



## ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ И ТЕРАПИЯ, НЕЗАВИСИМАЯ ОТ ТИПА ОПУХОЛИ (DISEASE-AGNOSTIC THERAPY). ЧТО МЫ ПОНИМАЕМ ПОД ЭТИМИ ТЕРМИНАМИ И ЧЕГО НАМ ЖДАТЬ ДАЛЬШЕ?



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

За последние несколько лет наш онкологический словарь пополнился рядом новых терминов, в числе которых присутствуют как уже привычные англицизмы, такие как «таргетная терапия», «чек-пойнт ингибиторы», так и термины, к которым мы еще не привыкли, например терапия, независимая от типа опухоли (disease-agnostic therapy). При этом далеко не всегда мы задумываемся над тем, что же конкретно обозначают эти термины и как они между собой соотносятся.

Термин «таргетная терапия» появился относительно давно, но, несмотря на это, разные специалисты до сих пор трактуют его очень по-разному. Согласно определению FDA таргетная терапия – это вид противоопухолевого лечения, назначению которого в обязательном порядке должен предшествовать тест, позволяющий на основании выявления «молекулярного» предсказательного фактора (рецептора, специфической мутации и т.д.) выделить пациентов, которые выиграют от назначения данной терапии. Классическими примерами подобного понимания таргетной терапии являются трастузумаб (при «положительном» результате HER2-теста препарат эффективен и должен быть назначен, при негативном – не будет эффективен и

назначаться не должен), тамоксифен (требуется тест на экспрессию рецепторов эстрогенов, предсказывающую его эффективность), кризотиниб (требуется тест на наличие транслокации с участием гена, кодирующего ALK) и т.д. При этом, правда, «по умолчанию» подразумевается, что когда мы говорим о таргетной терапии, речь идет именно о препаратах, не относящихся к цитостатикам, а тест должен быть именно молекулярным. Например, прекрасное предсказательное значение гистологического заключения «герминогенная опухоль» в отношении эффективности цисплатина не относит этот препарат к классу таргетных, хотя по эффективности в таргетной популяции больных герминогенными опухолями цисплатин оставляет далеко позади многие новейшие таргетные препараты в их областях применения.

Но вот согласно определению на сайте Национального института рака США (NCI) таргетную терапию описывают уже совсем по-другому – как использование препаратов, которые приводят к противоопухолевому эффекту за счет воздействия на определенные молекулы (молекулярные мишени), вовлеченные в рост, прогрессирование и распространение опухолевых клеток. Другими словами, согласно этому определению совершенно необязательно, чтобы у препарата имелся сопутствующий тест на наличие мишени (companion diagnostic), предсказывающий эффективность терапии у конкретного пациента. Достаточно, чтобы лекарство было просто разработано для воздействия на определенную мишень. Классическими примерами подобного расширенного толкования таргетной терапии являются бевацизумаб и другие препараты с заявленным антиангиогенным действием, m-TOR ингибиторы (эверолимус и т.д.), ингибиторы CDK 4/6, которые назначаются «по диагнозу», без определения мишени в опухоли конкретного пациента. Т.е., с одной стороны, мы подразумеваем, что действие лекарства направлено на блокаду известного сигнального пути, зависящего от молекулярной мишени, однако факт ее наличия (или выраженности экспрессии, активации дан-

ного сигнального пути) не обладает предсказательным эффектом и, соответственно, ее определение перед началом терапии не требуется. По сути, под это определение могли бы попасть и многие цитостатики, для которых мы знаем специфичные мишени – например, тимидилат-синтаза для 5-фторурацила или топоизомеразы II для антрациклинов, однако, как было сказано выше, цитостатики «исключены» из спектра таргетных препаратов «по умолчанию», хотя и без объяснения причин.

При этом мы прекрасно видим, что, несмотря на то, что мишень для цитостатиков или «псевдотаргетов» в той или иной мере формально задействована в патогенезе любой опухоли (трудно представить себе жизнедеятельность опухоли без ангиогенеза или клеточный цикл без топоизомеразы-II или CDK 4/6), эффект от их использования ограничивается лишь определенными нозологиями, в то время как при других они неэффективны. Но проблема, как нам кажется, не в препаратах, а в мишенях. Очевидно, что не все мишени «созданы равными» и некоторые из них при формальном наличии в опухолевых клетках могут быть просто не важны при определенных типах опухолей (и крайне важны при других типах). Таким образом, скорее всего, когда речь идет о выборочной активности препарата (в этих опухолях работает, в этих нет), то причина не в препарате. Препарат будет достигать своей мишени вне зависимости от того, расположена ли она в клетках рака молочной железы или в клетках рака кишки. Проблема в самой «мишени» – далеко не все мишени (рецепторы, молекулы-передатчики, ферменты) одинаково важны для всех опухолей, где-то они просто есть, но существенной роль для жизнедеятельности опухолевой клетки не несут.

В связи с этим даже для препаратов, имеющих четкий предсказательный маркер, не говоря уже о цитостатиках или «псевдотаргетах», зарегистрированные (т.е. содержащиеся в официальных инструкциях) области применения до недавнего времени ограничивались только строго оговоренными нозологическими фор-

## ТЕРИПАРАТИД В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОНЕКРОЗОВ ЧЕЛЮСТИ, ВЫЗВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОГО, РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Остеонекроз челюсти, связанный с использованием остеомодифицирующих агентов и антиангиогенной терапии, является нечастым, но влияющим на качество жизни, потенциально серьезным осложнением. Несмотря на то, что развитие остеонекроза предотвращается путем правильной гигиены полости рта, в некоторых случаях некротический процесс остановить трудно, а лечение остается сложной задачей. Терипаратид, остеонаболитический агент, рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон, продемонстрировал эффективность в отношении репарации кости в доклинических исследованиях при хроническом периодонтите и представляет собой потенциальный вариант лечения больных с остеонекрозом.

В двойном слепом, рандомизированном, контролируемом исследовании 34 пациента с установленным остеонекрозом челюсти были рандомизированы в группу терипаратида (20 мкг/день, подкожно) на протяжении 8 недель или в группу плацебо в дополнение к препаратам кальция и витамина D. Всем больным оказывалась стандартная помощь в отношении остеонекроза. Участники наблюдались в течение 12 месяцев. Первичной конечной точкой было рентгенологическое разрешение остеонекроза. Вторичные исходы включали остеобластические реакции, измеряемые биохимически и радиологически, а также изменение качества жизни.

Применение терипаратида ассоциировалось с более высокой частотой разрешения остеонекроза (отношение шансов [OR] 0,15 против 0,40; P=0,013). В группе терипаратида 45,4% поражений разрешились к 52 неделе по сравнению с 33,3% в группе плацебо. Лечение терипаратидом также было связано с уменьшением частоты костных дефектов на 52 неделе (OR 8,1; P=0,017). Частота нежелательных явлений была одинаковой между группами, включая тошноту, анорексию и скелетно-мышечную боль.

