

ASCO20:  
УРОТЕЛИАЛЬНЫЙ РАК,  
РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ

C.3

ASCO20:  
ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

C.6

ASCO20:  
ОПУХОЛИ ЖКТ

C.7

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ  
ХИМИОЛУЧЕВАЯ  
ТЕРАПИЯ РАКА  
ПРЯМОЙ КИШКИ

C.10

СТРАНИЦА  
ПРЕДСЕДАТЕЛЯ  
ОБЩЕСТВА

C.11



ОФИЦИАЛЬНАЯ ГАЗЕТА РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

# RUSSCO

Выпуск №7 • 2020

## ASCO20: ДОСТИЖЕНИЯ В ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ЛЕГКОГО



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

На прошедшем виртуальном конгрессе ASCO 2020 в сессии устных докладов, посвященных лечению метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), были доложены результаты изучения новых комбинаций иммуноонкологических и таргетных препаратов.

### Комбинированная иммунотерапия

Комбинация иммунотерапевтических препаратов ингибиторов CTLA4 и PD-1 по праву заняла место в арсенале лечебных подходов при проведении системной терапии первой линии диссеминированной меланомы. У боль-

ных НМРЛ FDA зарегистрировала комбинацию ипилимумаба и ниволумаба для проведения первой линии при наличии PD-L1 экспрессии по предварительным данным исследования CheckMate 227. Отдаленные результаты данного исследования были доложены на состоявшемся ASCO 2020 [1]. В исследовании были две когорты в зависимости от экспрессии PD-L1. Больных с наличием экспрессии PD-L1  $\geq 1\%$  рандомизировали в группу ипилимумаба и ниволумаба, ниволумаба или химиотерапии. Больные с отсутствием экспрессии получали ниволумаб+ипилимумаб, химиотерапию или комбинацию химиотерапии и ниволумаба. Основным критерием эффективности было сравнение ипилимумаба+ниволумаба и химиотерапии по показателю PFS и OS у больных с PD-L1  $\geq 1\%$ .

Результаты исследования представлены в таблице 1. По сравнению с химиотерапией у больных с экспрессией PD-L1 использование комбинации привело к достоверному снижению относительного риска смерти на 21%, увеличению медианы продолжительности жизни (ПЖ) с 14,9 до 17,1 мес. и 3-летней общей выживаемости с 22% до 33%. Использование ниволумаба статистически не улучшило результатов лечения по сравнению с химиотерапией. У больных с отсутствием экспрессии комбинация иммунотерапевтических препаратов увеличила медиану продолжительности жизни (с 12,2 мес. в группе химиотерапии до 17,2 мес.) и 3-летнюю выжива-

емость (с 15% до 34%), достоверно снизив относительный риск смерти на 36%. Не отмечено достоверной разницы в показателях общей выживаемости для комбинации ниволумаб+химиотерапия в сравнении с химиотерапией. При длительном наблюдении показано, что у больных с объективным эффектом при использовании комбинации ипилимумаба и ниволумаба 70% и 82% живут 3,5 года и более при наличии или отсутствии экспрессии PD-L1 соответственно. При длительном наблюдении не отмечено возникновения новых серьезных побочных эффектов, обусловленных лечением.

Авторы делают вывод, что комбинация ипилимумаба и ниволумаба является эффективной первой линией системной терапии НМРЛ с экспрессией PD-L1  $\geq 1\%$ . Неожиданной представляется равная высокая эффективность комбинации независимо от экспрессии PD-L1. Возможно, эти данные послужат FDA основанием для регистрации комбинации у больных с отсутствием экспрессии.

Еще одно исследование, посвященное изучению комбинации ипилимумаба и ниволумаба, было представлено в исследовании CheckMate 9LA [2]. В этом исследовании сравнивали 4 курса стандартной химиотерапии с включением цисплатина и пеметрекседа с комбинацией ипилимумаба (1 мг/кг каждые 6 недель), ниволумаба (360 мг каждые 3 недели) и 2 курсов подобной химиотерапии. В группе химиотерапии проводилась поддержка пеметрекседом, в группе комбинации иммунотерапия проводилась до 2 лет или непереносимой токсичности. В основе идеи добавления к иммунотерапии химиотерапии короткой продолжительности было желание контроля заболевания до момента индукции и реализации иммунного ответа. В исследование включались больные метастатическим НМРЛ без активирующих мутаций, стратификация проводилась в зависимости от экспрессии PD-L1, пола и гистологии опухоли. Основным критерием эффективности была общая продолжительность жизни.

Таблица 1. Отдаленные результаты исследования CheckMate 27.

PD-L1 $\geq 1\%$	Ниволумаб + ипилимумаб	Ниволумаб	Химиотерапия
Медиана ПЖ	17,1 мес.	15,7 мес.	14,9 мес.
3-летняя ПЖ	33%	29%	22%
PD-L1 $\leq 1\%$	Ниволумаб + ипилимумаб	Ниволумаб + химиотерапия	Химиотерапия
Медиана ПЖ	17,2 мес.	15,2 мес.	12,2 мес.
3-летняя ПЖ	34%	20%	15%

\* ПЖ – продолжительность жизни или выживаемость.



**РАКФОНД**  
Приближая день, когда  
рак будет побежден

## КОНКУРС

### РАКФОНД ОБЪЯВЛЯЕТ НОВЫЙ КОНКУРС НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ ПРОЕКТОВ В ОБЛАСТИ ОНКОЛОГИИ

Цель программы – предоставить финансирование и другую поддержку ученым и врачам, работающим в России, для стимулирования и продвижения исследований в области онкологии.

Принимаются заявки на проведение клинических (интервенционных, предпочтительно рандомизированных) и трансляционных исследований, а также исследований в области лучевой терапии онкологических заболеваний от врачей-исследователей и научных сотрудников, работающих в России в организациях, чья деятельность связана с проведением научных исследований в онкологии.

Победитель конкурса получит финансирование от РакФонда в размере до 1 миллиона рублей на выполнение исследовательского проекта, а также экспертную помощь в доработке дизайна и протокола исследования и статистической обработке данных и доступ к онлайн-сервису для проведения клинических исследований Энроллми.ру.

**Сбор заявок открыт до 20 сентября 2020 года.**

Результаты конкурса будут объявлены в ноябре 2020 года в ходе XXIV Российского онкологического конгресса.

В исследование было включено 717 больных, в основном мужчин (70%), с аденокарциномой (59%), экспрессией PD-L1  $\geq 1\%$  (60%). При наблюдении 12,7 мес. и более медиана продолжительности жизни составила 15,6 мес. в группе комбинации и 10,9 мес. в группе химиотерапии, что соответствует достоверному снижению относительного риска смерти на 34% в группе комбинации. Позитивный эффект комбинации не зависел от экспрессии PD-L1 и морфологии опухоли. Ожидаемо побочные эффекты, обусловленные химиотерапией, были более выраженными в группе химиотерапии. В группе комбинации отмечались иммуноопосредованная токсичность, в основном 1-2 степени: кожная (40%), эндокринная (26%), желудочно-кишечная (23%), печеночная (10%). Это послужило причиной досрочной отмены или пимумаба у 5% больных, а двух иммуноонкологических препаратов – у 74%. Медиана продолжительности терапии составила 6,1 мес. в группе комбинации (максимальная продолжительность терапии была 23 мес.) и 2,4 мес. в группе хими-

терапии. В каждой группе было зарегистрировано по 2 смерти на фоне проводимой терапии. Авторы делают вывод, что комбинация ипилимумаба и ниволумаба с коротким курсом химиотерапии улучшает результаты лечения больных метастатическим НМРЛ в сравнении со стандартной химиотерапией и может быть рекомендована в качестве одной из опций проведения первой линии. Результаты этих двух исследований ставят перед нами непростые вопросы. Исходя из результатов двух исследований CheckMate 227 и CheckMate 9LA, выполненных на примерно одинаковой популяции больных НМРЛ, остается неясным, улучшает ли добавление химиотерапии результаты иммунологической комбинации ипилимумаба и ниволумаба. Короткий срок наблюдения в исследовании CheckMate 9LA не позволяет ответить на этот вопрос. Показатели одногодичной PFS и OS двух исследований в цифровых значениях близки, и только дальнейший мониторинг сможет дать ответ.

Продолжение на стр. 2

Начало на стр. 1

Еще одной проблемой является выбор оптимальной опции проведения первой линии системной терапии у больных НМРЛ с отсутствием активирующих мутаций. Появление все новых исследований и регистраций новых препаратов и комбинаций для проведения первой линии без их прямого сравнения в рандомизированных исследованиях и отсутствие биомаркеров, помогающих сделать правильный выбор, затрудняют работу практического врача. Сегодня единственным биомаркером для назначения иммунотерапии отдельно или в комбинации является экспрессия PD-L1. Для больных с высокой экспрессией сегодня потенциально могут быть назначены 6 различных видов системной терапии с включением иммуноонкологических препаратов. Для больных с умеренной экспрессией таких вариантов 5, при отрицательной экспрессии – 4. И сюда возможно добавление ипилимумаба и ниволумаба в сочетании с короткой химиотерапией, которая работает независимо от экспрессии PD-L1 в случае ее одобрения FDA. Если мы предполагаем, что любая из существующих опций имеет равную противоопухольевую эффективность во всех подгруппах больных с различной экспрессией PD-L1, тогда на первый план выходят частота, выраженность и спектр токсичности, оценка качества жизни и экономическая эффективность. Без ответов на эти вопросы выбор первой линии системной терапии НМРЛ будет основываться на субъективных предпочтениях лечащего врача и наличии тех или иных лекарств в учреждении.

### Комбинированная таргетная терапия

В рамках сессии были сообщены отдаленные результаты японского исследования NEJ026 по сравнению эрлотиниба и комбинации эрлотиниба 150 мг внутрь ежедневно и бевацизумаба 15 мг/кг каждые 3 недели у больных с метастатическим НМРЛ и наличием активирующей мутации в гене EGFR [3]. Ранее были доложены результаты продолжительности времени до прогрессирования, которые убедительно демонстрировали преимущество комбинации. Следует отметить плохую переносимость бевацизумаба (в основном повышение АД), в связи с чем 29% пациентов досрочно прекратили его введение. При дальнейшем наблюдении не отмечено выигрыша в общей выживаемости между двумя группами, хотя сами показатели являются выдающимися и существенно превышают результаты исследования FLAURA с осимертинибом. Больные с прогрессированием после первой линии получали платиновую химиотерапию (38% в группе комбинации и 40% в группе эрлотиниба), 29% больных в группе эрлотиниба затем получали бевацизумаб, осимертиниб был назначен 25% пациентов в каждой группе. Назначение осимертиниба сопровождалось увеличением общей продолжительности жизни

**Таблица 2. Возможные лечебные опции первой линии системной терапии больных метастатическим НМРЛ без активирующих мутаций.**

PD-L1 негативный	PD-L1 умеренный	PD-L1 высокий
		Атезо (IMPower 110)
	Пембро (KeyNote 024, KeyNote 042)	
Пембро + химиотерапия (KeyNote 189, KN 407)		
Атезо + химиотерапия неплоскоклеточный (IMPower1 30)		
Ипи + ниво (CheckMate 227)		
Ипи + ниво + короткая химиотерапия (CheckMate M9LA) ???		

\* В скобках приведены номера регистрационных исследований.

по сравнению с больными, его не получавшими. Полученные данные заставили авторов сделать вывод, что, несмотря на выигрыш в медиане времени до прогрессирования, назначение комбинации не приводит к увеличению продолжительности общей выживаемости. Правильное и эффективное лечение современными препаратами (особенно с включением осимертиниба) в последующих линиях терапии нивелирует полученный первоначальный выигрыш и обеспечивает всем больным примерно одинаковый конечный результат. Это повышает интерес к ожидаемым отдаленным результатам исследования RELAY, в котором использовалась комбинация эрлотиниба с другим моноклональным антителом антиангиогенной направленности рамицирумабом.

Китайские коллеги представили результаты другой комбинации – гефитиниба и лучевой терапии [4]. Больные с олигометастатическим (не более 3 зон поражения и не более чем 5 метастазов всего) НМРЛ с наличием мутации EGFR и отсутствием прогрессирования болезни в течение 4 мес. на фоне терапии гефитинибом рандомизировались в группу продолжения гефитиниба или в группу стереотаксического облучения (25-40 Гр за 5 фракций) имеющих проявления болезни на фоне гефитиниба. Наличие метастазов в мозг было исключаяющим фактором. Основным критерием эффективности была медиана времени до прогрессирования. В исследование было включено 133 больных. При промежуточном анализе медиана времени до прогрессирования составила 20,2 мес. в группе комбинации гефитиниба и лучевой терапии и 12,5 мес. в группе гефитиниба, медиана общей выживаемости 25,5 мес. и 17,4 мес. соответственно. Добавление лучевой терапии не привело к существенному усилению токсичности гефитиниба. Значительный выигрыш в продолжительности времени до прогрессирования в группе комбинированного лечения и при этом короткая общая продолжительность жизни в обеих группах затрудняют трактовку данного исследования. Авторы не дают деталей проведенного лечения после прогрессирования заболевания, которое может быть ответственным за столь невыразительные результаты по общей

выживаемости. Следует продолжить изучение комбинированного назначения ингибиторов тирозинкиназы (особенно новых поколений) с локальными методами лечения (стереотаксическая лучевая терапия или хирургическое лечение) при олигометастатической болезни.

У 2-9% больных НМРЛ определяется экспрессия рецептора HER2 по данным иммуногистохимии (3+) вследствие активирующей мутации гена, кодирующего рецептор, и у 2% методом FISH вследствие амплификации гена. Потенциально эти больные должны выигрывать от назначения анти-HER2 терапии. Назначение двойной блокады с включением трастузумаба и пертузумаба этой группе больных индуцировало объективный противоопухольевый эффект у 21%. При назначении тирозинкиназных ингибиторов рецепторов семейства EGFR частота объективных эффектов и медиана времени до прогрессирования составили 8% и 4 мес. для афатиниба и 32% и 6,8 мес. для пиротиниба. Были представлены данные по использованию конъюгата моноклонального антитела к рецептору HER2 трастузумаба и противоопухольевого препарата из группы ингибиторов топоизомеразы 1 дерукстикана [5]. Трастузумаб дерукстикан (T-DXd) назначался 42 больным с наличием активирующей мутации и рефрактерным к стандартной терапии. Разрешалось включать больных с метастазами в ЦНС, которые имелись у 45% включенных пациентов, медиана предшествующих линий лечения была 2, 90% и 55% больных получали платиносодержащую химиотерапию и ингибиторы PD-1/PD-L1 соответственно. Препарат вводили в/в в дозе 6,4 мг/кг каждые 3 недели. Частота объективного эффекта составила 61,9% (1 полный и 25 частичных), еще у 12 (29%) больных отмечена стабилизация процесса. Прогрессирование на фоне лечения зафиксировано у 2 пациентов. Медиана продолжительности объективного эффекта не достигнута, медиана времени до прогрессирования составила 14 мес. Зарегистрированная эффективность трастузумаба дерукстикана превосходит результаты применения других анти-HER препаратов в этой популяции. Основными побочными эффектами были тошнота и рвота 1-2 степени (75%), анемия и ней-

**Таблица 3. Результаты исследования рандомизированных исследований при метастатическом НМРЛ с наличием мутации в гене EGFR.**

Исследования	Медиана ВДП	Медиана ПЖ
<b>NEJ026</b>		
Эрлотиниб + бевацизумаб	16,9 мес.	50,7 мес.
Эрлотиниб	13,6 мес.	46,2 мес.
HR	0,60	1,0
<b>RELAY</b>		
Эрлотиниб + рамицирумаб	19,4 мес.	Нет данных
Эрлотиниб	12,4 мес.	
HR	0,59	
<b>NEJ009</b>		
Гефитиниб + химиотерапия	20,9 мес.	50,9 мес.
Гефитиниб	11,9 мес.	38,8 мес.
HR	0,49	0,72
<b>FLAURA</b>		
Осимертиниб	18,9 мес.	38,6 мес.
Гефитиниб/эрлотиниб	10,2 мес.	31,8 мес.
HR	0,46	0,8

\* ВДП – время до прогрессирования, ПЖ – продолжительность жизни.

