong.com
TM Geptrong * Medical
Communications
OOO «КсеалМед» 2019

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВЫЖИВАЕМОСТИ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ. РЕЗУЛЬТАТЫ ПОДГРУППОВОГО АНАЛИЗА ИССЛЕДОВАНИЯ CALGB/SWOG 80405

Согласно данным подгруппового анализа исследования 3 фазы CALGB/SWOG 80405, у больных метастатическим колоректальным раком (КРР) низкая мутационная нагрузка, мутации генов BRAF и RAS являются негативными факторами прогноза. Кроме того, больные с микросателлитной нестабильностью (MSI-H) больше выигрывают от добавления бевацизумаба к первой линии терапии, чем цетуксимаба.

Целью оригинального исследования CALGB/SWOG 80405 было сравнение комбинаций химиотерапии первой линии с бевацизумабом, цетуксимабом, а также двойной блокады цетуксимабом и бевацизумабом у больных метастатическим KPP. Позднее, когда выяснили, что двойная блокада не работает у больных с мутациями генов KRAS, этот рукав закрыли. Основные результаты исследования были доложены только по двум группам больных. Целью данного подгруппового анализа были генетические маркеры общей выживаемости (ОВ).

Исследователи проанализировали 843 опухолевых образца больных метастатическим КРР из когорты оригинального исследования. Все пациенты получали химиотерапию с добавлением бевацизумаба или цетуксимаба в первой линии терапии. Генетические мутации определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Микросателлитную нестабильность определяли методом генотипирования микросателлитов. Мутационную нагрузку опухоли определяли с помощью секвенирования.

Медиана ОВ у больных с мутацией BRAF (12% популяции, 98% – V600E) составила 13,5 мес., у больных с диким типом этого гена – 30,6 мес. (отношение рисков 2,01; P<0,001). Медиана ОВ у больных с мутациями генов RAS составила 25,0 мес. против 32,1 мес. у больных с диким типом генов (ОР 1,52; P<0,001). Медиана ОВ у больных с диким типов всех трех генов NRAS/KRAS/BRAF составила 35,9 мес., в то время как медиана ОВ у больных с мутацией хотя бы одного из этих генов составила 22 мес. (P<0,001). Медиана ОВ у больных с высокой микросателлитной нестабильностью MSI-Н значительно не отличалась от больных без микросателлитной нестабильности (0,87; P=0,491). Однако эти больные значительно чаще выигрывали от добавления бевацизумаба, чем цетуксимаба (ОР 0,13; P<0,001). У больных с высокой мутационной нагрузкой в опухоли ОВ была значительно выше, чем у тех, у кого выявили низкую мутационную нагрузку (ОР 0,73; P=0,02).

«Наша работа – пример прецизионной онкологии, когда генетический анализ помогает выделить различные подтипы опухоли, которую еще раньше считали однородной», – говорит Federico Innocenti, профессор UNC Eshelman School of Pharmacy Division of Pharmacotherapy and Experimental Therapeutics и ведущий автор исследования.

Ключевых находок в этом исследованию, по мнению автора, две. Во-первых, это то, что больные с MSI-H – а это 7% популяции исследования – чаще выигрывают от добавления бевацизумаба, чем цетуксимаба. Во-вторых, больные с высокой мутационной нагрузкой в опухоли живут дольше, чем те, у кого мутационная нагрузка низкая. Это, по мнению Innocenti, позволяет выделять больных с лучшим прогнозом и, кроме того, позволяет предположить, что такие опухоли более чувствительны к иммунотерапии. В лаборатории Innocenti уже идут соответствующие исследования.

Источники

- 1. Federico Innocenti, et al. Mutational Analysis of Patients With Colorectal Cancer in CALGB/SWOG 80405 Identifies New Roles of Microsatellite Instability and Tumor Mutational Burden for Patient Outcome. Journal of Clinical Oncology. Published online March 13, 2019.
- 2. UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. Precision oncology insights revealed for colorectal cancer. Medical Xpress, March 19, 2019.