Авторы сделали вывод, что терипаратид представляет собой эффективное и безопасное средство в терапии остеонекрозов челюсти.

**Источник:** Sim IW, Borromeo GL, Tsao C, et al. Teriparatide Promotes Bone Healing in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Placebo-Controlled, Randomized Trial. [Published online ahead of print, 2020 Jul 2]. J Clin Oncol. 2020; JCO1902192.

мами, при которых были проведены регистрационные испытания. Нам официально разрешается применять трастузумаб при раке молочной железы и желудка с гиперэкспрессией (амплификацией) HER2, но не разрешается, например, при остеогенной саркоме, где частота экспрессии рецептора тоже достаточно велика. В рамках инструкции мы можем применять эверолимус при раке молочной железы, нейроэндокринных опухолях и раке почки, но не при других заболеваниях, где подразумевается задействованность m-TOR-зависимого пути, но не было регистрационных клинических исследований. С одной стороны, учитывая вышесказанное, это разумно, т.к. препятствует назна-

чению препаратов при опухолях, где формально есть мишень, но не будет эффекта. Так, например, несмотря на наличие высокой экспрессии HER2 в остеогенных саркомах, трастузумаб оказался неэффективен при этом заболевании, а доксорубинин не стоит применять при раке толстой кишки, как и 5-фторурацил при мягкотканых саркомах (несмотря на то, что формально мишени к этим препаратам в них есть). Неэффективен (или почти неэффективен) цетуксимаб при других эпителиальных опухолях с экспрессией EGFR, кроме рака кишки и опухолей головы и шеи. С другой стороны, это во многом ограничива-

Продолжение на стр. 3

Мы всецело посвящаем себя заботе о пациентах с онкологическими заболеваниями. Ради настоящего и будущего.



В компании «Сервье» мы разрабатываем инновационные терапевтические решения, чтобы продлить жизнь пациентов.

Мы — **независимая компания** под управлением некоммерческого фонда. Этот уникальный статус позволяет нам свободно инвестировать в развитие инноваций для пациентов. Наша независимость дает возможность помогать пациентам, открыто смотреть вперед и принимать в долгосрочной перспективе самостоятельные и эффективные организационные решения, которые позволят значительно улучшить результаты лечения в будущем.

Мы инвестируем в онкологическое направление **более трети нашего бюджета** на научно-исследовательскую деятельность. Наши лекарственные препараты для терапии онкологических заболеваний доступны **более чем в 50 странах**, а портфель разработок подтверждает нашу приверженность терапии злокачественных новообразований.

Мы работаем, чтобы дать надежду пациентам с онкологическими заболеваниями во всем мире.

**«СЕРВЬЕ» ОНКОЛОГИЯ — МЫ ДЕЛАЕМ ЗАВТРАШНИЙ ДЕНЬ ЛУЧШЕ**

Узнайте больше на <https://servier.ru> и страницах компании в социальных сетях **Facebook** и **ВКонтакте**



Начало на стр. 1

ет применение таргетных препаратов при опухолях, где они оказались эффективны, но неинтересны для компании в отношении регистрации показаний. Так, думаю, небезынтересно будет отметить, что аббревиатура ALK расшифровывается как киназа анапластической лимфомы (anaplastic lymphoma kinase) по названию заболевания, при котором она впервые была описана. Однако, несмотря на наличие клинических исследований, подтверждающих эффективность кризотиниба при этом заболевании, он до сих пор не имеет регистрации по показанию «лечение ALK-положительных анапластических лимфом». Разумеется, мы все равно назначаем таргетные и «псевдотаргетные» препараты вне рамок официальных показаний, хотя и это делаем это с разной степенью успеха и обоснованности. Цитостатики и псевдотаргеты вне показаний чаще всего назначаются эмпирически, в качестве терапии последнего шанса (например, трудно назвать опухоли, при которых на определенном этапе мы не пытались «дать» бевацизумаб, эверолимус, антрациклины или препараты платины). Успешность подобного подхода обычно очень невелика, хотя иногда и встречаются экстраординарные ответы, которые и подвигают нас к последующим попыткам подобной терапии «последнего шанса». Однако в связи с отсутствием предсказательного теста для этой группы препаратов доля успешных попыток вряд ли будет велика и в дальнейшем.

Другая ситуация с препаратами, имеющими доказанный предсказательный тест по зарегистрированным показаниям, которые достаточно часто оказываются активны при наличии мишени в других опухолях за пределами официальной регистрации. Беда в том, что эти мишени за пределами зарегистрированных показаний встречаются весьма редко, из-за чего отчасти эти потенциальные новые показания так и не становятся зарегистрированными. Так, например, при наличии мутации BRAF V600E широким спектром опухолей, не входящих в список официально одобренных показаний. Мне, например, посчастливилось наблюдать драматический ответ BRAF V600E мутированной злокачественной одонтогенной опухоли (амелобластная саркома), резистентной к предшествующей химиотерапии и лучевой терапии, на комбинацию анти-BRAF/MEK-препаратов. Но несмотря на то, что сейчас все больше данных об эффективности подобной терапии при одонтогенных опухолях с мутацией BRAF, мы вряд ли увидим их в списке зарегистрированных показаний к применению. Хотя стоит отметить, что при некоторых из официальных показаний, например, колоректальном раке с мутацией BRAF V600E (по этому показанию зарегистрирован энкорафениб), эффект хотя и наблюдается, но он далек от драматического, наблюдаемого, например, при применении анти-BRAF-терапии при меланоме, а комбинация с MEK-ингибиторами, прекрасно зарекомендовавшая себя при других опухолях, не усиливает эффект анти-BRAF-терапии при колоректальном раке.

Еще менее однозначная ситуация с таргетными препаратами, для которых предсказательным тестом является не выявление определенной

мутации, а определение «количества» мишени – гиперэкспрессия белка или амплификация гена. С одной стороны, подобные количественно определяемые «мишени» встречаются достаточно широко, с другой – направленные на них препараты обладают весьма вариабельной эффективностью вне рамок официальных показаний. Например, как было описано выше, использование трастузумаба при остеогенной саркоме, да и при раке кишки и раке легкого, не показало эффекта, сопоставимого с эффективностью при HER2-положительном раке молочной железы. Это же касается и, например, антиэстрогенов, которые работают далеко не при всех опухолях, имеющих экспрессию их рецепторов. Новым примером подобного предсказательного теста можно назвать и экспрессию PD-L1 для назначения ингибиторов контрольных точек иммунитета: где-то, как, например, в лечении меланомы и рака почки, этот предиктор не работает вообще, где-то работает очень вариабельно (разные пороговые величины экспрессии, разные клетки, на которых необходимо ее определять и т.д.). Однако в целом факт остается фактом – до недавнего времени даже при наличии четко обозначенного предсказательного текста регистрация таргетных препаратов проводилась по нозологическому признаку (показания включали требования наличия и определенного диагноза и наличия мишени).