тропения любой степени (43%), диарея 1-2 степени (35%). Побочные эффекты 3-4 степени, обусловленные введением препарата, отмечены у 22 (52%) больных, отмена препарата в связи с токсичностью осуществлена у 10 (24%). Редукция дозы или перерывы в лечении осуществлены у 38% и 59% больных соответственно и были обусловлены нейтропенией и легочной инфекцией. Летальные исходы зафиксированы у 5 больных и во всех случаях были обусловлены либо прогрессированием заболевания (2), либо сопутствующими осложнениями (инсульт, делирий, пневмония). У 5 (12%) больных на фоне проводимого лечения выявлено развитие интерстициальной пневмонии 2 степени, потребовавшей назначения стероидов у всех и прекращения лечения у 4 пациентов. Авторы делают вывод о перспективности дальнейшего изучения данного препарата, для которого потенциальной угрозой является возникновение интерстициальной пневмонии – осложнения, потенциально угрожающего жизни.

Если обобщать исследования, представленные на данном конгрессе ASCO для лечения метастатического НМРЛ, очевидно стремление найти способы повышения эффективности уже существующим иммуноонкологическим и таргетным препаратами. Вот почему так много исследований различного рода комбинаций с существующими лечебными подходами. Иногда это удается, иногда нет, но нельзя скептически относиться к попыткам научиться использовать доступные препара-

ты на 100%. Ибо новые лекарства с лучшей эффективностью и меньшей токсичностью появляются не каждый день.

### Литература:

1. Ramalingam SS, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab + ipilimumab versus platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: Three-year update from CheckMate 227 Part 1. ASCO 2020, abstract 9500.
2. Reck M, Ciuleanu TE, Cobo Dols M, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/ recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. ASCO 2020, abstract 9501.
3. Maemondo M, Fukuhara T, Saito H, et al. NEJ026: Final overall survival analysis of bevacizumab plus erlotinib treatment for NSCLC patients harboring activating EGFR-mutations. ASCO 2020, abstract 9506.
4. Wang X, Zeng M. First-line tyrosine kinase inhibitor with or without aggressive upfront local radiation therapy in patients with EGFRm oligometastatic non-small cell lung cancer: Interim results of a randomized phase III, open-label clinical trial (SINDAS) (NCT02893332). ASCO 2020, abstract 9508.
5. Smit EF, Nakagawa K, Nagasaka M, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-mutated metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim results of DESTINY-Lung01. ASCO 2020, abstract 9504.

# ASCO20: ДОСТИЖЕНИЯ В ТЕРАПИИ УРОТЕЛИАЛЬНОГО РАКА И РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



**Носов Дмитрий Александрович, ФГБУ ЦКБ Управления делами Президента РФ, Москва**

В данном разделе я бы выделил несколько исследований, результаты которых имеют крайне важное значение для практикующих онкологов.

## Распространенный или метастатический уротелиальный рак

Результаты рандомизированного исследования фазы III Javelin Bladder 100 [1], по всей видимости, уже в ближайшее время изменят сложившиеся стандартные лечебные подходы. В данном исследовании 700 пациентов распространенным уротелиальным раком без признаков прогрессирования после завершения 4-6 курсов платиносодержащей химиотерапии первой линии были рандомизированы в две группы; в первой группе пациенты получали терапию авелумабом (анти-PD1-L1 антитело) в комбинации с наилучшей поддерживающей терапией по выбору врача, а во второй – только наилучшую поддерживающую терапию. Поддерживающая терапия проводилась до прогрессирования и/или неприемлемой токсичности. Первичной целью исследования была оценка общей выживаемости (ОВ), вторичные цели включали в себя выживаемость без прогрессирования (ВБП), частоту объективных ответов (ЧОО) в соответствии с критериями RECIST v. 1.1, безопасность и переносимость. При рандомизации пациентов стратификационными факторами являлись эффективность платиносодержащей химиотерапии (полный ответ, частичный ответ, стабилизация) и локализация метастазов (висцеральные/не висцеральные).

На момент публикации результатов медиана наблюдения за пациентами составила около 19,6 мес.

Поддерживающая терапия авелумабом после завершения платиносодержащей химиотерапии способствовала существенному увеличению медианы общей выживаемости с 14,3 до 21,4 мес. ( $p < 0,001$ ) и 1,5-летней выживаемости с 44% до 61% соответственно (рис.1). Улучшение показателей общей выживаемости наблюдалось как в общей популяции пациентов, так и в подгруппе PD-L1+ пациентов. В подгруппе PD-L1 негативных пациентов также отмечено улучшение показателей выживаемости при данных сроках наблюдения. Более того, в процессе поддерживающей терапии авелумабом дополнительно у 10% пациентов была зарегистрирована объективная регрессия (у 6% полная регрессия).

В общей популяции пациентов 1-летняя выживаемость без прогрессирования в группе авелумаба составила 30%, в то время как в группе пациентов, получавших наилучшую поддерживающую терапию, данный показатель всего 13% ( $p < 0,001$ ). При этом 75% пациентов, не получавших поддерживающую терапию авелумабом, имели возможность в последующем получить различные варианты 2-й линии терапии после прогрессирования, в том числе с включением анти-PD1 антител. Частота иммуоопосредованных нежелательных явлений также была выше в группе авелумаба (29,4% vs 7,0%). В целом по профилю безопасности терапия авелумабом соответствовала ранее установленному в других клинических исследованиях профилю токсичности, который представляется благоприятным и управляемым. Таким образом, столь оптимистичные результаты исследования позволяют предположить, что поддерживающая терапия авелумабом будет рекомендована к клиническому использованию у пациентов с распространенным или метастатическим уротелиальным раком с отсутствием признаков прогрессирования после завершения 4-6 курсов индукционной терапии с включением платиновых производных.

В другом исследовании IMvigor110 изучалась эффективность адьювантной терапии другим анти-PD1-L1 ингибитором – атезолизумабом, у пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря с высоким риском прогрессирования (ypT3-T4a или pN+ ст.) после радикальной цистэктомии и с наличием противопоказаний к назначению цисплатина [2]. Допускалось

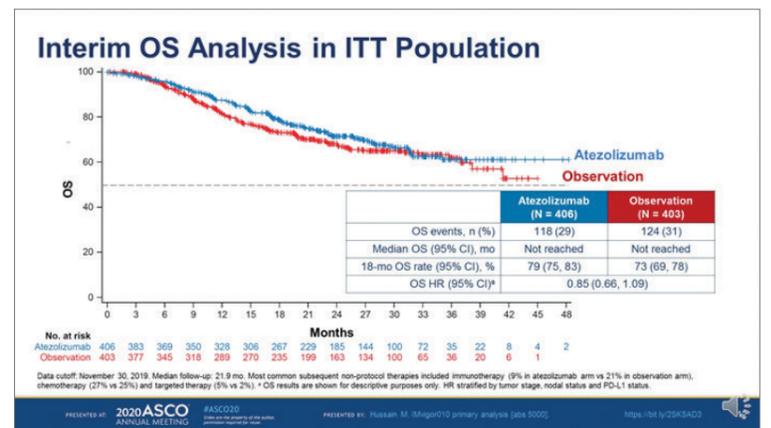
также включение пациентов (ypT3-T4a или ypN+ ст.), получавших неоадьювантную химиотерапию перед цистэктомией при наличии у них резидуальной опухоли после операции. В общей сложности 809 пациентов были рандомизированы 1:1 в группу наблюдения или адьювантной терапии атезолизумабом в течение 12 мес. после хирургического лечения. Из всех включенных пациентов неоадьювантную химиотерапию получили 48% больных.

К сожалению, адьювантная иммунотерапия не смогла улучшить показатели прогрессивной выживаемости как в общей популяции больных, так и у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 на иммуокомпетентных клетках. Показатель 18-месячной прогрессивной выживаемости в обеих группах составил приблизительно 50%. Таким образом, нео- или адьювантная химиотерапия с включением цисплатина продолжает оставаться стандартной опцией в отношении пациентов с высоким риском рецидива после радикальной цистэктомии. Если пациент не способен перенести данный вид терапии, то он подлежит динамическому наблюдению после радикальной цистэктомии.

## Рак предстательной железы

Устные доклады, представленные на виртуальном конгрессе ASCO 2020 по теме рака предстательной железы, были посвящены в основном результатам 2 фазы клинических исследований, из которых можно было бы выделить 2 исследования.

В ходе рандомизированного исследования 2 фазы LACOG-0415 авторы тестировали гипотезу отказа от кастрационной терапии при проведении системного лечения больным местнораспространенным или метастатическим гормоночувствительным (некастрационно-резистентным) раком предстательной железы, не получавшим ранее кастрационной терапии по поводу распространенного процесса [3]. Идея заключалась в снижении частоты возможных осложнений, непосредственно связанных с проведением кастрационной терапии, – синдром вспышки, развитие остеопороза, слабости, увеличение веса, снижение либидо. В общей сложности 128 пациентов были рандомизированы в 3 группы: в первой группе проводилась стандартная терапия комбинацией абиратерон + преднизолон + агонисты ЛПРГ, во второй группе была использована комбинация апалутамид + абиратерон + преднизолон (без агонистов ЛПРГ), в третьей группе – монотерапия апалутамидом (антиандроген нового поколения). Эффективность комбинации апалутамид + абиратерон + преднизолон (без агонистов ЛПРГ) оказалась сопоставима со стандартным вариантом терапии комбинацией абиратерон + преднизолон + агонисты ЛПРГ с точки зрения биохимического контроля за заболеванием (снижение уровня ПСА <0,2 нг/мл). Снижение уровня ПСА (>80% от исходного значения) на 25 неделе лечения достоверно чаще наблюдалось в первых двух группах. Авторы сделали вывод, что отказ от кастрационной терапии агонистами



**Рисунок 2.** Общая выживаемость пациентов, получавших адьювантную иммунотерапию в исследовании IMvigor110.

ЛПРГ в пользу комбинации, направленной на максимальное подавление андроген-зависимого сигнального пути, возможен и в будущем может стать одной из лечебных опций у отдельной группы пациентов.

В другом исследовании изучалась возможность клинического использования неоадьювантной терапии перед радикальной простатэктомией у больных операбельным раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования (ПСА >20 нг/мл, Глисон >7 или cT3-T4) [4]. Данный подход пока не стал стандартом лечения, но известно, что в случае достижения полного морфологического ответа (pCR) или при наличии минимальной резидуальной опухоли (MRD, объем жизнеспособной опухоли <5 мм) после неоадьювантной терапии вероятность биохимического рецидива у больных после радикальной простатэктомии приближается к нулю. По литературным данным pCR и MRD может быть достигнут в 17-30% случаев при длительной неоадьювантной терапии с включением агонистов ЛПРГ и антиандрогенов нового поколения. В исследовании 2 фазы пациенты с операбельным раком предстательной железы с высоким риском были рандомизированы в 2 группы. В первой группе больные перед операцией в течение 6 мес. получали комбинацию абиратерон + агонисты ЛПРГ, во второй – комбинацию абиратерон + апалутамид + агонисты ЛПРГ. Частота pCR и MRD оказалась сопоставимой в обеих группах – 20%. Авторы собираются продолжить поиск молекулярных маркеров, способных предсказать pCR и MRD, и выделить группу пациентов, которая могла бы избежать радикальной простатэктомии. В настоящее время проводится изучение данного подхода в рамках рандомизированного исследования 3 фазы.

## Неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы

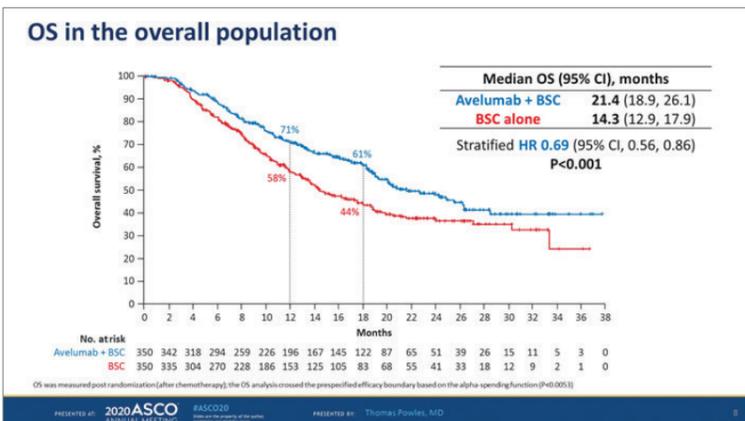
На ASCO 2020 в ходе постерной дискуссионной сессии были представлены обновленные данные по общей выживаемости больных неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, получавших терапию антиандрогенами нового поколения (даролутамид, энзалутамид, апалутамид) в комбинации с кастрационной терапией в рамках трех крупных рандомизированных

клинических исследований 3 фазы – ARAMIS, PROSPER и SPARTAN. В эти исследования включались пациенты, у которых при относительно высокой скорости удвоения ПСА (<10 мес.) на фоне кастрационной терапии не смогли выявить метастазы с помощью рутинных рентгенологических методов обследования (КТ, МРТ, скинтиграфия костей). Ранее все эти препараты уже были одобрены для клинического использования в этой популяции больных, т.к. их добавление к кастрационной терапии агонистами ЛПРГ способствовало существенному увеличению медианы времени до развития метастазов и удлинению время до появления симптомов болезни по сравнению с контрольной группой, в которой больные продолжали получать только кастрационную терапию агонистами ЛПРГ.

В исследовании ARAMIS, в которое было включено 1509 пациентов нмКРРПЖ, ранее было продемонстрировано, что добавление даролутамида к кастрационной терапии в сравнении с плацебо + кастрационная терапия существенно увеличивало время до появления метастазов с 18 мес. до 40 мес. при минимальной частоте нежелательных явлений [5]. При медиане времени наблюдения за больными 29 мес. отмечено достоверное снижение относительного риска смерти на 31% и увеличение 3-летней общей выживаемости с 78% до 83% в пользу даролутамида (HR=0,69;  $p < 0,003$ ) (рис.3). Медиана времени до появления болевого синдрома также была значительно выше в группе даролутамида – 25,4 мес. и 40,3 мес.

В схожем по дизайну исследовании PROSPER сравнение проводилось между комбинацией энзалутамид + кастрационная терапия и плацебо + кастрационная терапия [6]. В общей сложности 1400 пациентов с нмКРРПЖ были включены в это исследование. При медиане времени наблюдения 48 мес. отмечено достоверное увеличение медианы общей выживаемости на 11 мес. в группе энзалутамида (56 мес. vs 67 мес.) (HR 0,73;  $P = 0,0011$ ). Улучшение показателей общей выживаемости наблюдалось независимо от исходного уровня ПСА и индекса Глисона до начала терапии. В группе плацебо приблизительно 65% пациентов при прогрессировании болезни получали различные виды терапии в последующих линиях.