Газета Российского общества клинической онкологии

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

Издается 1 раз в месяц. Выпуск 5. 2019 – тираж 5000 экз. Заказ 1000.

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов необходимо получить разрешение редакции.

KИTРІДА®

Открывает эру PD-1-ингибиторов в России¹

Для терапии пациентов с:

- **У** меланомой
- **Ү НМРЛ в 1 и 2 линии**
- 🖊 уротелиальным раком
- раком головы и шеи
- 🖊 раком желудка
- классической лимфомой Ходжкина

Препарат Китруда® показан для лечения пациентов²:

- с неоперабельной или метастатической меланомой
- с распространенным НМРЛ в 1 линии в монотерапии при экспрессии PD-L1≥50%^{*} и в комбинации с химиотерапией препаратом платины и пеметрекседом при неплоскоклеточном НМРЛ
- с распространенным НМРЛ во 2 линии при экспрессии PD-L1≥1%**
- с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой в 1 линии при невозможности терапии цисплатином и во 2 линии
- с рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи во 2 линии
- с рецидивирующей местнораспространенной или метастатической аденокарциномой желудка или пищеводножелудочного перехода в 3 линии при положительной экспрессии PD-L1 (CPS ≥1%)***
- с рефрактерной классической лимфомой Ходжкина или пациентов с рецидивом заболевания после трех и более предшествующих линий терапии

*при отсутствии мутаций EGFR и/или ALK. **и у которых наблюдается прогрессирование заболевания во время или после терапии препаратами платины или после лечения препаратами при наличии мутаций EGFR и/или ALK. **при прогрессировании на фоне или после проведения двух и более линий предшествующей терапии, включая химиотерапию фторпиримидинами и препаратами платины, а также, при необходимости, таргетную терапию препаратами анти-HER2/neu.

Ключевая информация по безопасности лекарственного препарата Китруда® (SSI длинная версия) в соответствии с одобренной в РФ Инструкцией № ЛП-003972-010818
Торговое название: Китруда®. МНН — пембролизумаб. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий (100 мг).
Показания к применению: Меланома – для дечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) – в качестве терапии 1-ой линии у пациентов орговое название: Китруда**. МНН — пеморолизумаю. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузии (100 мг).
Показания к применению: Меналома — для лечения варослых пащентов с распространенным нМРЛ с экспрессией РО-L1 ≥50%, при отсутствии мутаций в генах EGFR или А.К. В комбинации с химмотералией препаратом платины-пеметрекседом в качестве 1-ой линии у пациентов с распространенным HMPЛ с экспрессией РО-L1 ≥50%, при отсутствии мутаций в генах EGFR или А.К. В комбинации с химмотералией препаратом платины. При напичим мутаций в генах EGFR или А.К. Пациенты должны получить соответствующую специфическую гералию прежде, чем им будет назначено лечение препаратом китруда*. Рак толовы и шеи - для лечения пациентов с рецидивирующим или метастатической протектерной кЛК или пациентов с рефидиком заболевания воверем или после химмотералиии, включающей препараты платины. Классическая лимомом Ходжкина (КIX) – для лечения пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномом; которыю невозможно проведение химмотералии, включающей препараты платины. Классичения пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномом желудка или пищеводно-желудочного перехода с положительной экспрессией РО-L1 (комбинированный показатель позитивности (сибивнострание). В как егум ретегную терали или пищеводно-желудочного перехода с положительной экспрессией РО-L1 (комбинированный показатель позитивности (сибивнострание). В как егум ретегную терали или пищеводно-желудочного перехода с положительной экспрессией РО-L1 (комбинированный показатель позитивности (торы предиструющий тералии). В растерения пациентов костронный предшествующий тералии, включаю по предшествующий тералии, включаю по предшествующий тералии, включаю по предшествующий пре

Список литературы: 1. Государственный реестр лекарственных средств. http://www.grls.rosminzdrav.ru, доступ 27/08/18; 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Китруда® (пембролизумаб)

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применению.