Однако в 2017 году произошли два события, изменившие привычную парадигму исследований и использования противоопухолевых препаратов. Во-первых, благодаря результатам исследования в области применения ингибиторов контрольных точек иммунитета (пембролизумаб) для лечения опухолей с микросателлитной нестабильностью (MSI-high) мы получили новое понятие – disease-agnostic therapy (терапия, не зависящая от заболевания). Оказалось, что классическое исследование по типу basket-trial, в которое больные включаются по факту наличия мишени для терапии вне зависимости от морфологического варианта заболевания, может быть регистрационным. Увы, большинство подобных исследований до недавнего времени терпели неудачу не только в отношении регистрации, а даже в отношении доказательства эффекта терапии – показать высокую эффективность исследуемых препаратов не удавалось либо эффект наблюдался при ограниченном спектре нозологий, не влиявших на «суммарную» результативность в исследовании. И это, как нам кажется, было связано не с тем, что исследовались «плохие препараты», а с тем, что мишень была «не та». В большинстве таких исследований даже среди «заболеваний-ответчиков» эффекты не были впечатляющими по частоте, глубине и длительности, что свидетельствовало об ограниченном значении мишени для опухолевой прогрессии.

В рамках же регистрационного исследования (по факту не являвшегося классическим исследованием-корзинкой, а представленного пятью мультикогортными однорукавными многоцентровыми исследованиями KEYNOTE-016, -164, -012, -028 и -158) действительно высокая эффективность пембролизумаба была получена при всех вариантах опухолей с микросателлитной нестабильностью. Таким образом, впервые в нашей практике препарат был одобрен для примене-

ния по факту наличия мишени (точнее, предсказательного фактора – микросателлитной нестабильности, т.к. сама по себе микросателлитная нестабильность мишени для пембролизумаба не является, а лишь предсказывает его эффект) вне зависимости от гистологического типа опухоли. Во многом, как нам кажется, это было связано с тем, что группа больных с MSI-high опухолями все же относительно малочисленна в целом и нет (кроме колоректального рака и рака эндометрия) каких-либо типов опухоли, при котором эти больные встречались бы относительно часто. В связи с этим регулятор счел здесь возможным дать регистрацию «оптом», не требуя отдельных исследований для каждой из нозологий. Но продолжение не заставило себя долго ждать. И через некоторое время мы увидели, что подобный вариант регистрации возможен не только для иммунотерапии (которая по умолчанию воспринималась как относительно «универсальный» вариант лечения, эффекты от которого наблюдаются в той или иной мере при любом гистологическом типе опухоли), но и при классической таргетной терапии с использованием малых молекул. Главное, чтобы мишень действительно была значимой для любого типа опухоли. Думаю, вы догадаетесь, что речь идет об ингибиторах NTRK; данные о потрясающей эффективности первого из представителей этого класса (ларотректиниб) были озвучены в том же 2017 году. Как и в исследовании с пембролизумабом, речь шла об исследовании, где группа формируется не по нозологии, а по наличию «мишени», только критерием отбора была транслокация с участием NTRK, а не наличие микросателлитной нестабильности. И также как в отношении микросателлитной нестабильности, для NTRK является верным утверждение, что опухоли с этой мишенью встречаются в пределах очень многих нозологий, но нигде не «концентрируются» (для NTRK при большинстве нозологий это 1% или менее от общего числа больных). Но там, где эта мишень есть, она действительно является крайне значимой, подтверждением чему являлось почти 80% частота объективных ответов в регистрационном исследовании.

Но что же заставило нас вернуться к этой теме, с учетом того, что с момента появления термина «таргетная терапия» прошло уже около 20 лет, а disease-agnostic therapy, пока до сих пор не получившая «удобоваримого» русскоязычного эквивалента, все же появилась в нашем лексиконе уже около 3 лет назад? Нам кажется, что мы стоим на пороге появления нового класса (вида) противоопухолевой терапии – disease-agnostic таргетная химиотерапия. Звучит сложно, но по-другому свою реакцию от появления на горизонте конъюгированного моноклонального антитела трастузумаб дерукстекана мне трудно передать. Несмотря на то, что как минимум одно (если не брать ряд препаратов с узкой направленностью, недоступных пока в нашей стране, или направленных на лечение гемобластозов) конъюгированное антитело в нашем распоряжении уже есть – трастузумаб эмтанзин, новое конъюгированное моноклональное антитело хотя и направлено на ту же мишень (HER2), но абсолютно не является «идеологическим аналогом» уже существующего лекарства. Однако об этом чуть позже (продолжение следует).

## MSI, TMB, NTRK – ТЕРАПИЯ, НЕ УЧИТЫВАЮЩАЯ МОРФОЛОГИЮ (DISEASE-AGNOSTIC THERAPY). А ПОЧЕМУ НЕ BRAF, ALK, PDGFR И Т.Д.?

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

Как мы уже писали, эволюция противоопухолевой терапии происходит не только на уровне появления новых препаратов или групп препаратов, но и идеологически, понятийно. Следом (но не на смену, т.к. эти виды лечения продолжат существовать параллельно) за эмпирической химиотерапией пришла таргетная терапия, следом за таргетной – иммунотерапия, потом появилась терапия, независимая от типа опухоли (disease-agnostic therapy), сейчас, возможно, мы стоим на пороге «завершения цикла» и появления независимой от типа опухоли таргетной химиотерапии [1].

Однако, повторимся еще раз, границы между этими понятиями очень зыбкие и нечеткие. И часто имеют не медицинский или научный, а чисто регуляторный характер. Безусловно, присвоение статуса «disease-agnostic» для пембролизумаба при опухолях с высокой микросателлитной нестабильностью/дефицитом системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (MSI-H/dMMR) было абсолютно заслуженным – частота объективного ответа в регистрационном исследовании составила 34,3%, но ремиссии наблюдались почти при всех опухолях, которыми страдали пациенты, включенные в исследование, при этом многие ответы были длительными или очень длительными [2]. Также важным моментом является то, что встречаемость MSI-H опухолей в пределах одной нозологии (за исключением колоректального рака, рака эндометрия и желудка) невелика – 1-2% [3]. То же (если даже не больше) можно сказать и про NTRK. Первый препарат, направленный на эту мишень, – ларотректиниб – дал нам 75% ремиссий (причем подавляющее большинство длительностью более года) уже в I-II фазе и, опять же, вне зависимости от гистологического типа опухоли [4]. Статус NTRK как мишени, эффективно поражаемой вне зависимости от опухоли, на которой она находится, подтвердил и второй препарат из класса – энтректиниб [5]. И вот уже во всех рекомендациях мы читаем – тестируйте любые опухоли на MSI/dMMR, NTRK и назначайте – где сразу (где нет альтернатив), где после неудачи лечения соответствующую терапию, если опухоль «положительна» по предсказательному маркеру. И для многих больных эта возможность получать препараты не в зависимости от морфологического типа опухоли, а по факту наличия молекулярного признака, свидетельствующего о высоком шансе ответа на терапию, действительно реальное изменение судьбы.