Продолжение на стр. 5



**Рисунок 1.** Общая выживаемость пациентов, получавших поддерживающую терапию в исследовании Javelin Bladder 100.

МОСКВА • КРОКУС ЭКСПО

**XXIV**

**11-13**

**НОЯБРЯ**

**РОССИЙСКИЙ  
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ  
КОНГРЕСС – 2020**



[WWW.ROSONCOWEB.RU](http://WWW.ROSONCOWEB.RU)

Начало на стр. 3

В схожем по дизайну исследовании PROSPER сравнение проводилось между комбинацией энзалутамид + кастрационная терапия и плацебо + кастрационная терапия [6]. В общей сложности 1400 пациентов с нмКРРПЖ были включены в это исследование. При медиане времени наблюдения 48 мес. отмечено достоверное увеличение медианы общей выживаемости на 11 мес. в группе энзалутамида (56 мес. vs 67 мес.) (HR 0,73; P=0,0011). Улучшение показателей общей выживаемости наблюдалось независимо от исходного уровня ПСА и индекса Глисона до начала терапии. В группе плацебо приблизительно 65% пациентов при прогрессировании болезни получали различные виды терапии в последующих линиях. На виртуальном конгрессе ASCO 2020 также были представлены данные по общей выживаемости пациентов с нмКРРПЖ, получавших терапию в рамках исследования SPARTAN [7]. В данном исследовании 1207 пациентов были рандомизированы в 2 группы: в первой после развития кастрационно-резистентной формы нематастатического рака предстательной железы больные получали апалутамид 240 мг/день в комбинации с кастрационной терапией, во второй – плацебо + кастрационную терапию. При медиане времени наблюдения за больными 52 мес. отмечено достоверное увеличение медианы общей выживаемости с 59,9 до 73,9 мес. (HR=0,784; p=0,016). Ранее в 2018 г.

Figure 2. Kaplan-Meier analysis of overall survival

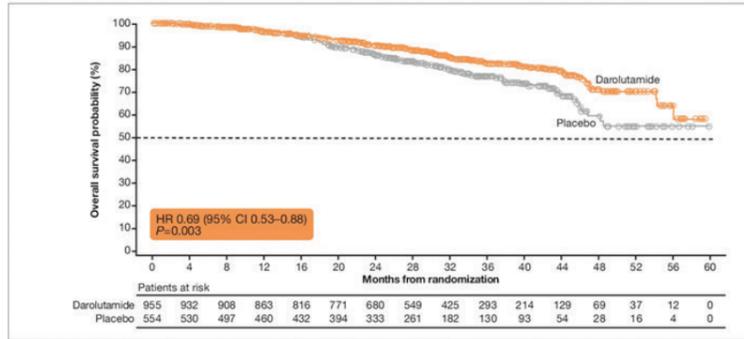


Рисунок 3. Общая выживаемость больных нмКРРПЖ, получавших комбинацию даролутамид + кастрационная терапия в исследовании ARAMIS.

было продемонстрировано значительное увеличение медианы времени до развития метастазов с 16,2 до 40 мес., а также времени до появления симптомов болезни и начала цитотоксической химиотерапии в группе пациентов, получавших апалутамид. Наиболее частым видом осложнений 3-4 ст. на фоне терапии являлась гипертензия (16%). Частота других видов нежелательных явлений (диарея, сыпь) была минимальной и не превышала 5%. Таким образом, для больных нематастатическим КРРПЖ добавление антиандрогенов нового поколения к кастрационной терапии не только способствует клинически значимому удлинению времени до появления метастазов и увеличению времени до появления симптомов болезни, но и достоверно увеличивает продолжительность жизни этих пациентов при хорошей переносимости терапии. С внедрением новых методов диагностики (ПЭТ/

КТ с ПСМА) следует ожидать сокращения популяции пациентов с нематастатическими формами КРРПЖ. По представленным ранее данным, у 55% пациентов с помощью данных методов удается выявить отдаленные метастазы и у 45% локорегионарный рецидив, что, безусловно, повысит значимость использования методов локального воздействия (лучевая терапия) в дополнение к лекарственным подходам [8].

**Источники:**

1. Thomas Powles, et al. Maintenance avelumab + best supportive care (BSC) versus BSC alone after platinum-based first-line (1L) chemotherapy in advanced urothelial carcinoma (UC): JAVELIN Bladder 100 phase III interim analysis. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr LBA1).
2. Hussain M, Powles T, Albers P, Castellano D, et al. IMvigor010: Primary analysis from a phase III randomized

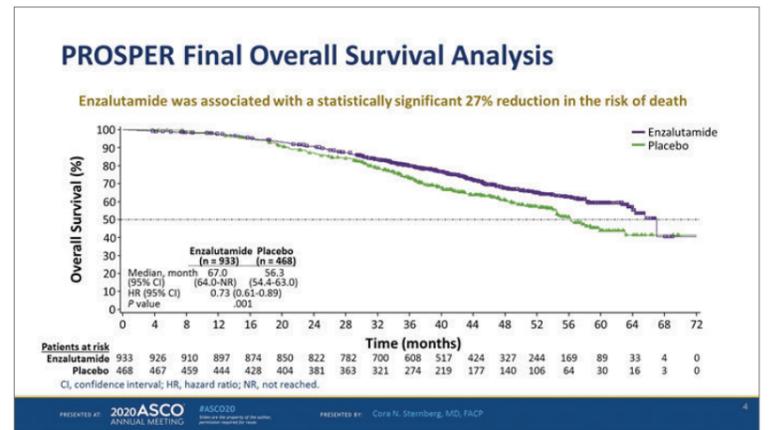


Рисунок 4. Общая выживаемость больных нмКРРПЖ, получавших комбинацию энзалутамид + кастрационная терапия в исследовании PROSPER.

study of adjuvant atezolizumab (atezo) versus observation (obs) in high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma (MIUC). *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 5000).

3. Maluf F, Fay A, Souza V, et al. Phase II randomized study of abiraterone acetate plus prednisone (AAP) added to ADT versus apalutamide alone (APA) versus AAP+APA in patients with advanced prostate cancer with noncastrate testosterone levels (LACOG 0415). *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 5505).
4. Efsthathiou E, Boukova MA, Spetsieris N, et al. Neoadjuvant apalutamide (APA) plus leuprolide (LHRHa) with or without abiraterone (AA) in localized high-risk prostate cancer (LHRPC). *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 5504).
5. Fizazi K, Shore N, Tammela T, et al. Overall survival (OS) results of phase III ARAMIS study of darolutamide (DARO) added to androgen deprivation therapy

(ADT) for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 5514).

6. Sternberg C, Fizazi K, Saad F, et al. Final overall survival (OS) from PROSPER: A phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 5515).
7. Small E, Saad F, Chowdhury S, et al. Final survival results from SPARTAN, a phase III study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 5516).
8. Fendler WP, Weber M, Iravani A, et al. Prostate-specific membrane antigen ligand positron emission tomography in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. 2019 doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1050.

## ДУРВАЛУМАБ В КОМБИНАЦИИ С ЭТОПОЗИДОМ И ЦИСПЛАТИНОМ ИЛИ КАРБОПЛАТИНОМ ПРОДЕМОНСТРИРОВАЛ ВЫСОКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО, В ТОМ ЧИСЛЕ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

На долю мелкоклеточного рака легкого (МРЛ) приходится около 15% всех случаев рака легкого [1]. МРЛ является эпителиальной нейроэндокринной опухолью высокой степени злокачественности и характеризуется крайне агрессивным течением и плохим прогнозом: на момент постановки диагноза 60-70% пациентов имеют отдаленные метастазы, а медиана общей выживаемости в этом случае при отсутствии лечения не превышает 2-4 месяцев [2,3]. Стандартом первой линии терапии МРЛ на протяжении последних нескольких десятилетий являлись платиносодержащие режимы химиотерапии в комбинации с этопозидом. Однако несмотря на первоначальную высокую чувствительность к химиотерапии (ХТ) у подавляющего большинства пациентов с распространенным МРЛ в ближайшие сроки после прекращения химиотерапии отмечается прогрессирование заболевания, а медиана продолжительности жизни при применении таких режимов составляет 9-11 месяцев [3,4]. В настоящее время подходы к терапии МРЛ начинают меняться – применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в первой линии терапии позволило увеличить продолжительность жизни пациентов с

распространенным МРЛ, впервые медиана общей выживаемости превысила 1 год [5]. В рамках конгресса ASCO 2020 были представлены результаты финального анализа общей выживаемости в исследовании III фазы CASPIAN, которые подтвердили эффективность дурвалумаба (моноклонального антитела PD-L1) в комбинации с этопозидом и карбоплатином или цисплатином (EP) в качестве первой линии терапии распространенного МРЛ. Добавление дурвалумаба к EP привело к значимому улучшению общей выживаемости (ОВ): медиана ОВ составила 12,9 мес. в группе дурвалумаб + EP по сравнению с 10,5 мес. в группе EP (OR=0,75; 95% ДИ 0,62-0,91; p=0,0032). Через 24 месяца оставались живы 22,2% пациентов в группе дурвалумаб + EP и 14,4% – в группе EP [6]. Выживаемость без прогрессирования через 24 месяца составила 11% в группе дурвалумаб + EP по сравнению с 2,9% в группе EP. Частота подтвержденного объективного ответа также была на 10% выше в группе дурвалумаб + EP (68%) по сравнению с EP (58%). Ответ на лечение сохранялся на протяжении 24 месяцев у 13,5% пациентов, получавших дурвалумаб + EP, и только у 3,9% пациентов в группе EP [6]. Также на конгрессе ASCO были представлены результаты подгруппового анализа, в котором оценивалась эффективность комбинации

дурвалумаб + EP у пациентов с метастатическим поражением головного мозга. На момент включения в исследование наличие метастазов в головном мозге было подтверждено у 28 из 268 (10,4%) пациентов в группе дурвалумаб + EP и у 27 из 269 (10,0%) пациентов в группе EP. Преимущество комбинации дурвалумаб + EP по сравнению с EP в отношении общей выживаемости было продемонстрировано как для пациентов с метастазами в головном мозге, так и для пациентов без метастатического поражения головного мозга на момент включения в исследование (OR=0,73 [95% ДИ 0,42-1,29] и OR=0,78 [95% ДИ 0,64-0,95]). Аналогичные результаты были получены и в отношении ВВП независимо от наличия метастазов в головной мозг (OR=0,73 [95% ДИ 0,42-1,29] и OR=0,78 [95% ДИ 0,64-0,95]). Частота развития метастазов в головном мозге при первом прогрессировании у пациентов без исходного поражения головного мозга была сопоставимой среди получавших дурвалумаб + EP и только EP (8,3% и 9,5% соответственно), несмотря на то, что в группе EP почти 8% пациентов получили профилактическое облучение головного мозга [7]. По результатам анализа данных второй экспериментальной группы исследования CASPIAN при добавлении тремелимумаба (моноклонального антитела к CTLA-4) к дурвалумабу и EP отмечалась тенденция

к улучшению ОВ по сравнению с группой EP, однако эти различия не были статистически значимыми (OR=0,82; 95% ДИ 0,68-1,00; p=0,0451 [для подтверждения статистической значимости требовалось значение p<0,0418]) [6]. Безопасность и переносимость комбинации дурвалумаб + EP соответствовала известным профилям безопасности препаратов. Нежелательные явления 3-й или 4-й степени тяжести наблюдались у 62,3% пациентов в группе дурвалумаб + EP и у 62,8% – в группе только EP [6]. Применение дурвалумаба в сочетании с EP положительно сказалось на качестве жизни пациентов и на увеличении времени до появления основных симптомов болезни [6]. Результаты анализов исследования CASPIAN, представленные на конгрессе ASCO 2020, продемонстрировали устойчивое улучшение общей выживаемости при добавлении дурвалумаба к стандартному режиму EP, в том числе и для пациентов с метастатическим поражением головного мозга, и снова подтвердили, что комбинированные режимы иммунохимиотерапии с применением ингибиторов PD-L1 должны стать новым стандартом терапии распространенного МРЛ. Использование данного подхода в широкой клинической практике улучшит результаты лечения пациентов с распространенным МРЛ без значительного увеличения токсичности.

**Список литературы:**

1. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. [gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf](http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf).
  2. Travis WD, et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2015.
  3. Bernhardt EB, Jalal SI. Small Cell Lung Cancer. *Cancer Treat Res*. 2016; 170: 301-322.
  4. Farago AF, Keane FK. Current standards for clinical management of small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2018; 7(1): 69-79.
  5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small Cell Lung Cancer Version 3.2020, 02/05/2020. URL: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/scl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/scl.pdf).
  6. Paz-Ares L, et al. Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC (ES-SCLC): Updated results from the phase III CASPIAN study. *J Clin Oncol*. 2020; 38: 15\_suppl, 9002-9002.
  7. Chen Y, et al. First-line durvalumab plus platinum-etoposide in ES-SCLC (CASPIAN): Impact of brain metastases on treatment patterns and outcomes. *J Clin Oncol*. 2020; 38: 15\_suppl, 9068-9068.
- Статья предоставлена компанией «АстраЗенка». Публикуется в редакции авторов.

# ВИРТУАЛЬНЫЙ МИР ASCO 2020 И РЕАЛЬНАЯ ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ



**Тюляндина Александра Сергеевна**  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Это был необычный конгресс ASCO 2020, который мы непременно запомним и в будущем будем рассказывать молодым коллегам о пандемии, об отмене конгрессов и конференций, об эпохе виртуальных видеотрансляций, которые теперь станут частью нашей жизни. Но несмотря на необычность настоящей ситуации, конгресс ASCO 2020 дал нам возможность внести изменения в рутинную практику лечения больных, в том числе и с онкогинекологической патологией. Остановимся на наиболее значимых исследованиях ASCO 2020.

## Рак яичников

### Победа агрессивной хирургии

Главным событием ASCO 2020 в онкогинекологии являются окончательные позитивные результаты долгожданного исследования DESKTOP III, которому посвящена отдельная публикация, в связи с этим не будем его подробно разбирать [1]. Только отмечу, что хирургическое лечение рецидивов рака яичников необходимо применять с тщательной избирательностью и в специализированных центрах, занимающихся этой проблемой. Таким центром является MSKCC в Нью-Йорке, славящийся высококвалифицированной хирургией при распространенном раке яичников. Доктор Zivanovich на ASCO 2020 доложил результаты рандомизированного исследования II фазы, где пациентки (N=98) с платиночувствительным рецидивом и критериями отбора для хирургического лечения, соответствующими AGO score в исследовании DESKTOP III, были рандомизированы в 2 группы: только хирургическое лечение и хирургическое лечение + HIPEC с использованием карбоплатина [2]. В последующем пациентки в обеих группах получали платиносодержащую химиотерапию. Частота полной циторедукции составила 82% в экспериментальной группе и 94% в контрольной. В исследовании не было получено достоверных различий во времени без прогрессирования (ВВП): медиана ВВП составила 12,3 мес. у пациенток в группе HIPEC и 15,4 мес. в группе контроля (p=0,09). Та же самая тенденция наблюдалась при оценке общей выживаемости (ОВ): медиана продолжительности жизни (ПЖ) составила 53,1 мес. и 69,2 мес. соответственно (p=0,26). Полученные авторами цифры отдаленных результатов в группе только хирургического

лечения сопоставимы с данными, опубликованными в DESKTOP III. Таким образом, цитируя дискуссанта доктора Harter, стоит отметить, что хирургия при рецидивах рака яичников должна оставаться «холодной». Методика HIPEC не привнесла вклад в лечение платиночувствительных рецидивов. Основопологающим значением при планировании оперативного лечения является хирургическое лечение в объеме полной циторедукции, поэтому тщательный отбор больных для агрессивного лечебного подхода требует также холодную голову хирурга при принятии решения.