Но что же еще, кроме высокой эффективности вне зависимости от типа опухоли, объединяет эти препараты, зарегистрированные по

принципу disease-agnostic therapy? Во-первых, относительная редкость наличия мишени/предсказательного фактора в пределах одной нозологии (да, для MSI-H есть заболевание, где она встречается относительно часто – колоректальный рак, выделенный отдельно, но среди большинства других новообразований это редкая ситуация). А во-вторых, заинтересованность компании в регистрации по этим показаниям за счет «сквозного» присутствия этих редких изменений во многих опухолях. Да, в целом MSI-H или NTRK – редкая ситуация в пределах одной нозологии, но если сложить их все с учетом рекомендаций «поголовного» тестирования – выходит уже очень немало подлежащих терапии больных. Да, и еще одно: препараты, для которых проведена подобная регистрация, пока еще далеки от «падения» патентной защиты, стоят достаточно дорого, а значит результатами регистрации компании можно будет пользоваться еще относительно долго. И в этой ситуации, похоже, редкость нарушения становится уже не столь важным параметром, как и частота ремиссий. Примером может служить недавняя регистрация пембролизумаба у больных с высоким уровнем мутационной нагрузки (tumor mutation burden, TMB). В рамках регистрационного исследования высокий (10 и более мутаций на мегабазу) уровень мутационной нагрузки был совсем уже не у единичных пациентов – 102 из 790 проанализированных больных (13%). Т.е. формально под терапию попадал каждый десятый пациент. И частота ремиссий была далеко не столь впечатляющей – лишь 28% при TMB  $\geq 10$  мутаций на мегабазу (уровень TMB, при котором в итоге и зарегистрирован препарат) [6]. При этом шанс на достижение ответа был далеко не одинаков – при ряде опухолей частота объективных ответов была значимо ниже, где-то их не наблюдалось вовсе. Безусловно, с учетом того, что в данном случае речь идет об иммунотерапии, низкую частоту ремиссий можно «простить» за счет их длительности – медиана длительности ремиссий была не достигнута, а у половины больных достигнутые ремиссии сохранялись на протяжении 2 лет и более. Но тенденция к «размыванию» границ понятия disease-agnostic очевидна; похоже, частота ремиссий, при которой в дальнейшем окажется возможна регистрация с подобным показанием, будет снижаться. И мы, безусловно, будем тестировать опухоли на MSI, NTRK и TMB, как только появится возможность назначать препараты по этим показаниям и/или отрегулируется лабораторная поддержка, т.к. имеющих частоты и «качества»

Продолжение на стр. 4

Начало на стр. 3

ремиссий достаточно для того, чтобы признать выигрыш пациентов от такого подхода клинически значимым. Но что же с препаратами, для которых избрали другой путь для регистрации – отдельные нозологии, при которых мишень для терапии встречается часто или относительно часто (анти-ALK, BRAF, c-kit, PDGFR и т.д.)? Все эти препараты были зарегистрированы по основным показаниям до появления понятия терапии, независимой от типа опухоли. Если обратиться к собственной рутинной клинической практике, то ища возможность для терапии «последнего шанса» при наличии для этого ресурсов, мы иногда находим мишени для эффективной терапии этими препаратами в самых неожиданных опухолях. И иногда наблюдаем от своих попыток драматический эффект [7]. Но, увы, подобные попытки без наличия регистрации препарата по этому показанию крайне затруднены как финансово, так и регуляторно. И нам очень хочется надеяться, что компании (либо регуляторы) постепенно осознают большой потенциал disease agnostic therapy, даже в случае, если препарат вышел на рынок уже достаточно давно.

Примером этого можно назвать недавно опубликованное в JCO исследование [8], которое в силу спектра включенных в него нозологий, частоты и длительности достигнутых ремиссий вполне могло бы претендовать на получение статуса disease agnostic therapy для комбинации dabrafenib/траметиниб. Речь идет об исследовании NCI-MATCH суб-протокол H (EAY131-H), в рамках которого 35 пациентов с различными опухолями, несущими мутацию BRAF V600E, исчерпавшие возможности стандартной терапии, получили лечение комбинацией dabrafenib/траметиниб. В исследование не включались пациенты, у которых имелись заболевания, являющиеся уже зарегистрированными показаниями (меланома, рак щитовидной железы, в последующем, после изменения протокола, – рак легкого) или, наоборот, для которых имелись весомые данные о недостаточной эффективности (колоректальный рак [9]). Среди 29 пациентов, включенных в анализ эффективности, были пациенты с не колоректальными опухолями ЖКТ (38%), раком легкого (включенные до поправок в протокол) – 17%, гинекологическими злокачественными новообразованиями (21%), опухолями ЦНС (17%). У одного из включенных больных имелась гематологическое заболевание. До включения в исследование 45% больных получили 3 или более линий терапии. Частота объективных ответов (первичная цель исследования) составила 37,9% (11 из 29 пациентов, подлежащих анализу эффективности), при этом достигнутые ремиссии были весьма продолжительными – медиана длительности ремиссии составила 25,1 месяца. Дополнительно еще у 11 больных была достигнута стабилизация заболевания, таким образом, частота контроля над болезнью составила 75,9%. Ремиссии были отмечены среди 7 нозологий – папиллярная аденокарцинома легкого, серозный рак яичников низкой степени злокачественности, слизисто-папиллярный серозный рак брюшины, гистиоци-

тарная саркома мозга, плеоморфная ксантоастроцитома, амфибластома и холангиокарцинома. При этом та или иная степень уменьшения размеров опухоли встречалась практически у всех больных, включенных в исследование. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 11,4 месяца, общей выживаемости 28,6 месяца. Необходимо отметить, что схожие результаты были получены еще в 2015 году в отношении другого BRAF-ингибитора – вемурафениба [10], и ремиссии наблюдались при очень широком спектре опухолей: астроцитомы, анапластический рак щитовидной железы, холангиокарцинома, рак слюнных желез, яичников, один из видов гистиоцитозов и т.д. (суммарно 13 нозологий), однако к попыткам регистрации по расширенным показаниям не привели (в последующем регистрация была получена лишь для гистиоцитоза).

Что же мы имеем в итоге, если смотреть на анти-BRAF-терапию? Драйверную мутацию, относительно редко, но при этом регулярно (1-3%) встречающуюся при широком спектре опухолей за пределами зарегистрированных показаний [11]. Достаточно высокую частоту ответа и, самое главное, большую длительность многих из достигнутых ремиссий при применении за пределами зарегистрированных для препаратов показаний. Да, есть заболевание (колоректальный рак), при котором эффективность направленной на BRAF V600E терапии отсутствует [8] или очень невелика [12]. Однако, если посмотреть, например, на исследования по disease agnostic иммунотерапии при MSI-H или TMB-high опухолях, то можно также найти нозологии, при которых эффект невелик или отсутствует. Но при этом, если посмотреть на список заболеваний, при которых наблюдается ответ в исследованиях с траметинибом и вемурафенибом, совершенно очевидно, что проведения классических регистрационных исследований по конкретным нозологиям вряд ли стоит ожидать в силу малочисленности популяции, подлежащей лечению. И это касается, увы, не только анти-BRAF терапии. Большинство реально таргетных, т.е. имеющих предсказательный тест, препаратов имеют подтвержденную небольшими исследованиями или описаниями случаев эффективность при одной или нескольких опухолях, находящихся за рамками одобренных для них показаний. Проблема в том, что либо это частая мишень при очень редком заболевании (как, например, транслокация ALK при воспалительной миофибробластической опухоли), либо редкая мишень при частых заболеваниях (думаю, многие читали, а многие и сами видели «случайно» выявленные драйверные мутации-мишени у отдельных пациентов). В результате становится очевидно, что сейчас перед клиницистами и регуляторами «в полный рост» встает вопрос – что же лучше, дать «зеленый свет» возможности применения терапии по расширенным показаниям, если есть предсказательная мишень и клинически значимый ответ при многих (пусть и не при всех) опухолях, ее несущих, или идти прежним путем регистрации по заболеваниям? Очевидно, что первый подход приведет к возможности избыточного и неэффективного лечения некоторых пациентов, но также очевидно, что

и нынешние препараты для disease agnostic therapy не имеют 100% успеха во всех нозологиях. Но при этом абсолютно ясно, что регистрация по отдельным показаниям оставляет за бортом больных с редкими опухолями или спорадическими мутациями в пределах частых опухолей.

В любом случае, я в настоящее время при сохранном состоянии пациента, исчерпавшего все возможные варианты терапии и не подходящего под включение в клинические исследования, предпочитаю проводить поиск, направленный на выявление мишеней к доступной таргетной терапии (подобный протокол поиска запущен в нашей клинике для детей и подростков). Надеюсь, в ближайшем будущем удастся поделиться результатами.

#### Литература:

1. [rosoncweb.ru/news/oncology/2020/07/27/](http://rosoncweb.ru/news/oncology/2020/07/27/).
2. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High

Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020; 38(1): 1-10. doi:10.1200/JCO.19.02105.

3. Cortes-Ciriano I, Lee S, Park WY, Kim TM, Park PJ. A molecular portrait of microsatellite instability across multiple cancers. *Nat Commun.* 2017; 8: 15180. Published 2017 Jun 6. doi:10.1038/ncomms15180.

4. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018; 378(8): 731-739. doi:10.1056/NEJMoa1714448.

5. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2020 Feb; 21(2): e70] [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2020 Jul; 21(7): e341] [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2020 Aug; 21(8): e372]. *Lancet Oncol.* 2020; 21(2): 271-282. doi:10.1016/S1470-2045(19)30691-6.

6. [ascopost.com/issues/august-10-2020/fda-approves-pembrolizumab-for-adults-](https://ascopost.com/issues/august-10-2020/fda-approves-pembrolizumab-for-adults-and-children-with-tmb-h-solid-tumors/)

[and-children-with-tmb-h-solid-tumors/](https://ascopost.com/issues/august-10-2020/fda-approves-pembrolizumab-for-adults-and-children-with-tmb-h-solid-tumors/). 7. [ascopubs.org/doi/10.1200/PO.19.00282](https://ascopubs.org/doi/10.1200/PO.19.00282).

8. Salama AKS, Li S, Macrae ER, et al. Dabrafenib and Trametinib in Patients With Tumors With BRAFV600E Mutations: Results of the NCI-MATCH Trial Subprotocol H. *JCO.* Published online 6 August 2020. DOI: 10.1200/JCO.20.00762.

9. Corcoran RB, Atreya CE, Falchook GS, et al. Combined BRAF and MEK inhibition with dabrafenib and trametinib in BRAF V600-mutant colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 4023-4031.

10. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med.* 2015; 373: 726-736. [Erratum: *N Engl J Med.* 2018; 379: 1585.]

11. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002; 417: 949-954.

12. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(17): 1632-1643. doi:10.1056/NEJMoa1908075.



РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ  
RUSSCO

2-3  
октября  
2020

Москва  
Кортъярд  
Марриотт

КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO

# ОНКО- МИШЕНКО- ЛОГИЯ



[www.rosoncweb.ru](http://www.rosoncweb.ru)

# МЕЛАНОМА

## ИССЛЕДОВАНИЕ IMspire150 ИЩЕТ ОПТИМАЛЬНУЮ ПЕРВУЮ ЛИНИЮ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ С МУТАЦИЕЙ ГЕНА BRAF



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

Сегодня для больных с метастатической меланомой и наличием активирующей мутации в гене BRAF существуют два варианта первой линии системной терапии. Опухоль с большой частотой отвечает на назначение комбинации BRAF и MEK ингибиторов, однако продолжительность этого ответа относительно короткая (медиана колеблется в районе 10 месяцев). Больные метастатической меланомой независимо от мутации в гене BRAF с меньшей частотой отвечают на иммунотерапию, однако эти ответы имеют длительную продолжительность. В качестве иммунотерапии наилучшие результаты демонстрирует комбинация ингибитора CTLA4 ипилимумаба и ингибитора PD-1 ниволумаба. В ожидании результатов исследования по оценке последовательного назначения этих двух методов лечения (сначала BRAF и MEK ингибиторы, затем при про-

грессировании PD-1/PD-L1 ингибиторы в сравнении с обратной последовательностью) опубликованы результаты рандомизированного исследования IMspire150 об эффективности их комбинации.

В исследование включались ранее не получавшие системной терапии больные III-IV стадиями меланомы с наличием BRAF мутации (V600). Разрешалось включение больных с наличием бессимптомных метастазов в головной мозг. Все больные получали вемурафениб 960 мг 2 раза в день внутрь и кобиметиниб 60 мг внутрь ежедневно в течение 28 дней. Больные, рандомизированные в группу контроля, продолжали получать вемурафениб в прежней дозе 2 раза в день ежедневно, а кобиметиниб в прежней дозе ежедневно 3 недели с недель перерыва и введением плацебо каждые 4 недели. Больные в экспериментальной группе после 28 дня получали вемурафениб в дозе 720 мг внутрь 2 раза в день ежедневно и кобиметиниб в дозе 60 мг внутрь ежедневно 3 недели с недель перерыва и введением атезолизумаба в дозе 840 мг в/в каждые 2 недели. Лечение проводили до признаков прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Основным критерием эффективности была медиана времени до прогрессирования, вторичными конечными точками были объективный противоопухолевый ответ, его продолжительность, общая продолжительность жизни и токсичность.