### Увлекательный мир PARP-ингибиторов в лечении рака яичников

Важным событием на ASCO 2020 являлись финальные результаты исследования SOLO2 [3]. Напомню, что в исследовании SOLO2 принимали участие больные с патогенной мутацией BRCA1/2 и низкодифференцированной серозной или эндометриальной аденокарциномой яичников, маточной трубы, брюшины. Пациентки получали платиносодержащую линию химиотерапии и при достижении полного или частичного ответа рандомизировались на две группы: олапариб в таблетированной форме 300 мг 2 раза в сутки внутрь до прогрессирования или плацебо. Результаты медианы ВВП были доложены на ASCO 2017, где получено достоверное улучшение ВВП в пользу PARP ингибитора: 19,1 мес. против 5,5 мес. соответственно, HR 0,30 (95% CI 0,22-0,41), что делает исследование позитивным. [4]. Однако скептики ожидали данные ОВ, рассуждая о балансе эффективности и стоимости поддерживающей терапии. Финальный анализ ОВ не продемонстрировал достоверного увеличения ПЖ: в группе олапариба медиана составила 51,7 мес., в группа плацебо – 38,8 мес. (p=0,0537). Однако 38% больных в группе контроля получали PARP-ингибиторы в дальнейшем. При исключении этой когорты пациентов авторы получили достоверное различие в пользу олапариба с увеличением медианы ПЖ на 16,3 мес. и снижением риска смерти на 44%. В группе PARP-ингибитора медиана ПЖ составила 51,7 мес., в группе плацебо – 35,4 мес., HR 0,56 (95% CI 0,35-0,97). Стоит также подчеркнуть, что каждая 5-я больная (22%) в группе олапариба продолжает получать поддерживающую терапию более 5 лет без признаков прогрессирования. Это означает, что назначение олапариба в поддерживающем режиме при платиночувствительном рецидиве однозначно может быть рекомендовано больным с мутацией BRCA1/2. Теперь сравним полученное преимущество от использования олапариба в поддерживающем режиме после ХТ в исследованиях SOLO1 и SOLO2. Напомню, что в SOLO1 пациенты получали олапариб/плацебо в поддерживающем режиме после 1-й линии химиотерапии [5]. Различия медианы ВВП между группой контроля и группой, получавшей олапариб, составляет в настоящий момент примерно 36 мес. в пользу олапариба (напомню, что медиана ВВП в группе олапариба не достигнута на момент анализа). В исследовании SOLO2 эта разница в медианах ВВП составляет 13,6 мес. Таким образом, чем раньше мы начинаем назначать больным с му-

тацией BRCA1/2 PARP-ингибиторы, тем лучший эффект мы наблюдаем. Поэтому рекомендуется определять наличие мутации BRCA1/2 во время постановки диагноза или в процессе 1-й линии терапии. Если пациентка с BRCA-ассоциированным раком яичников не смогла по каким-либо причинам получить олапариб в поддерживающем режиме после 1-й линии, то целесообразно назначить данный препарат при первом возникшем платиночувствительном рецидиве. Стоит обратить внимание на постер, посвященный второму важному вопросу: как оценивать прогрессирование при поддерживающей терапии PARP-ингибиторами. На этот вопрос отвечает анализ соотношения маркерного прогрессирования по критериям RECIST на основании данных исследования SOLO2 (N=275) [6]. Авторы показали низкую конкордантность между двумя этими параметрами. У 96% больных при наличии повышения маркера CA125 отмечалось прогрессирование по критериям RECIST. Однако почти в половине случаев (48%) при наличии опухолевого прогрессирования уровень маркера CA125 оставался в пределах нормы. Авторы пришли к выводу, что при назначении дорогостоящего лечения PARP-ингибитором рекомендовано регулярное КТ исследование с целью раннего выявления рецидива, посчитав, что такие критерии, как симптомы болезни и концентрация в плазме CA125, не являются достаточными для своевременного выявления прогрессирования. Теперь перейдем от монотерапии PARP-ингибиторами к комбинации данных препаратов с другими таргетными агентами. Напомню, что на ASCO 2014 доктор Lui продемонстрировала многообещающие данные исследования II фазы, где больные с платиночувствительным рецидивом рака яичников получили достоверное преимущество от лечения комбинацией олапариба и цедиранаба в сравнении с монотерапией олапарибом: 16,5 мес. против 8,2 мес. соответственно (p=0,007) [7]. Мнения экспертов в тот момент разделились на вдохновенных идей комбинации PARP-ингибитора и ингибитора тирозинкиназы (низкомолекулярным ингибитором рецепторов VEGFR-1,-2,-3, а также c-Kit) и скептиков, которые сомневались в столь высокой эффективности, в особенности при отсутствии сравнения с платиносодержащей химиотерапией. Поэтому следующим этапом была организация исследования III фазы NRG-GY004 с рандомизацией на 3 рукава (N=565): 1) платиносодержащая ХТ с последующим наблюдением; 2) олапариб 300 мг 2 раза в сутки внутрь до прогрессирования; 3) комбинация олапариб 200 мг 2 раза в сутки внутрь и цедиранаба 30 мг ежедневно внутрь до прогрессирования [8]. Приблизительно 23% больных в каждой группе были носительницами мутации генов BRCA1/2. К сожалению, в исследовании не было получено достоверных различий в медиане ВВП при сравнении трех групп: 10,3 мес. в группе ХТ, 8,2 мес. в группе олапариба и 10,4 мес. в группе комбинации. Медиана ПЖ во всех трех группах была сопоставима и составила 31,3 мес., 29,2 мес. и 30,5 мес. соответственно. Стоит обратить внимание, что для больных с мутацией BRCA1/2 (правда группы были не-

многочисленны – от 34 до 40 больных) отмечалось достоверное увеличение медианы ВВП при использовании комбинации по сравнению с ХТ со снижением риска прогрессирования на 45%: HR 0,55 (95%CI 0,32-0,94). Медиана ВВП в группе ХТ составила 10,5 мес., в группе олапариба – 12,7 мес. и в группе комбинации олапариба и цедиранаба – 18,8 мес. Для больных с диким типом BRCA1/2 различия не были получены. Авторы сделали выводы, что, несмотря на то, что исследование оказалось негативным (конечная точка не была достигнута), пациентки с мутацией BRCA1/2 могут иметь преимущество от использования терапии олапарибом и цедиранабом. Дальнейшие исследования по поиску молекулярных предиктивных маркеров будут продолжены. Заканчивая обзор о PARP-ингибиторах, стоит вспомнить исследование III фазы NSGO-AVANOVA2/ENGOT-OV24, которое было доложено на ASCO 2019 [9]. В исследование включались больные с платиночувствительным рецидивом рака яичников, где пациентки получали нирапариб до прогрессирования или комбинацию нирапариб+бевацизумаб до прогрессирования. К сожалению, сравнение с платиносодержащей химиотерапией, являющейся стандартом, не было запланировано. Исследователи показали достоверное увеличение медианы ВВП с 5,5 до 12,5 мес. при использовании комбинации (p<0,0001). В этом году авторы продемонстрировали в постерном докладе данные по ПЖ [10], где различия не были получены. Медиана ПЖ в группе нирапариба составила 27,8 мес., группе комбинации – 29,4 мес. (p=0,30). Таким образом, комбинация PARP-ингибитора с бевацизумабом в качестве линии терапии является дорогостоящей и не увеличивающей ПЖ больных с платиночувствительным рецидивом рака яичников. При этом мы не обладаем данными о сравнении данной комбинации со стандартными режимами химиотерапии.

## Рак шейки матки

Опять возвращается волна дискуссий по поводу адьювантной терапии при раке шейки матки. Коллеги из Китая продемонстрировали данные крупного исследования III фазы, в которое включались больные раком шейки матки IB1-IIA2 с наличием факторов риска неблагоприятного прогноза: метастазы в л/у, вовлечение параметриев, позитивный край резекции опухоли или инвазия стромы [11]. В исследование включено 1080 больных, которые рандомизировались в три группы: 1) ЛТ на малый таз, СОД 50 Гр; 2) ЛТ на малый таз, СОД 50 Гр и радиомодификация цисплатином 30-40 мг/м<sup>2</sup>, 5 введений ежедневно; 3) 2 курса ХТ паклитаксел и цисплатин, затем ЛТ на малый таз, СОД 50 Гр, после окончания ЛТ еще 2 курса ХТ по прежней схеме («сэндвич-режим»). Группы были сопоставимы практически по всем факторам, кроме одного: в группу только ЛТ странным образом попало меньше больных с метастатическим поражением л/у (18,3%), тогда как в группах ХЛТ и «сэндвич» режима – 30,1% и 29,7% соответственно. Только 62,3% больных смогли окончить ХЛТ и 73,4% – весь запланированный объем в режиме «сэндвич», самостоятельная ЛТ

– 98,8%. Авторы показали, что в группе высокого риска (при наличии метастазов в лимфатические узлы, вовлечения параметриев и положительных краев резекции) достоверным преимуществом обладал «сэндвич режим», тогда как ЛТ и ХЛТ имели схожие результаты: 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 81,8%, 68,8% и 69,1% соответственно. В группе промежуточного риска (лимфоваскулярная инвазия и глубокая инвазия стромы) ХЛТ и режим «сэндвич» имеют схожие результаты, но достоверно лучше, чем одна ЛТ: 90,1%, 89% и 83,3% соответственно. Авторы также продемонстрировали, что частота отдаленных метастазов в группе высокого риска достоверно ниже при использовании режима «сэндвич», тогда как число локальных рецидивов было одинаково при использовании всех трех режимов. Учитывая спорные данные по использованию «сэндвич-режима» при раке шейки матки, эксперты ожидают результаты двух других крупных международных исследований NRG/GOG 263 и 724 для того, чтобы убедиться в целесообразности такого подхода.

## Рак эндометрия

Всегда приятно наблюдать за совместной работой нескольких научных институтов. Примером такого сотрудничества является совместная работа 10 научных центров США для анализа своих данных по лечению рака эндометрия пембролизумабом совместно с ХТ карбоплатином и паклитакселом в первой линии [12]. В исследование включено 46 больных, нарушение в системе репарации ДНК (dMMR) наблюдалось у 20% пациенток. На терапию ответило значительное число больных – 33/43 (74,4%). Пациентки с dMMR не достигли медианы ВВП, для больных с отсутствием нарушения в системе репарации ДНК (pMMR) медиана составила 9 мес. Полученные многообещающие данные позволили инициировать исследование III фазы по изучению в первой линии стандартной химиотерапии паклитакселом и карбоплатином в комбинации с пембролизумабом у больных раком эндометрия. Подводя итоги, этот конгресс ASCO 2020 позволил нам уверенно оперировать больными с платиночувствительными рецидивами рака яичников, но при разумной продуманной селекции пациенток. Немного ослабили позиции HIPEC технологии. Все мощнее и сильнее укрепляются PARP-ингибиторы в лечении рака яичников. Доложены результаты исследований II фаз по изучению перспективных препаратов при лечении рецидивов рака яичников. Не сдает позиции адьювантная химиотерапия при лечении рака шейки матки. Иммунотерапия продолжает пускать корни в терапевтические подходы при раке шейки матки и эндометрия.

В заключение хочется отметить, что виртуальный режим конгресса удобен, не ухудшает восприятие научной мысли, которую хотят донести докладчики до аудитории. Но, безусловно, мы привыкли не только вкушать научные данные, но и чувствовать дух и энергетику ASCO. Побывав один раз, увидев масштаб и организацию этого мероприятия, проработанную до ме-

Продолжение на стр. 7

Начало на стр. 6

лочей в течение многих лет, каждый год желаешь вернуться. Пробежаться по бесконечно длинному коридору McCormick Place между сессиями и переговорами, поддерживать выступающих коллег с докладами и постерами, в перерыве между лекциями во время ланча постоять в очереди в Макдональдс, найти свой выход к автобусу по коридором первого этажа и в последний день, садясь в него, сказать: «До свидания МакКормик, до встречи в следующем году».

**Список литературы:**

1. Du Bois A, Schouli J, Vergote I, et al. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive

surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. JCO 38: 2020 (suppl. abstr. 6000).  
 2. Zivanovich O, Chi D, Zhou Q, et al. A randomized phase II trial of secondary cytoreductive surgery (SCS) ± carboplatin hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer (ROC). JCO 38: 2020 (suppl. abstr. 5501).  
 3. Poveda A, Floquet A, Ledermann J, et al. Final overall survival (OS) results from SOLO2/ENGOT-ov21: A phase III trial assessing maintenance olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation. JCO 38: 2020 (suppl. abstr. 6002).  
 4. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablet as maintenance therapy in patients with

platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutations (SOLO2/ENGOT-ov21): A double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017; 18 (9): 1274-1284.  
 5. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer N Engl J Med. 2018; 379: 2495-2505.  
 6. Tjokrowidjaja A, Lee CK, Friedlander M, et al. Concordance between CA-125 and RECIST progression in patients with germline BRCA-mutated platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer with a PARP inhibitor as maintenance therapy after response to chemotherapy. JCO 38: 2020 (suppl. abstr. 6014).  
 7. Liu JF, Barry WT, Birrer M, et al. Overall survival and updated progression-

free survival outcomes in a randomized phase II study of combination cediranib and olaparib versus olaparib in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer. Ann Oncol. 2019; 30(4): 551-557.  
 8. Liu JF, Brady MF, Matulonis UA, et al. A phase III study comparing single-agent olaparib or the combination of cediranib and olaparib to standard platinum-based chemotherapy in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology GY004). JCO 38: 2020 (suppl. abstr. 6003).  
 9. Mirza MR, Lundqvist EA, Birrer MJ, et al. Niraparib plus bevacizumab versus niraparib alone for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NSGO-AVANOVA2/ENGOT-ov24): a randomised, phase 2, superiority trial. Lancet Oncol. 2019; 20 (10): 1409-1419.  
 10. Mirza M, Nywang G, Lund B, et al. Final

survival analysis of NSGO-AVANOVA2/ENGOT-ov24: Combination of niraparib and bevacizumab versus niraparib alone as treatment of recurrent platinum-sensitive ovarian cancer – A randomized controlled chemotherapy-free study. JCO 38: 2020 (suppl. abstr. 6012).  
 11. Huang H, Feng Y, Wan T, et al. Sequential chemoradiation versus radiation alone or concurrent chemoradiation in adjuvant treatment after radical hysterectomy for stage IB1-IIA2 cervical cancer (STARS Study): A randomized, controlled, open label, phase III trial. JCO 38: 2020 (suppl. abstr. 6007).  
 12. Pineda MJ, Schilder J, Hill DG, et al. A bid ten cancer research consortium phase II trial of pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel for advanced or recurrent endometrial cancer. JCO 38: 2020 (suppl. abstr. 6022).

# ASCO20: РАК ПИЩЕВОДА. РАК ЖЕЛУДКА. РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. РАК ПЕЧЕНИ



**Трякин Алексей Александрович**  
**МКНЦ им. А.С. Логинова,**  
**г. Москва К31 Сити, Москва**  
**ФГБУ «НМИЦ онкологии**  
**им. Н.Н. Блохина»**  
**Минздрава России, Москва**

**Резектабельные стадии**

После исследования CROSS предоперационная ХЛТ стала безоговорочно стандартным подходом в лечении рака пищевода II-III стадии. В то же время для аденокарцином пищевода (АП), являющихся преобладающим подтипом в странах Западной Европы и США, возможно применение и неoadъювантной/периперационной химиотерапии (ХТ). Остается неизвестной и необходимость сочетания обоих подходов при АП. В постерном сообщении на ASCO 2020 исследователи из MSKCC (Нью-Йорк, США) ретроспективно сравнили эффективность индукционной ХТ режимами FOLFOX (n=73) или паклитаксел+карбоплатин (n=251) с последующей ХЛТ (в рамках исследования CALGB 80803) и пациентов, получивших только ХЛТ режимом CROSS (n=144). Наилучший показатель 2-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) был достигнут в группе с индукционными 3 курсами FOLFOX (64%) по сравнению с индукционным паклитакселом и карбоплатином или без индукционной ХТ (2-летняя ОВ 45-40%) [1]. Другое исследование RTOG1010

было посвящено изучению необходимости добавления к ХТ трастузумаба при проведении предоперационной ХЛТ больным аденокарциномой пищевода с гиперэкспрессией HER2neu. 203 пациента были рандомизированы в группу ХЛТ (СОД 50 Гр) еженедельного паклитаксела и карбоплатина с или без добавления трастузумаба. Применение трастузумаба, к сожалению, не увеличило ни частоту рCR (27-29%), ни БРВ и общую выживаемость (ОВ) [2].

**Местнораспространенный рак пищевода**

Несмотря на успехи тримодального подхода в лечении рака пищевода, ряд пациентов не могут быть подвергнуты хирургическому лечению вследствие распространенности опухолевого процесса или сопутствующей патологии. В таких ситуациях единственным вариантом радикального лечения является самостоятельная ХЛТ с включением цисплатина/фторурацила или еженедельного паклитаксела и карбоплатина. Из Китая на ASCO 2020 были представлены два рандомизированных исследования, посвященные поиску оптимального режима ХТ при проведении одновременной ХЛТ плоскоклеточного рака пищевода. В первом из них сравнивались режимы XELOX, PF (цисплатин+фторурацил) и монотерапия капецитабином [3]. Наименее токсичным, как и следовало ожидать, оказался капецитабин, но и выживаемость в этой группе была с недостоверной тенденцией к ухудшению. В другом исследовании сравнивались комбинации паклитаксел+карбоплатин, паклитаксел+цисплатин и паклитаксел+фторурацил [4]. Показатели эффективности у всех режимов были схожи, однако наименее токсичным был режим паклитаксел + карбоплатин.

**Паллиативная терапия**

Дисфагия – наиболее частый сим-

птом рака пищевода. В настоящее время существуют различные подходы к ее устранению у пациентов с распространенными стадиями, наиболее эффективными являются стентирование и лучевая терапия (дистанционная или брахитерапия). Исследователи из Великобритании сравнили у пациентов с метастатическим раком пищевода эффективность одного стентирования или стентирования с последующей дистанционной лучевой терапией (20 Гр за 5 фракций или 30 Гр за 10 фракций). Оказалось, что добавление лучевой терапии не улучшало отдаленные показатели контроля дисфагии, качества жизни и общей выживаемости, но приводило к практически двукратному снижению частоты кровотечений из опухоли [5].

**Рак желудка**

**Резектабельные стадии**

Периоперационная ХТ комбинацией FLOT является стандартом лечения операбельного рака желудка, и текущие исследования направлены на попытку улучшения результатов комбинированного лечения посредством добавления новых препаратов к режиму FLOT. В рандомизированном исследовании II/III фазы PETRARCA изучалось добавление к FLOT трастузумаба и пертузумаба (4 курса до и после операции с последующими 9 курсами трастузумаба и пертузумаба) у пациентов с гиперэкспрессией HER2neu. На ASCO 2020 были представлены результаты первого этапа (II фаза, 81 пациент), задачей которого было увеличение частоты рCR на ≥13% [6]. Таргетная терапия повысила токсичность режима, главным образом, за счет диареи (3-4 ст. с 5% до 41%). Исследование оказалось позитивным: частота рCR выросла с 12% до 35%, отмечена тенденция к повышению БРВ (HR 0,57; 95% ДИ 0,278-1,139). Другое рандомизированное исследование II/III фазы RAMSES/FLOT7 изучало добавление раму-

**Моя интерпретация результатов**

Предоперационная ХЛТ на основе еженедельного паклитаксела и карбоплатина остается стандартным подходом в лечении плоскоклеточного рака пищевода II-III стадии. Необходимость проведения неoadъювантной ХТ перед ХЛТ остается недоказанной, однако я обычно применяю 3-4 курса химиотерапии mDCF (каждые 2 недели) или 2-3 курса DCF (каждые 3 недели) с целью уменьшения выраженности дисфагии, улучшения нутритивного статуса пациента, выигрыша во времени для планирования и организации последующей ХЛТ.

При аденокарциномах пищевода в ситуациях, когда выполнение R0-резекции не вызывает сомнения, мой предпочтительный подход – проведение периперационной химиотерапии режимом FLOT (у ослабленных больных возможна замена его на FOLFOX). При большей распространенности первичной опухоли (тесное прилегание к магистральным сосудам, бронхам или трахеи) после индукционной химиотерапии (4 курса FLOT или FOLFOX) я рекомендую проведение ХЛТ режимом CROSS.

У пациентов с распространенным раком пищевода с дисфагией стандартным подходом остается стентирование. Однако в ситуациях, когда в дальнейшем планируется проведение радикального лечения с включением лучевой терапии самостоятельно или предоперационно, постановка стента не рекомендуется, так как повышает частоту осложнений при проведении ХЛТ. В таких ситуациях оправдана постановка микрогастростомы, выполнение аргоно-плазменной коагуляции, проведение неoadъювантной ХТ.

цирумаба к периперационному режиму FLOT [7]. Основной задачей исследования было повышение частоты «выявленного лечебного патоморфоза». Высокая послеоперационная летальность пациентов с опухолями пищевода-желудочного перехода в группе рамуцирумаба привела к изменению протокола и исключению этих пациентов из набора и последующего анализа. Рамуцирумаб не увеличил частоту лечебных патоморфозов, однако отмечалось достоверное повышение частоты R0-резекций (с 83% до 97%) и уменьшение частоты pN+ (с 61% до 50%).

**Метастатический рак**

После опубликования результатов исследования RAINBOW стандартным подходом второй линии терапии стала комбинация еженедельного паклитаксела с рамуцирумабом. В последние годы другой таксан – доцетаксел – все чаще применяется у пациентов в периперационной

или терапии первой линии, что поднимает вопрос об обоснованности использования паклитаксела после прогрессирования на доцетакселе. На ASCO 2020 было доложено исследование RAMIRIS (n=111), в котором в качестве второй линии терапии сравнивались две комбинации с включением рамуцирумаба – FOLFIRI и еженедельный паклитаксел. Оказалось, что у пациентов, ранее получавших таксан, режим с FOLFIRI удвоил частоту объективного ответа (с 11% до 22%) и ВДП (с 2,1 до 4,6 мес.) [8]. Стандартным подходом в первой линии терапии пациентов с гиперэкспрессией HER2neu являются двойные комбинации на основе производных платины и фторпиримидинов с трастузумабом. Продолжение трастузумаба во второй линии терапии оказалось неэффективным, по-видимому, по причине потери гиперэкспрессии HER2neu у большинства пациентов после прогрессирования на трастузумабе. Не улучшило

Продолжение на стр. 8

Начало на стр. 7

результаты и использование других анти-HER2 препаратов, таких как лапатиниб, пертузумаб и TD-M1. В связи с этим вдвойне впечатляющими выглядят результаты исследования DESTINY-Gastric01. Больные HER2-позитивным раком желудка, получившие ранее не менее двух линий терапии, были рандомизированы на трастузумаб дерукстекан (конъюгат трастузумаба и цитостатика) или терапию по выбору исследователя (иринотекан или паклитаксел). Новый препарат достоверно увеличил частоту объективного ответа (с 12% до 42,9%), ВДП (с 3,5 до 5,6 мес.) и ОБ (с 8,4 до 12,5 мес.) [9]. Основной токсичностью были пневмониты, развившиеся у 9,6% пациентов.

### Моя интерпретация результатов

Периоперационная терапия FLOT продолжает оставаться стандартным режимом в программе комбинированного лечения. В случае гиперэкспрессии HER2neu я добавляю трастузумаб только на предоперационном этапе, учитывая повышение частоты объективного ответа и низкую токсичность.

Возможность комбинации рамцирумаба с режимом FOLFIRI является эффективным подходом у пациентов, ранее получавших доцетаксел. У пациентов, плохо переносящих фторпиримидины, возможно использование иринотекана в комбинации с рамцирумабом. Появление нового препарата трастузумаба дерукстекана значительно расширяет наши возможности в лечении рецидивов HER2-позитивного рака желудка.

### Рак поджелудочной железы

В лечении резектабельного рака поджелудочной железы стандартным подходом является выполнение хирургического вмешательства с последующей адъювантной химиотерапией режимами (в порядке убывания эффективности) FOLFIRINOX, GemCap, гемцитабином и капецитабином. Однако плохая переносимость адъювантной терапии, низкий процент ее начинающих после операции (около 50%) и тот факт, что частота нерадикальных вмешательств «резектабельного» рака достигает 40-60%, требуют применения лекарственной терапии неoadъювантно. В 2019 году исследование Prer-02/JSAP-05 показало, что проведение двух курсов неoadъювантной химиотерапии гемцитабином и S1 достоверно улучшило ОБ по сравнению с аналогичной адъювантной химиотерапией.

Исследование SWOG S1505 (n=102), доложенное на ASCO 2020, поставило задачей сравнение двух режимов в качестве периоперационной терапии (12 недель терапии до и после операции) – FOLFIRINOX и гемцитабин+наб-паклитаксел. Эффективность (2-летняя ОБ) режимов оказалась схожей, 85% смогли завершить предоперационный этап, 72% были прооперированы

[10]. Другое рандомизированное исследование ESPAC-5F включило 90 больных погранично резектабельным раком поджелудочной железы, получивших 8 недель неoadъювантной ХТ (FOLFIRINOX или GemCap), ХЛТ или сразу хирургическое лечение. Всем пациентам после операции была запланирована адъювантная ХТ. Неoadъювантная терапия не увеличила частоту R0/1 резекций, но достоверно улучшила ОБ по сравнению с хирургией на первом этапе (1-годичная ОБ 42% против 77%). В группе ХЛТ показатели ОБ уступали неoadъювантной ХТ [11].

### Моя интерпретация результатов

Для планирования лечения локализованного рака поджелудочной железы крайне важна грамотная оценка распространенности процесса радиологом и хирургом (разграничение на резектабельный, погранично резектабельный, нерезектабельный процесс) и последующего планирования лечения. При резектабельном и погранично резектабельном раке мой подход – проведение на первом этапе неoadъювантной химиотерапии. ЛТ, по-видимому, не имеет особого места в лечении локализованного рака поджелудочной железы. Точно ответить на этот вопрос должно рандомизированное исследование Alliance A021501, сравнивающее у больных погранично резектабельным раком предоперационную ХТ FOLFIRINOX ± ЛТ.

### Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР)

#### Локализованный ГЦР

В лечении местнораспространенного ГЦР важную роль занимает метод химиоэмболизации печеночной артерии (ХЭПА). Наряду с классическим вариантом ХЭПА на основе липиодол в последнее время все активнее применяется методика с DEB, где большая селективность достигается за счет применения микросфер с химиопрепаратом. Ранее проведенные исследования и их метаанализ показали схожую или лучшую эффективность и переносимость DEB. Противоположные результаты были представлены на ASCO 2020 из Японии, где в рандомизированном исследовании PRESIDENT 200 пациентов получали селективную ХЭПА с эпирубицином и липиодолом или DEB. Частота «постэмболизационного синдрома» была выше в группе с липиодолом, однако и частота полных клинических ответов возросла более чем в два раза (с 28% до 75%) [12].

#### Метастатический ГЦР

Сразу два исследования на ASCO 2020 представили результаты, способные изменить подходы к выбору терапии первой линии. В первом из них, выполненном в Китае (n=668), в качестве первой линии сравнивались новый мультикиназный препарат донафениб

и сорафениб. У 90% больных этиологическим фактором был гепатит В. Донафениб продемонстрировал лучшую переносимость, схожую частоту объективного ответа (2,7% vs 4,6%) и повысил ОБ (10,3 vs. 12,1 мес.) [13]. В другом исследовании Ib фазы, изучавшем комбинацию ленватиниба и пембролизумаба, приняло участие 100 пациентов, ранее не получавших системную терапию. Комбинация показала высокую эффективность, превышающую показатели лучшего на сегодняшний день режима атезолизумаб + бевацизумаб: частота объективного ответа составила 36%, медиана ВВП – 8,6 мес., медиана ОБ – 22,0 мес. [14].

### Моя интерпретация результатов

С целью ХЭПА возможно применение обеих методик – с липиодолом и микросферами. Последние ассоциируются с лучшей переносимостью и, по-видимому, с большей эффективностью. Для оценки отдаленной эффективности обоих подходов необходимо дождаться результатов анализа выживаемости исследования PRESIDENT. Арсенал активных препаратов и комбинаций в лечении ГЦР стремительно расширяется. Препарат донафениб уже вряд ли займет лидирующие позиции по причине низкой частоты объективного ответа и необходимости проведения проверочного исследования на некайской популяции больных. Высокая эффективность комбинации ленватиниба с пембролизумабом требует подтверждения в текущем исследовании III фазы. А до его завершения режимом выбора продолжает оставаться атезолизумаб с бевацизумабом.

### Список литературы:

1. Carr R, Hsu M, Tan KS, et al. PET-directed chemoradiation (CRT) with induction FOLFOX compared to induction carboplatin/paclitaxel (CP) in patients with locally advanced esophageal adenocarcinoma (EA). *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 4554).
2. Safran H, Winter KA, Wigle DA, et al. Trastuzumab with trimodality treatment for esophageal adenocarcinoma with HER2 overexpression: NRG Oncology/ RTOG 1010. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 4500).
3. Jia R, Shan T, Wan L, et al. X versus XELOX versus PF in definitive concurrent chemoradiotherapy (DCRT) for local advanced squamous esophageal cancer (ESCC): Update from a multicenter, open-label, randomized III trial, CRTCOESC trial. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 4531).
4. Ai D, Ye J, Chen Y, et al. Final results of a phase III randomized trial of comparison of three paclitaxel-based regimens concurrent with radiotherapy for patients with local advanced esophageal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 4564).
5. Byrne AT, Adamson D, Porter C, et al. Radiotherapy after esophageal cancer stenting (ROCS): A pragmatic randomized controlled trial evaluating the role of palliative radiotherapy in

- maintaining swallow. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 4569).
6. Hofheinz RD, Haag GM, Ettrich TJ, et al. Perioperative trastuzumab and pertuzumab in combination with FLOT versus FLOT alone for HER2-positive resectable esophagogastric adenocarcinoma: Final results of the PETRARCA multicenter randomized phase II trial of the AIO. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 4502).
7. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Schmalenberg H, et al. Perioperative ramucirumab in combination with FLOT versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma (RAMSES/FLOT7): Results of the phase II-portion – A multicenter, randomized phase II/III trial of the German AIO and Italian GOIM. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 4501).
8. Lorenzen S, Thuss-Patience PC, Pauligk C, et al. FOLFIRI plus ramucirumab versus paclitaxel plus ramucirumab as second-line therapy for patients with advanced or metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with or without prior docetaxel: Results from the phase II RAMIRIS Study of the AIO. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 4514).
9. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: A randomized, phase II, multicenter, open-label study (DESTINY-Gastric01). *J Clin*

- Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 4513).
10. Sohal D, Duong MT, Ahmad SA, et al. SWOG S1505: Results of perioperative chemotherapy (peri-op CTx) with mfolfirinix versus gemcitabine/nab-paclitaxel (Gem/nabP) for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma (PDA). *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 4504).
11. Ghaneh P, Palmer DH, Cicconi S, et al. ESPAC-5F: Four-arm, prospective, multicenter, international randomized phase II trial of immediate surgery compared with neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine or FOLFIRINOX or CRT in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 4505).
12. Ikeda M, Inaba Y, Tanaka T, et al. A prospective randomized controlled trial of selective TACE using drug-eluting beads loaded with epirubicin versus selective conventional transarterial chemoembolization using epirubicin-lipiodol for HCC: The JIVROSG-1302 PRESIDENT study. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 4518).
13. Bi F, Qin S, Gu D, et al. Donafenib versus sorafenib as first-line therapy in advanced hepatocellular carcinoma: An open-label, randomized, multicenter phase II/III trial. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 4506).
14. Zhu AX, Finn RS, Ikeda M, et al. A phase Ib study of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 4519).