В исследование было включено 514 больных с медианой возраста 54 года, с наличием метастатической болезни у 95% (у половины больных M1C), наличием позитивной экспрессии PD-L1 на иммунных клетках у 62% пациентов, определяемой с помощью моноклональных антител SP142 на платформе Ventana. При медиане на-

блюдения 19 мес. медиана времени до прогрессирования составила 15,1 мес. в группе атезолизумаба и 10,6 мес. в группе контроля, что соответствует достоверному снижению относительного риска прогрессирования на 22% (HR=0,78; p=0,025). Позитивный эффект атезолизумаба отмечался во всех анализируемых подгруппах больных. Частота объективного эффекта была примерно одинакова и составила 66,3% и 65,0% соответственно, однако он был достоверно продолжительнее в группе атезолизумаба (21,0 мес. и 12,6 мес.). На момент проведения промежуточного анализа умерли 93 (36%) и 112 (43%) пациентов в группе атезолизумаба и контроля соответственно. Ожидаемая 2-летняя выживаемость составляет 66% и 53% соответственно (HR=0,85; p=0,23).

Обе сравниваемые комбинации обладали серьезной токсичностью, и побочные эффекты любой степени отмечались практически у всех больных (99%), частота побочных реакций 3-4 степени зарегистрирована у 79% и 73% пациентов в группе атезолизумаба и контроля соответственно. Среди побочных эффектов 3-4 степени наиболее часто наблюдали повышение креатининфосфокиназы (20% в группе атезолизумаба и 15% в группе контроля), липазы (20% и 21% соответственно), АЛТ (13% и 9%), папулезную сыпь (13% и 10%). Побочные реакции с потенциальным иммуноопосредованным механизмом развития зафиксированы у 63% больных в группе атезолизумаба и у 51% в группе контроля. Большинство из них были 1-2 степени тяжести. В группе атезолизумаба назначение глюкокортикоидов для их купирования потребовалось 13% больным с повышением активности АЛТ, липазы (6%), проявлениями кожной сыпи (6%) и пневмонита (5%). Продолжи-

тельность назначения высоких доз глюкокортикоидов для купирования иммуноопосредованных реакций колебалась от 3 до 16 дней. Прекращение терапии в связи с токсичностью проведено у 13% и 16% больных в группе атезолизумаба и контроля соответственно. Фатальные исходы, не связанные с проводимой терапией, зарегистрированы у 7 больных в каждой группе.

Можно согласиться с авторами исследования, что использование тройной комбинации PD-L1 ингибитора атезолизумаба, BRAF ингибитора вемурафениба и MEK ингибитора кобиметиниба увеличивает медиану времени до прогрессирования по сравнению с двойной комбинацией BRAF-MEK ингибиторов у больных метастатической меланомой с мутацией гена BRAF. Очевидно, что при равной непосредственной противоопухолевой эффективности выигрыш в увеличении времени до прогрессирования происходит за счет большей продолжительности противоопухолевого ответа в группе атезолизумаба. Кривые безрецидивной выживаемости начинают расходиться только после 7 месяцев лечения, поэтому короткий срок наблюдения недостаточен для оценки, на каком уровне произойдет стабилизация кривой тройной комбинации и какова будет 3-летняя выживаемость без прогрессирования в обеих группах. Это же справедливо и для оценки общей выживаемости, которая позволит сравнить отдаленные результаты (3- и 5-летнюю выживаемость) с результатами других рандомизированных исследований. Как нам известно из опыта использования цитостатиков, использование комбинаций противоопухолевых препаратов не имеет преимуществ перед последовательным их назначением в виде монотерапии, но обладает более серьезной

токсичностью. Поэтому интересно дождаться результатов исследования DREAMseq, в котором будет проведено сравнение назначения в первой линии комбинации ипилимумаба-ниволумаба и дабрафениба-траметиниба для проведения второй линии в случае прогрессирования с их обратной последовательностью. Оценка эффективности будет проводиться после окончания второй линии.

Кроме того, объектом критики исследования iMspire150 является выбор метода лечения контрольной группы. В момент инициации протокола основным методом лечения больных диссеминированной меланомой с мутацией BRAF была комбинация BRAF и MEK ингибиторов. Однако за время проведения исследования большинство больных независимо от мутационного статуса гена BRAF получали в первой линии терапии ингибиторы PD-1/PD-L1 отдельно или в комбинации с ипилимумабом. Поэтому с позиции сегодняшнего дня более уместной выглядит сравнение тройной комбинации с анти-PD-1/PD-L1 отдельно или в комбинации с анти-CTLA-4. Можно надеяться, что сравнение отдаленных результатов исследования iMspire150 с результатами других проводимых в настоящее время исследований позволит определить оптимальную лечебную тактику использования иммунотерапии и таргетной терапии у больных метастатической меланомой с активирующей мутацией гена BRAF.

**Литература:** Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020; 395: 1835-44.

## ИНГИБИТОРЫ BRAF ИЛИ ИНГИБИТОРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК, А МОЖЕТ ИХ КОМБИНАЦИЯ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ?



**Утяшев Игорь Аглыамович**  
Институт онкологии Хадасса Москва, Москва

Объединенный анализ 3 крупных рандомизированных клинических исследований по применению пембролизумаба в терапии нерезектабельной и метастатической меланомы кожи (KEYNOTE-001, -002 и -006), проведенный Puzanov I. и соавт., позволяет оценить влияние статуса мутации BRAF на эффективность иммунотерапии ингибиторами контрольных точек [1]. Это исследование также способствует пониманию оптимальной последовательности назначения двух опций терапии метастатической меланомы кожи (мМК) – таргетной химиотерапии BRAF/MEK ингибиторами и иммунотерапии анти-PD1 моноклональными антителами у пациентов с BRAF V600E/К-позитивной меланомой.

Авторы статьи продемонстрировали, что наличие BRAF мутации в опухоли не только не влияет негативно, но даже незначительно улучшает эффективность иммунотерапии пембролизумабом у пациентов, не получавших ранее BRAF/MEK ингибиторы (частота объективных ответов у пациентов с BRAF-позитивной мМК 44,2% против 39,8% у пациентов без мутации в гене BRAF, 4-летняя выживаемость без прогрессирования 27,8% против 22,9% соответственно).