## СНИЖАЕТ ЛИ ОБМЕН СМС-СООБЩЕНИЯМИ РИСК ОТМЕНЫ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ АРОМАТАЗЫ В АДЬЮВАНТНОМ РЕЖИМЕ У БОЛЬНЫХ РАННИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ? Результаты рандомизированного исследования SWOG S1105

Нарушение режима приема ингибиторов ароматазы при раке молочной железы является распространенным явлением среди больных и увеличивает риск рецидива. Обмен текстовыми сообщениями между врачом и пациенткой может повысить приверженность к лекарственным препаратам. Dawn L. Hershman с соавторами провели рандомизированное клиническое исследование, в котором одна группа пациенток отправляла и получала текстовые сообщения по поводу терапии, а другая группа не обменивалась сообщениями. Группы включали женщин в постменопаузе с ранним раком молочной железы, принимающих ингибиторы ароматазы в течение >30 дней с запланированной продолжительностью ≥36 месяцев. Тестовые сообщения отправлялись два раза в неделю в течение 36 месяцев. Содержание сообщений было сосредоточено на преодолении барьеров для продолжения лекарственной терапии, а также включало подсказки к действию, уведомления, касающиеся эффективности препаратов, и рекомендации продолжать терапию. Оценка проводилась в обеих группах каждые 3 месяца. Главным критерием эффективности было выбрано время до нарушения приверженности к терапии. Нарушение приверженности подтверждали анализом метаболитов ингибиторов ароматазы в моче. С 2012 по 2013 гг. в 40 центрах США были включены и оценены 702 женщины (348 в группе текстовых сообщений и 354 в группе без текстовых сообщений). Приверженность к терапии через 36 месяцев составила 55,5% для группы, отправлявшей сообщения, и 55,4% для контрольной группы. Первичный анализ показал отсутствие различий во времени до нарушения приверженности между группами (HR=0,89; P=0,18). Также в исследовании не было отличий в самостоятельном репортировании нарушения режима терапии женщинами за 3 года (10,4% против 10,3%; HR=1,16; P=0,57).

Таким образом, SWOG S1105 – первое крупное долгосрочное рандомизированное исследование по вмешательству, направленному на улучшение приверженности к терапии ингибиторами ароматазы. Нарушение приверженности имело место более чем у половины пациенток. К сожалению, обмен текстовыми сообщениями дважды в неделю не улучшил приверженность к лечению.

«По-видимому, персональный подход к каждой больной важнее и может улучшить показатели соблюдения режима терапии ингибиторами ароматазы», – заключают авторы.

**Источник:** Hershman DL, Unger JM, Hillyer GC, et al. Randomized Trial of Text Messaging to Reduce Early Discontinuation of Adjuvant Aromatase Inhibitor Therapy in Women With Early-Stage Breast Cancer: SWOG S1105. *J Clin Oncol* 2020; 38(19): 2122-2129.

# МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК ПИЩЕВОДА – НОВЫЕ НАДЕЖДЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ



**Чичиков Евгений Игоревич**  
Hadassah Medical Moscow,  
Москва

Лекарственное лечение пациентов, страдающих нерезектабельным или метастатическим раком пищевода, всегда представляло собой сложную клиническую задачу. Ограниченный набор вариантов схем терапии и скромные результаты химиотерапии не позволяли достичь серьезных успехов в лечении данного заболевания. Так, 5-летняя общая выживаемость больных, начиная с первой линии, не превышала 4-5%. При прогрессировании болезни после первой линии терапии прогноз большинства пациентов считался неблагоприятным, и эффективных опций последующего лечения, по сути, не существовало.

Однако с момента появления иммунотерапии в лечении многих онкологических заболеваний наметились существенные сдвиги. Подобные изменения коснулись и подходов к лечению рака пищевода.

В июне 2020 г. FDA одобрило ингибитор PD-1 ниволумаб для применения у пациентов с нерезектабельным или метастатическим плоскоклеточным раком пищевода в качестве второй линии лечения после применения фторпиримидинов и препаратов платины.

Основанием для одобрения препарата стали результаты многоцентрового рандомизированного открытого ис-

следования 3 фазы ATTRACTION-3. В исследование было включено 419 пациентов с нерезектабельным, рецидивным или метастатическим плоскоклеточным раком пищевода, получивших ранее как минимум один цикл химиотерапии, включавшей фторпиримидины и препараты платины. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу ниволумаба в дозе 240 мг каждые 2 недели (n=210) или в группу химиотерапии в режиме доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> (каждые 3 недели) или паклитаксел 100 мг/м<sup>2</sup> (еженедельно в течение 6 недель с интервалом в 14 дней) по выбору исследователя (n=209).

При анализе результатов исследования изучалась общая выживаемость, частота объективных ответов и выживаемость без прогрессирования заболевания. Общая выживаемость в группе ниволумаба оказалась статистически значимо выше, чем в группе химиотерапии. Медиана общей выживаемости составила 10,9 месяца (95% ДИ 9,2-13,3) и 8,4 месяца (95% ДИ 7,2-9,9) соответственно (HR=0,77; p=0,0189), причем показатели общей выживаемости не зависели от уровня экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках. Частота объективных ответов была 19,3% и 21,5% соответственно. Длительность объективного ответа составила 6,9 месяца (95% ДИ 5,4-11,1) в группе ниволумаба и 3,9 месяца (95% ДИ 2,8-4,2) в группе химиотерапии. Статистически значимого различия для времени без прогрессирования болезни получено не было (HR=1,1).

Ниволумаб продемонстрировал благоприятный профиль токсичности. Частыми нежелательными явлениями на фоне терапии ниволумабом были сыпь, диарея, запоры, тошнота, снижение аппетита, миалгии, кашель, инфекции верхних дыхательных путей, пневмонии, астения, гипотиреоз.

Ранее в 2019 году FDA на основании двух клинических исследований одобрило для применения пембролизумаб при раке пищевода. В рандомизированное исследование 3

фазы KEYNOTE-181 было включено 628 пациентов с распространенным раком пищевода после прогрессирования болезни на фоне первой линии химиотерапии. В этом протоколе проводилось сравнение эффективности монотерапии пембролизумабом (200 мг, каждые 3 недели) с одним из трех предложенных режимов химиотерапии по выбору исследователя.

У пациентов с плоскоклеточным раком пищевода и экспрессией PD-L1  $\geq 10$  медиана общей выживаемости составила 10,3 месяца в группе пембролизумаба и 6,3 месяца в группе химиотерапии. Частота общих ответов была 22% в группе пембролизумаба в сравнении с 7% в группе пациентов, получавших химиотерапию.

В предшествующее исследование 2 фазы KEYNOTE-180 был включен 121 пациент с распространенным, метастатическим раком пищевода после двух или более линий лечения. Частота объективных ответов также составила 20% среди 35 пациентов с экспрессией PD-L1. У пациентов с объективными ответами в 5 случаях он длился 6 месяцев и более, а в 3 случаях – 12 месяцев и более.

Частыми нежелательными явлениями оказалась астения, сыпь, тошнота и диарея.

Таким образом, с появлением в онкологической практике ингибиторов контрольных точек в терапии второй линии нерезектабельного или распространенного рака пищевода появилась новая надежда – эффективная терапевтическая модальность, обладающая благоприятным профилем токсичности и высокой эффективностью в сравнении со стандартной химиотерапией.

## Источники:

1. База SEER 2020.
2. Kato K, et al. *Lancet Oncol.* 2019; 20(11): 1506-1517.
3. Веб-сайт FDA.
4. Kim SB, et al. *ESMO 2019. Annals of Oncology* (2019) 30 (suppl\_9): ix42-ix67.
5. Shah MA, et al. *JAMA Oncol.* 2019; 5(4): 546-550.

# ВОЗОБНОВЛЕНИЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ПОСЛЕ ИХ ОТМЕНЫ ИЗ-ЗА ИММУНОПОСРЕДОВАННЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ: АНАЛИЗ ДАННЫХ БАЗЫ ВОЗ

Частота отмены терапии различными ингибиторами контрольных точек из-за развития иммуноопосредованных нежелательных явлений (НЯ) всегда сообщается в клинических исследованиях 2 и 3 фазы. При этом крайне редко репортируется частота возобновления терапии этими препаратами.

Задачей наблюдательного когортного исследования была частота возобновления исходного иммуноопосредованного НЯ после повторного назначения ингибитора контрольных точек. Дополнительными целями были анализ факторов, ассоциированных с появлением НЯ, частота повторных НЯ, связанная с видом ингибитора, а также частота появления

нового, ранее не имевшего место НЯ. 24 079 отчетов фармаконадзора из более чем 130 стран базы данных Всемирной организации здравоохранения Vigibase было посвящено иммуноопосредованным НЯ. Возобновление терапии ингибиторами контрольных точек имело место у 452 из 6123 пациентов (7,4%). Чаще всего авторы выявили возврат к монотерапии ингибиторами PD-1 или PD-L1, реже – к монотерапии ингибиторами CTLA-4.

132 рецидива НЯ было выявлено в исследовании (28,8%). С наибольшей вероятностью (P=0,01) отмечалось возобновление таких НЯ, как колит (отношение шансов (ОШ) 1,77), гепатит (ОШ 3,38) и пневмонит (ОШ

2,26). Реже всего возобновлялись НЯ, связанные с поражением надпочечников (ОШ 0,33, P=0,03). Терапия ингибиторами CTLA-4 в многофакторном анализе оказалась независимым фактором, ассоциированным с возобновлением НЯ (P=0,04).

Таким образом, авторы делают вывод, что возврат к терапии ингибиторами контрольных точек может рассматриваться у отдельных пациентов с соответствующим мониторингом и использованием стандартных алгоритмов для выявления и лечения НЯ. Стоит помнить, что треть больных снова будут иметь токсичность.

**Источник:** Charles Dolladille, et al. *JAMA Oncol.* 2020; 6(6): 865-871.

# COVID-19 У ДЕТЕЙ, БОЛЕЮЩИХ РАКОМ

Ранее сведения о распространенности и течении болезни COVID-19 у детей с онкологическими заболеваниями были представлены недостаточно. Менее 1% случаев, зарегистрированных в Китае, описывались у детей младше 10 лет. Педиатрическая программа MSK Kids в онкологическом центре Memorial Sloan Kettering (Нью-Йорк) является одной из крупнейших программ лечения рака у детей в США. В начале 2020 года в рамках программы исследователи разработали план скрининга и тестирования для снижения риска, связанного с коронавирусной болезнью.

В период с 10 марта по 12 апреля 2020 г. было проведено в общей сложности 335 тестов на SARS-CoV-2 у детей, больных раком, и их попечителей. Из 178 детей (107 мальчиков и 71 девочка, средний возраст 11,1 лет) 20 (11,2%) пациентов имели положительные результаты теста. Средний возраст инфицированных составил 15,9 года. Среди пациентов, которые изначально имели симптомы болезни или были скринированы из-за высокого риска (например, контакт с больным человеком), частота позитивных ПЦР тестов SARS-CoV-2 составила 29,3%. Для сравнения, у 120 бессимптомных пациентов и не контактировавших ранее с больными COVID-19 частота позитивных тестов SARS-CoV-2 была всего 2,5% (P<0,001).

Только один ребенок со средней тяжестью течения COVID-19 нуждался в госпитализации. Еще три пациента без выраженных симптомов COVID-19 были госпитализированы с сопутствующей лихорадкой и нейтропенией, связанной с основным заболеванием или плановой химиотерапией. Все остальные пациенты имели легкое течение COVID-19 и лечились дома.

Одновременное обнаружение вируса у ребенка и его родственника, осуществляющего уход, было выявлено в 5 парных случаях, в то время как 5 других детей не заболели COVID-19, несмотря на контакт с инфицированным родственником.

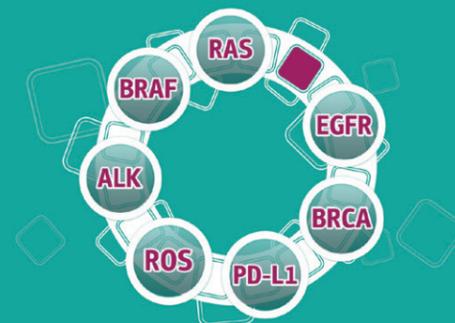
**Авторы считают, что несмотря на небольшое количество пациентов, можно сделать следующие выводы:**

- общая заболеваемость COVID-19 у детей, больных раком, является низкой;
- у детей, больных раком, COVID-19 протекает легко, и только 5% пациентов нуждаются в госпитализации по поводу симптомов COVID-19;
- частота позитивных ПЦР тестов на SARS-CoV-2 среди бессимптомных пациентов крайне мала;
- требуется контроль за состоянием родственников, осуществляющих уход за ребенком;
- мальчики болеют чаще девочек, что согласуется с данными, ранее описанными у взрослых.

**Источник:** Farid Boulad, et al. *JAMA Oncol.* Published online: May 13, 2020.



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



WWW.CANCERGENOME.RU



# ПРОЛОНГИРОВАННАЯ НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ: R.I.P.?



**Деньгина Наталья Владимировна**  
**ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Центр Томотерапии «ЭрСпей», Ульяновск**

История комплексного лечения местнораспространенного рака прямой кишки (РПК) относительно молода. Кажется, совсем недавно лишь хирургический метод считался единственно радикальным, и внедрение тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ) в стандарты лечения в 1990-х годах только укрепило онкологическую общественность в этом мнении. Но в то же время ТМЭ не обеспечивала достаточно высокого уровня локального контроля над опухолью, чтобы быть единственным методом терапии: в дальнейшем у 40-50% больных, перенесших только хирургическое лечение, возникают локальные рецидивы и отдаленные метастазы. Послеопе-

рационная химиолучевая терапия позволила несколько улучшить локальный контроль и общую выживаемость по сравнению только с операцией или операцией в сочетании с лучевой терапией у таких пациентов – пока немецкие исследователи Sauer et al. [1] не показали, что предоперационная химиолучевая терапия (50 Гр на фоне фторпиримидинов) более предпочтительна для пациентов с местнораспространенным РПК по сравнению с послеоперационным лечением, поскольку позволяет достоверно снизить риск локального рецидива (6% вместо 13%) и уменьшить как раннюю, так и позднюю токсичность, хотя преимущества в отношении общей выживаемости авторы не наблюдали. Учитывая тот факт, что для больных со злокачественными опухолями прямой кишки локальный контроль играет колоссальную роль, схема неoadъювантной химиолучевой терапии, предложенная в немецком исследовании CAO/ARO/AIO 2004 года, очень быстро вошла в стандарты лечения местнораспространенного РПК во всем мире, практически полностью вытеснив адъювантное облучение. При этом и ранее широко использовавшаяся схема короткого предоперационного курса лучевой терапии (5 фракций по 5 Гр) отошла на второй план и уж точно перестала бы применяться у больных с местнораспространенными опухолями – если бы не энтузиазм верящих в нее исследователей. Буквально сразу после публикации Sauer 2004 года и внедрения пролонгированного курса хими-

олучевого лечения в стандарты возникли идеи по «реабилитации» схемы 5x5. Короткий курс и более длительный выжидательный период до операции вместо 2-3 суток? 5x5 плюс интенсивная химиотерапия до операции?.. Вариант «TNT» (тотальной неoadъювантной терапии) – короткий курс облучения с последующей интенсивной ХТ – выглядел многообещающе и вызывал огромный интерес после представления 3-летних результатов рандомизированного проспективного исследования польских авторов (К. Вуйко et al. [2]) в 2016 году, в котором было продемонстрировано явное достоверное преимущество в 3-летней общей выживаемости (71,6% против 63,0%;  $p=0,046$ ) в пользу режима 5x5 Гр с последующими 6 курсами CAPOX или 9 курсами FOLFOX4 по сравнению с традиционным химиолучевым лечением и адъювантной химиотерапией. На 38 конгрессе ESTRO в 2019 году профессор Вуйко продемонстрировал 8-летние данные [3], немного поубавив оптимизма, поскольку более длительный период наблюдения практически нивелировал разницу в результатах, как в отношении общей выживаемости (48,8% против 48,6%;  $p=0,35$ ), так и безрецидивной выживаемости (42,6% против 41,0%;  $p=0,64$ ) и риска локальных рецидивов и отдаленных метастазов. Частота поздних осложнений также оказалась одинаковой в обеих группах (21,5% в группе короткого курса облучения с ХТ против 21,2% в группе химиолучевой терапии). Авторы признали абсолютную

адекватность этих двух подходов в лечении больных местнораспространенным cT4 или фиксированным cT3 раком прямой кишки, тем не менее, делая акцент на преимуществе интенсивной стратегии TNT в ближайшие 3-5-летние сроки после проведенного лечения. Параллельно с польским уверенно набирало пациентов голландское мультицентрическое рандомизированное исследование RAPIDO, в котором пациенты с местнораспространенными опухолями получали либо традиционное химиолучевое лечение, либо 5x5 с последующей химиотерапией в течение 18 недель (6 курсов CAPOX или 9 FOLFOX). По его предварительным данным 2017 года, при хорошей переносимости данной схемы у 89% больных удалось добиться R0 резекции, а частота pCR составила 19% [4]. И буквально на днях стали доступны окончательные результаты RAPIDO [5], ознаменовавшие победу интенсификации над постепенностью. И так, в исследование были включены 920 больных с верифицированными опухолями прямой кишки cT4a/b, cN2, рандомизированных на 2 группы: вышеупомянутого короткого курса облучения и интенсивной ХТ и пролонгированного химиолучевого лечения (25-28 фракций по 2-1,8 Гр) на фоне капецитабина, после чего пациентам выполнялась ТМЭ, а в группе сравнения проводилась адъювантная ХТ в соответствии с принятыми стандартами центра. Авторы предположили, что более длительный период от облучения до операции, а также интенсивные режимы ХТ позволят не только добиться адекватного локального контроля, но и снизить частоту любых рецидивов, как отдаленных, так и локорегионарных. Полный патоморфологический ответ в 2 раза чаще регистрировался в группе исследования: 27,7% против 13,8% (OR 2,40 [1,70-3,39];  $p<0,001$ ) по сравнению с группой пролонгированного химиолучевого лечения. Кумулятивный риск рецидивов за 3 года составил 23,7% в исследуемой группе против 30,4% в стандартной (HR 0,76 [0,60-0,96];  $p=0,02$ ). Риск отдаленных метастазов за 3 года достоверно отличался в пользу экспериментальной группы: 19,8% vs 26,6% (HR 0,69 [0,53-0,89];  $p=0,004$ ). При этом качество жизни и выраженность клинических проявлений после низкой передней резекции кишки не отличались ( $p=0,125$  и  $p=0,136$  соответственно). Авторы сделали вывод, что подобная схема позволяет не только снизить риск метастазирования, но и способствовать увеличению частоты сохранения органа. Возможно, такая схема станет основой для дальнейшего развития подхода Watch&Wait. Несомненные преимущества подобного неoadъювантного лечения (5x5 плюс ХТ с отсроченной операцией) были отмечены не раз многими известными специалистами по раку прямой кишки: краткость облучения (равно удобство – 5

дней против 5 недель), вероятная экономическая целесообразность, меньшая токсичность, безопасность применения у пожилых и ослабленных больных, а также равноэффективность (по данным нескольких рандомизированных исследований) в плане отсутствия значимых различий в частоте локальных рецидивов, сохранении сфинктера, общей выживаемости. Короткий курс позволяет начать адекватную химиотерапию (в отличие от неоптимальной при химиолучевом лечении) в кратчайшие сроки; он уже великолепно зарекомендовал себя в подобной последовательной комбинации не только в лечении местнораспространенного, но и впервые диагностированного метастатического рака прямой кишки [6]. Комбинация 5x5 (как вариант гиподифракционированного облучения) с иммунотерапией – это предмет будущих исследований, актуальность которых лежит на поверхности. Результаты исследования RAPIDO оказались еще более актуальными именно сейчас, в период пандемии, когда укороченные интенсивные курсы приобретают большую ценность в сравнении с растянутым во времени лечением. Маловероятно, что онкологическое сообщество сразу даст отставку пролонгированному химиолучевому лечению местнораспространенного рака прямой кишки – но взять на вооружение удобный и, главное, эффективный режим однозначно стоит.

## Литература:

1. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1731-1740.
2. Bujko K, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5x5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Annals of Oncology.* May 2016; Volume 27, Issue 5, p.834-842.
3. Bujko K, et al. 5x5 Gy and consolidation chemotherapy vs chemoradiation for rectal cancer: a phase III study. 2019 ESTRO 38 Abstract book. OC-0274.
4. Marijnen C. OC-0429 Neoadjuvant chemoradiotherapy or 5x5 Gy followed by chemotherapy in rectal cancer: the RAPIDO trial. ESTRO 36 abstract book 2017.
5. Hospers G, Bahadoer RR, Dijkstra EA, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before TME in locally advanced rectal cancer: The randomized RAPIDO trial. *ASCO Meeting Library.* 2020 May 13, online.
6. Bisschop, et al. Short-Course Radiotherapy Followed by Neoadjuvant Bevacizumab, Capecitabine, and Oxaliplatin and Subsequent Radical Treatment in Primary Stage IV Rectal Cancer: Long-Term Results of a Phase II Study. *Ann Surg Oncol.* 2017 Sep; 24(9): 2632-2638.

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ  
 \* RUSSCO \*

2-3  
 октября  
 2020

Москва  
 Кортъярд  
 Марриотт

КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO

# ОНКО-ГИНЕКОЛОГИЯ

www.rosoncweb.ru

# ОДИН В ПОЛЕ НЕ ВОИН, ИЛИ КАК КОМБИНАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЕМОНСТРИРУЕТ СИНЕРГИЗМ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ



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

Не так часто можно услышать позитивные новости о достижениях в лечении распространенного плоскоклеточного рака головы и шеи. Опухоль, возникающая в трудной для оперативного лечения анатомической зоне, склонна к местному рецидивированию и диссеминации. Стандартными подходами в лечении операбельных образований может быть операция с последующей лучевой/химиолучевой терапией или предоперационная

индукционная химиотерапия с последующей химиолучевой терапией и операцией. У больных с местнораспространенным операбельным процессом предпочтение отдается химиолучевой терапии. В качестве химиотерапевтической составляющей чаще всего используются комбинации цисплатина с инфузией 5-фторурацила с добавлением или без доцетаксела. В случае прогрессирования после проведенного лечения с включением химиотерапии на первом этапе опухоль, как правило, демонстрирует резистентность к последующему лекарственному лечению. Не существует эффективной химиотерапии второй линии у больных с рецидивами или метастатическим процессом, в случае если прогрессирование имело место после ранее проведенной цисплатин-содержащей терапии. Последнее время для усиления эффекта химиотерапии или лучевой терапии использовался цетуксимаб, моноклональное антитело к рецептору эпидермального фактора роста, доказавший свою пользу в рандомизированных исследованиях [1]. Другими представителями биологических препаратов стали моноклональные антитела к PD-1 пембролизумаб и ниволумаб. Эти иммуноонкологические препараты назначались в качестве системной терапии второй линии в случае прогрессирования или невозможности получения цисплатин-со-

державшей химиотерапии. Следует признать скромный противоопухольный эффект биологических препаратов. Цетуксимаб не был рекомендован к самостоятельному назначению и используется как добавление к лучевой терапии или химиотерапии для усиления их противоопухольного эффекта. В рандомизированном исследовании CheckMate 141 ниволумаб сравнивали со стандартной монотерапией второй линии (доцетаксел, метотрексат, цетуксимаб) у больных с прогрессированием после ранее проведенной химиотерапии с включением цисплатина [2]. Ниволумаб увеличил частоту объективного эффекта с 5,8% до 13,3% и достоверно увеличил медиану продолжительности жизни с 5,1 до 7,5 мес. Пембролизумаб в подобном по дизайну рандомизированном исследовании Keynote 040 улучшил результаты лечения в сравнении со стандартной монотерапией, увеличив частоту объективного эффекта с 10,1% до 14,6% и медиану продолжительности жизни с 6,9 до 8,4 мес. [3]. На основании результатов этих исследований оба препарата были зарегистрированы для проведения второй линии системной терапии у больных с рецидивами заболевания или метастатическим процессом в случае прогрессирования после ранее проведенной химиотерапии с включением цисплатина.

И вот на конгрессе ASCO, посвященном диагностике и лечению рака головы и шеи, в феврале 2020 года были сообщены результаты проведенного исследования II фазы, в котором изучалась эффективность комбинации цетуксимаба и пембролизумаба в качестве второй линии терапии у больных с платинорефрактерным прогрессированием заболевания [4]. Каждый больной получал пембролизумаб в дозе 200 мг каждые 3 недели и цетуксимаб 400 мг/м<sup>2</sup> первоначально, затем 250 мг/м<sup>2</sup> еженедельно. Лечение продолжали до признаков прогрессирования или непереносимой токсичности. В исследование были включены 33 пациента с медианой возраста 61 год, большинство из которых имели опухоль ротоглотки. Объективный эффект был зарегистрирован у 15 (45%) больных (1 полный и 14 частичных). Медиана продолжительности объективного эффекта составила 14,9 мес., у 16% больных со стабилизацией процесса ее длительность составила 9,5 мес. Медиана продолжительности жизни для всех включенных в исследование пациентов составила 18,4 мес. На фоне лечения было зарегистрировано 3 случая токсичности 3 степени, что потребовало отмены цетуксимаба в двух случаях и обоих препаратов в третьем случае. Полученные результаты комбинации существенным образом отличаются

от эффективности каждого препарата в отдельности и свидетельствуют о синергизме противоопухольного эффекта цетуксимаба и пембролизумаба. Следует ожидать продолжения исследований по изучению данной комбинации и определению биомаркеров, предсказывающих ее эффективность у пациентов с этой сложной для лечения патологией.

## Литература:

1. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1116-27.
2. Ferris RL, Blumenschein JrG, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 1856-1867.
3. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019; 393: 156-167.
4. Sacco AG, Chen R, Ghosh D, et al. An open-label, non-randomized, multi-arm, phase II trial evaluating pembrolizumab combined with cetuximab in patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: updated results of cohort 1 analysis. *Multidisciplinary head and neck cancer symposium 2020, abstract 15.*

## ХИМИОИМУНОТЕРАПИЯ В КАЧЕСТВЕ ВТОРОЙ ЛИНИИ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Появление моноклональных антител – ингибиторов контрольных точек иммунного ответа полностью изменило системную терапию немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Первоначально было показано, что препараты этой группы улучшают результаты второй линии системной терапии в сравнении с доцетакселом у больных НМРЛ с прогрессированием на фоне химиотерапии с включением производных платины. Следствием этого ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб были рекомендованы для проведения второй линии системной терапии НМРЛ, вытеснив в третью доцетаксел и пеметрексед. Далее пембролизумаб, ингибитор PD-1, в виде монотерапии у больных с высокой экспрессией PD-L1 или в комбинации с платиносодержащей терапией независимо от экспрессии PD-L1 стал стандартной первой линией системной терапии, продемонстрировав достоверное улучшение отдаленных результатов в сравнении с химиотерапией. Еще одной опцией системной терапии первой линии является комбинация атезолизумаба, ингибитора PD-L1, совместно с бевацизумабом и платиносодержащей химиотерапией у больных НМРЛ независимо от экспрессии PD-L1. Важным уроком применения моноклональных антител была демонстрация их синергичности с химиотерапией, особенно у больных с низкой экспрессией PD-L1 или ее отсутствием. Рекомендация использования ингибиторов контрольных точек в первой линии химиотерапии уменьшает актуальность их применения во второй. Однако для многих стран, и Россия не

является здесь исключением, требуется длительный переходный период для того, чтобы обеспечить всех больных НМРЛ в первой линии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. И в этом случае опция их назначения во второй линии будет актуальной для тех больных, которые не получили эти препараты в первой. А раз так, актуальным является и попытка назначения комбинации моноклональных антител и химиотерапии в качестве второй линии. С этой позиции интерес представляют результаты исследования II фазы PROLUNG, в котором сравнили эффективность и токсичность доцетаксела и комбинации пембролизумаба и доцетаксела в качестве второй линии системной терапии НМРЛ [1]. В исследование включались пациенты с прогрессированием после ранее проведенной первой линии химиотерапии с включением производных платины независимо от уровня экспрессии PD-L1 и наличия активирующей мутации в гене EGFR. Больные были рандомизированы в группу доцетаксела 75 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели 6 курсов или в группу комбинации доцетаксела в той же дозе и пембролизумаба 200 мг каждые 3 недели с последующей поддержкой пембролизумабом после прекращения введения доцетаксела. Основным критерием эффективности была частота объективного ответа. В исследование было включено 78 больных, из которых у 25 (32%) имела мутация в гене EGFR, у 30 (38%) – экспрессия PD-L1 в опухоли, у 70 (90%) пациентов опухоль была представлена аденокарциномой. Частота

объективного ответа составила 15,8% в группе доцетаксела и 42,5% в группе комбинации, медиана времени до прогрессирования – 3,9 мес. и 9,5 мес. соответственно. У больных с мутацией EGFR чаще наблюдали объективный ответ при назначении комбинации в сравнении с больными без мутации (58,3% и 37,5%), однако это сопровождалось более короткой медианой времени до прогрессирования (6,8 мес. и 9,5 мес.). Можно предположить, что у больных с мутацией EGFR выраженный противоопухольный ответ короткой продолжительностью был обусловлен в первую очередь доцетакселом. При этом медиана продолжительности жизни у больных с мутацией существенно удлинялась при назначении комбинации в сравнении с одним доцетакселом (6,8 мес. и 3,9 мес. соответственно). Добавление пембролизумаба не привело к значительному усилению токсичности. Наиболее часто при использовании комбинации и доцетаксела наблюдались слабость (65% и 63% соответственно), анемия (65% и 50%), тошнота (53% и 47%), диарея (48% и 50%) и нейтропения (40% и 40%). При назначении комбинации чаще наблюдали иммуноопосредованные побочные эффекты 1-2 степени: пневмонит (23% и 5% соответственно), гипотиреоз (28% и 3%). Авторы делают вывод, что назначение комбинации пембролизумаба и доцетаксела приводит к значительному улучшению результатов второй линии системной терапии в сравнении с доцетакселом. Увеличение частоты объективных ответов и продолжительности времени до прогрессирования

Таблица 1. Результаты исследований PROLUNG и KEYNOTE 010 [1, 2].