У пациентов с BRAF-мутацией, не получавших ранее BRAF/MEK ингибиторы, разница в общей выживаемости (ОВ) становится более значимой (4-летняя ОВ у пациентов с BRAF-позитивной мМК 49,3% против 37,5% у паци-

ентов без мутации в гене BRAF). В этом случае некоторый вклад в увеличение ОВ пациентов с BRAF-позитивной мМК вносит последующая таргетная терапия BRAF/MEK ингибиторами.

При этом, если проанализировать эффективность иммунотерапии пембролизумабом у пациентов с BRAF-позитивной мМК, уже получивших BRAF/MEK ингибиторы, становится видно, как сильно ухудшаются результаты лечения (частота объективных ответов у пациентов с BRAF-позитивной мМК составляет 28,4% против 39,8% у пациентов без мутации в гене BRAF, 4-летняя выживаемость без прогрессирования – 15,2% против 22,9%, 4-летняя ОВ – 26,9% против 37,5% соответственно). Как таргетная терапия

BRAF/MEK ингибиторами, так и иммунотерапия анти-PD-1 моноклональными антителами демонстрируют свою максимальную эффективность именно в первой линии терапии мМК. Частота объективных ответов на терапию пембролизумабом у пациентов с BRAF-положительной мМК, ранее получивших BRAF/MEK ингибиторы, составила всего 28,4% против 44,2% у BRAF-позитивных пациентов с мМК, ранее не получивших BRAF/MEK ингибиторы. 4-летняя выживаемость без прогрессирования составила 15,2% против 27,8% (медиана – 3,4 мес. против 12,0 мес.; отношение рисков 1,64), а 4 летняя ОВ – 26,9% против 49,3% (медиана – 13,8 мес.

Продолжение на стр. 6

Начало на стр. 5

против 45,4 мес. соответственно). При этом многофакторный подгрупповой анализ позволил авторам выявить дополнительные факторы, еще сильнее увеличивающие разницу в частоте ответов и выживаемости между этими двумя подгруппами BRAF-позитивных пациентов с мМК; среди этих факторов возраст старше 65 лет, экспрессия PD-L1, подстадия M при TNM стадировании и уровень ЛДГ.

Анализируя результаты этой работы, следует учитывать серьезные ограничения данного исследования, о которых упоминают и сами авторы. Это, прежде всего, объединение в общий анализ пациентов с разными исходными характеристиками, влияющими на прогноз. В каждом из трех исследований пациенты отличались по наличию предшествующей терапии ипилимумабом, уровню ЛДГ, уровню экспрессии PD-L1 в опухоли, объему метастатического поражения, общему ECOG статусу, наличию метастазов в головном мозге, уровню альбумина. Выявленное в этом исследовании негативное влияние предшествующей таргетной терапии BRAF/MEK ингибиторами на эффективность последующей терапии анти-PD1 моноклональными

антителами вызывает вполне закономерный вопрос, какой из этих вариантов терапии следует назначить конкретному пациенту с BRAF-позитивной меланомой в первую линию, а какой оставить на вторую в случае прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. На сегодняшний день еще не доступны результаты рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность таргетной терапии BRAF/MEK ингибиторами с иммунотерапией анти-PD1/анти-CTLA4 моноклональными антителами в первой линии у пациентов с BRAF-позитивной мМК, сбалансированных по прогностическим факторам. При этом результаты уже опубликованных ретроспективных исследований подчас весьма противоречивы, поскольку пациенты, участвующие в этих ретроспективных исследованиях, исходно имеют разные прогностические характеристики. Это во многом обусловлено тем, что сегодня в реальной клинической практике в первой линии терапии BRAF-позитивной мМК у сохраненных пациентов с минимальными проявлениями заболевания отдаются предпочтение иммунотерапии анти-PD1/анти-CTLA4 моноклональными антителами, а пациентам с симптомами болезни и большим опухолевым поражен-

30 июля 2020 года Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило тройную комбинацию анти-PD-L1 моноклонального антитела атезолизумаба, ингибитора BRAF вемурафениба и ингибитора MEK кобиметиниба в лечении BRAF-положительной метастатической меланомы кожи [2]. Одобрение FDA было основано на результатах рандомизированного исследования 3 фазы, которые были доложены на конгрессе AACR 2020. В исследовании тройная комбинация продемонстрировала статистически значимые преимущества в отношении первичной конечной точки – выживаемости без прогрессирования – по сравнению с только таргетной терапией + плацебо (медиана 15,1 мес. против 10,6 мес.).

ем, которым необходим быстрый ответ, чаще назначают таргетную терапию BRAF/MEK ингибиторами.

В пользу назначения в первой линии терапии BRAF-позитивной мМК именно иммунотерапии анти-PD1/анти-CTLA4 моноклональными антителами свидетельствуют опубликованные результаты исследований Checkmate 067, COMBI-D/V и CO-BRIM. Анализ результатов этих исследований позволяет говорить о беспрецедентно долгих объективных ответах на иммунотерапию у пациентов, ответивших на иммунотерапию, особенно у пациентов с BRAF-положительной мМК. При этом продолжительность объективных ответов на таргетную терапию BRAF/MEK ингибиторами у пациентов с объективными ответами существенно ниже, хотя частота этих объективных ответов на таргетной терапии мМК BRAF/MEK ингибиторами

существенно выше, чем на иммунотерапии анти-PD1/анти-CTLA4 моноклональными антителами. При отсутствии противопоказаний вопрос о выборе первой линии противоопухолевой терапии мМК у пациента с BRAF-позитивной меланомой решается всегда индивидуально с учетом нескольких факторов, среди которых общее состояние пациента, объем опухолевого поражения, ожидаемая продолжительность жизни, уровень ЛДГ, наличие метастазов в головном мозге и др. Такой подход обусловлен прежде всего различием в противоопухолевых механизмах таргетной и иммунотерапии и, соответственно, существенным различием в скорости наступления объективных ответов (недели против месяцев) и частотой этих объективных ответов. Дополнительными факторами, влияющими на выбор терапии мМК, являются экспрессия в опухоли PD-L1 и генетический

профиль опухоли. Публикация отдаленных результатов применения в первой линии BRAF-позитивной мМК тройных комбинаций BRAF/MEK ингибиторов + анти PD-1/анти PD-L1 МАТ и рандомизированные исследования по сравнению их эффективности в первой линии терапии мМК с комбинированной иммунотерапией анти-PD-1/ анти CTLA-4 антителами, несомненно, дополнят арсенал противоопухолевых препаратов для лечения мМК новыми препаратами и схемами.

**Источники:**

1. Puzanov I, Ribas A, Robert C, et al. Association of BRAF V600E/K Mutation Status and Prior BRAF/MEK Inhibition With Pembrolizumab Outcomes in Advanced Melanoma: Pooled Analysis of 3 Clinical Trials [published online ahead of print, 2020 Jul 16]. *JAMA Oncol.* 2020; e202288.  
2. Веб-сайт FDA.