	Частота объективного ответа	Медиана времени до прогрессирования
<b>Исследование PROLUNG</b>		
Доцетаксел	15,8%	3,9 мес.
Доцетаксел + пембролизумаб	42,5%	9,5 мес.
мутация EGFR+	58,3%	6,8 мес.
мутация EGFR-	37,5%	9,5 мес.
<b>Исследование KEYNOTE 010</b>		
Доцетаксел	–	4,0 мес.
Пембролизумаб	–	3,5 мес.

наблюдается независимо от экспрессии PD-L1 и мутационного статуса гена EGFR и не сочетается с серьезным увеличением токсичности терапии. Следует признать наличие недостатков данного исследования. Сегодня стандартом проведения второй линии является назначение моноклональных антител – ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Поэтому данное исследование не дает ответа на вопрос о преимуществе комбинации доцетаксела и пембролизумаба перед монотерапией пембролизумабом. Мы можем лишь косвенно сравнить по показателям времени до прогрессирования результаты исследования PROLUNG и исследования KEYNOTE 010, в котором оценивалась эффективность пембролизумаба и доцетаксела в качестве второй линии системной терапии [2]. В обоих исследованиях медиана времени до прогрессирования больных, получавших доцетаксел, была практически одинаковой, что косвенно указывает на схожесть прогностических параметров больных. При этом медиана времени до прогрессирования составила 9,5 мес. в группе больных, получавших комбинацию пембролизумаба и доцетаксела, в исследовании PROLUNG, и только 3,5 мес. в группе пембролизумаба исследования KEYNOTE 010.

Это косвенно свидетельствует, что как в первой, так и во второй линии системной терапии наблюдается синергизм от совместного назначения химиотерапии и моноклональных антител – ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Еще одним недостатком исследования PROLUNG является преимущественное включение больных с аденокарциномой легких, что не позволило оценить эффективность комбинации доцетаксела и пембролизумаба при плоскоклеточном варианте опухоли. Хотя, вряд ли мы можем ожидать существенную разницу в результатах в зависимости от гистологии опухоли. Таким образом, результаты исследования PROLUNG свидетельствуют о возможном существенном выигрыше в результатах второй линии системной терапии НМРЛ при использовании комбинации моноклонального антитела – ингибиторов контрольных точек иммунного ответа и возможности использования данного подхода в клинической практике. Только надо помнить, что оформлять использование комбинации надо через заключение врачебной комиссии, пока это не будет внесено в клинические рекомендации. Список литературы представлен на сайте RosOncoWeb

# НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ УРОТЕЛИАЛЬНОГО РАКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОЛНОГО ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ АТЕЗОЛИЗУМАБОМ



**Алексеев Борис Яковлевич**  
ФГБУ «МНИЦ радиологии»  
МЗ РФ, Москва

Уротелиальный рак (УР) – одна из самых часто встречающихся злокачественных патологий мочевыводящих путей; по распространенности она занимает 7-е место в структуре онкопатологии у мужчин и 17-е место у женщин [1]. Возрастной и гендерный состав пациентов преимущественно включает в себя пациентов старше 55 лет, в основном – мужчин [1]. УР встречается у мужчин чаще, чем у женщин (соотношение 5:1), что связано с большим распространением среди мужчин курения и профессий, связанных с канцерогенными веществами, увеличивающими риск развития заболевания [2]. В течение практически трех десятилетий для пациентов с распространенным УР не было зарегистрировано ни одного препарата для терапии. Долгое время золотым стандартом терапевтического лечения была химиотерапия на основе комбинаций с включением препаратов платины: гемцитабин + цисплатин или гемцитабин + карбоплатин. Однако с появлением современных иммуноонкологических препаратов у больных с УР появился шанс на значительное улучшение исхода при, что немаловажно, хорошей переносимости лечения. Атезолизумаб – ингибитор PD-L1, первый онкоиммунологический препарат, одобренный для применения у пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком мочевого пузыря [3]. Препарат комплексно стимулирует противоопухолевый иммунный ответ, восстанавливает активность Т-клеток и усиливает активацию новых иммунных клеток в лимфатических узлах [3]. Результаты многоцентрового международного исследования IMVigor130 (III фаза) показали, что сочетание атезолизумаба и химиотерапии на основе препаратов платины демонстрирует статистически значимое улучшение выживаемости без прогрессирования заболевания. Более того, исследование продемонстрировало, что среди популяции исследования были также и пациенты, показавшие полный ответ на проводимую терапию атезолизумабом [4]. Приводим клинический пример лечения больного уротелиальным раком, которому проводилось комбинированное лечение, включая активную хирургическую тактику и химиотерапевтическое лечение, после чего паци-

ент был включен в международный протокол исследования IMVigor130. Данный клинический случай отражает классическое течение болезни и, что немаловажно, типичный соматический статус у большинства больных. При этом благодаря терапии атезолизумабом нам удалось добиться полного ответа и регрессии заболевания, которая сохраняется и до настоящего момента.

В 2012 году пациент Х., 1936 г.р., обратился с жалобами на макрогематурию по месту жительства, был обследован, в результате чего обнаружена опухоль мочевого пузыря размерами до 3 см. Ему была выполнена первичная трансуретральная резекция и гистологически был поставлен уротелиальный рак G1. Больной был оставлен под динамическое наблюдение. В последующем ему неоднократно проводились ТУР по поводу рецидивов: в мае 2012, в ноябре и апреле 2013. В декабре 2013 с очередным рецидивом заболевания пациент поступил в МНИОИ им. П.А. Герцена.

При обследовании выявлены экзофитные папиллярные образования, по МРТ отмечалась инвазия в мышечный слой стенки. Емкость мочевого пузыря сокращена до 50 мл. По данным обследования (КТ ОГК, ОБП) отдаленных метастазов не наблюдалось.

Была выполнена цистпростатвезикулэктомия с пластикой мочевого пузыря сегментом тонкой кишки. По результатам гистологического исследования подтвердилось, что у пациента неинвазивный высокодифференцированный процесс: УР G1 с мультифокальным ростом, субтотальным поражением мочевого пузыря, без инвазии в мышечную стенку; метастазов опухоли в удаленных лимфоузлах не обнаружено.

После этого больной был оставлен под динамическое наблюдение. Через полгода, 01.06.2014, у больного возник рецидив: по результатам КТ была обнаружена опухоль верхних мочевых путей, в средней группе чашечек, лоханке правой почки размерами 28×18 мм. По данным комплексного обследования (ОСГ, МРТ малого таза, УЗИ, КТ ОБП) другой очаговой патологии выявлено не было. Больному был поставлен диагноз – рак лоханки правой почки III ст. В МНИОИ им. П.А. Герцена было проведено хирургическое лечение: нефруретерэктомия, забрюшинная лимфаденэктомия. В результате гистологии был обнаружен инвазивный низкодифференцированный процесс: уротелиальная карцинома G3 с признаками инвазивного роста, распространением на лоханочно-мочеточниковый сегмент, инвазией клетчатки лоханки почки. Но в то же время в 25 удаленных ЛУ метастазов выявлено не было. Больной был оставлен под динамическое наблюдение. В течение последующих 32 месяцев признаков рецидива или прогрессирования заболевания не наблюдалось.

В марте 2017 года было выявлено прогрессирование опухолевого процесса, а именно были выявлены метастазы в забрюшинных ЛУ (см. рис.1). Был поставлен диагноз: первично-множественный метастатический рак мочевого пузыря I ст. Состояние после неоднократных ТУР мочевого

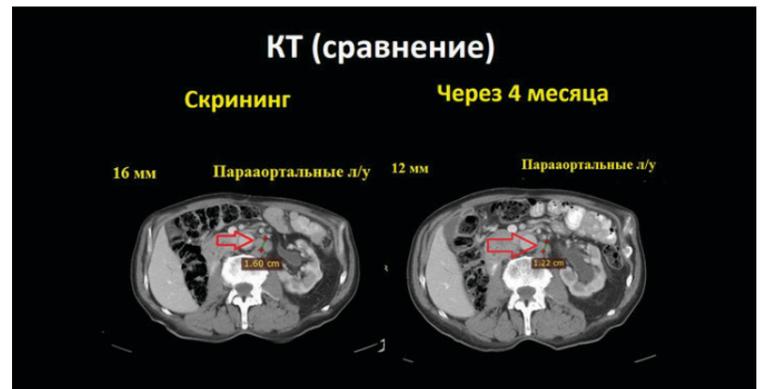


**Рисунок 1. Результаты КТ от 21.03.2017.**

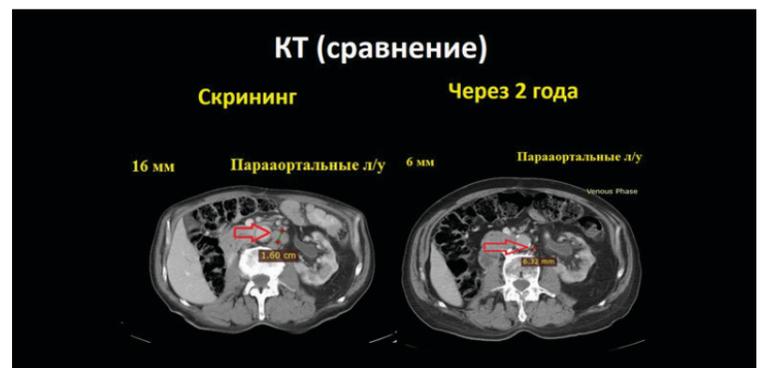
пузыря. Состояние после хирургического лечения (цистпростатвезикулэктомия с пластикой мочевого пузыря сегментом тонкой кишки). Рак лоханки правой почки III ст. Состояние после хирургического лечения (нефруретерэктомия, забрюшинная лимфаденэктомия). Прогрессирование заболевания (метастазы в ретроперитонеальных лимфатических узлах). При этом у пациента ранее была диагностирована хроническая болезнь почек (ХБП) 3б стадии, ИБС (стенокардия напряжения ФК III), гипертоническая болезнь III ст., 3 ст., компенсированная на фоне терапии, а также хроническая анемия сочетанного генеза за счет гематурии и железодефицитных компонентов. Также он перенес в 2007 году аортокоронарное шунтирование.

Больному было предложено участвовать в международном клиническом исследовании IMVigor130. Изначально в это исследование включали больных, у которых были противопоказания для назначения цисплатина. Биохимический анализ крови данного больного подтверждал противопоказания для назначения цисплатина: мочевины 22,4 ммоль/л, креатинин 168,3 мкм/л, скорость клубочковой фильтрации – 33 мл/мин. По результатам КТ от 21.03.2017 были обнаружены таргетные очаги в парааортальных ЛУ – 16 мм, а также нетаргетные очаги – метастазы в ЛУ брюшной полости, забрюшинного пространства.

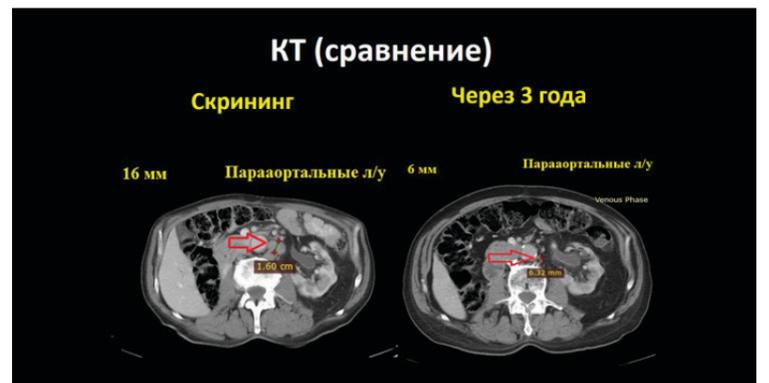
В результате оценки скрининга больной был включен в исследование, рандомизирован в группу атезолизумаба/плацебо 1200 мг в комбинации с химиотерапией (гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 8 дни, карбоплатин АУС 4,5 в 1 день). По результатам первого курса терапии у больного отмечалась гематологическая токсичность: снижение лейкоцитов (с 5,3×10<sup>9</sup>/л до 2,3×10<sup>9</sup>/л), гемоглобина (с 91 г/л до 84 г/л), тромбоцитов (74×10<sup>9</sup>/л), а также увеличение уровня креатинина с 198 мкм/л до 249 мкм/л. НЯ после первого курса терапии – анемия II степени, тромбоцитопения II степени, нейтропения II степени, а также нефротоксичность II степени, слабость, диспепсия и рвота. После 2-го курса терапии клиническая ситуация ухудшилась: лейкоциты упали до 1,2×10<sup>9</sup>/л, эритроциты – 2,6×10<sup>9</sup>/л. Показатели гемоглобина составили 68 г/л, тромбоцитов – 24×10<sup>9</sup>/л. Отмечалась гепатотоксичность, нефротоксичность; тромбоцитопения IV степени, анемия III степени, лейкоцитопения III степени, макрогематурия II степени, повышение креатинина II степени, а также гипертермия, в результате чего была отменена химиотерапия. После это-



**Рисунок 2. Результаты КТ от 15.08.2017.**



**Рисунок 3. Результаты КТ от 26.03.2019.**



**Рисунок 4. Результаты КТ от 06.05.2020.**

го больной стал получать, как выяснилось в дальнейшем, монотерапию атезолизумабом. Через два месяца терапии (13.06.2017) была отмечена стабилизация заболевания (SD), новых очагов выявлено не было. Через 4 месяца сохраняется стабилизация заболевания с уменьшением таргетных очагов на 25% (до 12 мм) (см. рис.2). Через 8 месяцев терапии отмечается полный общий ответ на терапию атезолизумабом: ЛУ уменьшились до нормального размера (7 мм), новых очагов выявлено не было. Через 2 года, по данным КТ от 26.03.2019, сохраняется полная регрессия заболевания и контрольная КТ в мае 2020 года также подтвердила полный ответ на проведенную терапию (см. рис.3 и рис.4). Всего больной получил 54 курса препаратом атезолизумаб 1200 мг в период начиная с 2017-го года. При этом за время проводимой терапии из НЯ наблюдался только гипотериоз I степени, других нежелательных явлений выявлено не было. В настоящий мо-

мент больной продолжает терапию в рамках международного клинического протокола.

## Ссылки

1. [oncology-association.ru/files/new-clinical-guidelines/urotelialnyj\\_rak.pdf](http://oncology-association.ru/files/new-clinical-guidelines/urotelialnyj_rak.pdf).
2. Bono AV, Benvenuti C, Reali L, et al. Adjuvant chemotherapy in advanced bladder cancer. Italian Uro-Oncologic Cooperative Group. Prog. Clin. Biol. Res. 1989; Vol.303, P.533.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата ТЕЦЕН-ТРИК®, РУ № ЛП-004652.
4. Grande E, et al. IMVigor130: a phase III study of atezolizumab with or without platinum-based chemotherapy in previously untreated metastatic urothelial carcinoma. ESMO 2019.

Статья предоставлена коммуникационным агентством AG Loyalty. При поддержке компании РОШ. Публикуется в редакции авторов.

Газета  
Российского общества  
клинической онкологии

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

Издается 1 раз в месяц.  
Выпуск 7. 2020 – тираж  
5000 экз. Заказ 1000.

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов  
необходимо получить  
разрешение редакции.