## ЦЕЛЕСООБРАЗНО ЛИ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СА-125 ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОК С ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ?



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

В июне 2020 года в журнале *Gynecologic Oncology* были опубликованы результаты ретроспективного исследования, посвященного изучению роли опухолевого маркера СА-125 в мониторинге течения опухолевого процесса у пациенток с диссеминированным раком яичников, которым проводилась терапия различными иммунотерапевтическими агентами, воздействующими на контрольные точки регуляции иммунного ответа. Включались пациентки, получавшие различные препараты этого класса, в т.ч. ингибиторы сигнального пути PD-1/PD-L1,

CTLA-4, LAG-3 – в монотерапии или в комбинации с другими иммунотерапевтическими агентами.

Авторами исследования был проведен анализ изменений (%) концентрации СА-125 с исходного уровня до окончания лечения, а также в течение 12 недель с момента начала иммунотерапии. Данные об изменениях концентрации СА-125 были сопоставлены с радиологическими оценками эффективности терапии, на основании последних пациентки были разделены на 2 категории:

1. пациентки, получившие «клиническое преимущество» от проведения иммунотерапии, под которым понималось достижение полного или частичного ответа либо длительная стабилизация заболевания на фоне лечения (более 24 недель);
2. пациентки, не получившие преимущества от проведения иммунотерапии – под этим определением понималось несоответствие ни одному из вышеперечисленных критериев ответа.

Большинство пациенток, включенных в данную работу, получали иммунотерапию в рамках различных клинических исследований. Участие пациенток, получавших иммунотерапевтические агенты в сочетании с химиотерапевтическими препаратами, не

допускалось. К сожалению, из анализа были исключены пациентки с большинством «редких» подтипов рака яичников (нейроэндокринные опухоли, мелко-клеточный рак, герминогенные опухоли, а также муцинозные опухоли). Всего в исследование было включено 59 пациенток, медиана линий ранее проведенной терапии составила 4 (от 2 до 12 линий). У 51 (86%) пациентки гистологический подтип опухоли соответствовал серозной аденокарциноме высокой степени злокачественности (high-grade), у 5 (8,5%) пациенток был диагностирован светлоклеточный рак яичников.

По результатам исследования у 15 (25%) пациенток было отмечено достижение клинического преимущества от проведения иммунотерапии, включая 3 пациенток со светлоклеточным раком яичников. У 11 (73%) пациенток, получивших выигрыш от применения иммунотерапии, был отмечен рост концентрации СА-125, при этом средний прирост концентрации данного биомаркера в течение всего периода лечения составил +130% от исходного уровня. У пациенток из второй группы исследования средний прирост концентрации СА-125 составил +424% от исходного уровня. В первые 12 недель лечения показатель среднего прироста концентрации этого биомаркера в двух группах исследования составил

+34% и +125% соответственно.

Таким образом, увеличение концентрации СА-125 на фоне иммунотерапии может не коррелировать с истинным прогрессированием опухолевого процесса. Естественными ограничениями данного исследования являются небольшой размер выборки (59 пациенток), а также его ретроспективный характер. Полученные результаты подчеркивают, что следует относиться с большой осторожностью к использо-

ванию «традиционных» биомаркеров эффективности терапии эпителиального рака яичников на фоне использования иммунотерапии, как и других современных «таргетных» препаратов.

**По материалам оригинальной публикации:** J.L. Boland, Q. Zhou, A.E. Iasonos, et al. *Utility of serum CA-125 monitoring in patients with ovarian cancer undergoing immune checkpoint inhibitor therapy. Gynecologic Oncology.* <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.04.710>.

**Канал RosOncoWeb на YouTube**

**12 900 подписчиков**

**2 656 637 просмотров**

# РАК ЛЕГКОГО

## ТЕПЕРЬ И В РАННИХ СТАДИЯХ: АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ОСИМЕРТИНИБОМ СУЩЕСТВЕННО УВЕЛИЧИВАЕТ БЕЗРЕЦИДИВНУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ (БРВ) У ПАЦИЕНТОВ С EGFRm+ НМРЛ IB-IIIА СТАДИИ



**Лактионов Константин Константинович,**  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

В настоящее время стандартным подходом для лечения пациентов с НМРЛ II-IIIА и IB стадии, при размере опухоли >4 см, и радикальным хирургическим вмешательством является адьювантная химиотерапия<sup>1</sup>. Выигрыш в 5-летней выживаемости при применении данного подхода составляет около 5%, а риск рецидива снижается на 14%<sup>2,3</sup>.

Тем не менее частота прогрессирования в течение 5-лет при данном подходе к лечению высока и составляет 45%, 62% и 76% для пациентов с IB, II и III стадиями соответственно<sup>4</sup>.

Это требовало поиска новых решений.

Эффективность и профиль безопасности ИТК EGFR позволили

предположить возможность их использования у больных в ранних стадиях НМРЛ. И такие попытки были предприняты в исследованиях ADJUVANT/CTONG1104 с gefitinibом и RADIANT с erlotinibом. Однако, они не были успешны, что отчасти связано с особенностями их дизайна<sup>5-7</sup>.

Тем не менее, исследования в этой области продолжаются и в рамках конгресса ASCO 2020 были впервые представлены результаты протокола III фазы ADAURA (NCT02511106), в котором в качестве адьювантной терапии пациентов с НМРЛ IB-IIIА стадии EGFR+ применялся осимертиниб в сравнении с плацебо. Важно отметить, что до рандомизации пациенты могли получать адьювантную химиотерапию<sup>8</sup>.

Исследование было расслеплено досрочно (первые результаты ожидались только в 2022 году) в связи с высокой эффективностью препарата. Медиана наблюдения в группе осимертиниба составила 22,1 месяца, общая зрелость данных по первичной конечной точке (БВР) на момент публикации составляет 33%<sup>9</sup>.

Согласно представленным данным осимертиниб снижает риск рецидива или смерти на 79% (p<0,0001) для общей популяции пациентов. 2-х летняя БРВ составила 89% в группе осимертиниба и 53% в группе плацебо<sup>8</sup>. Медиана БРВ не была достигнута в группе осимертиниба, а в группе плацебо составила 28,1 месяца<sup>8</sup>.

У пациентов с НМРЛ II-IIIА стадии с мутацией в гене EGFR назначение осимертиниба на 83% (p<0,0001) снизило риск наступления рецидива или смерти. 2-х летняя БРВ в этой группе составила 90% при применении осимертиниба и 44% при применении плацебо. Медиана БРВ не была достигнута в группе осимертиниба, а в группе плацебо составила 20,4 месяца<sup>8</sup>.

Преимущество осимертиниба по БРВ наблюдалось во всех клинически значимых подгруппах: не зависимо от стадии заболевания, типа мутации и, что важно, предшествующей адьювантной химиотерапии<sup>8</sup>.

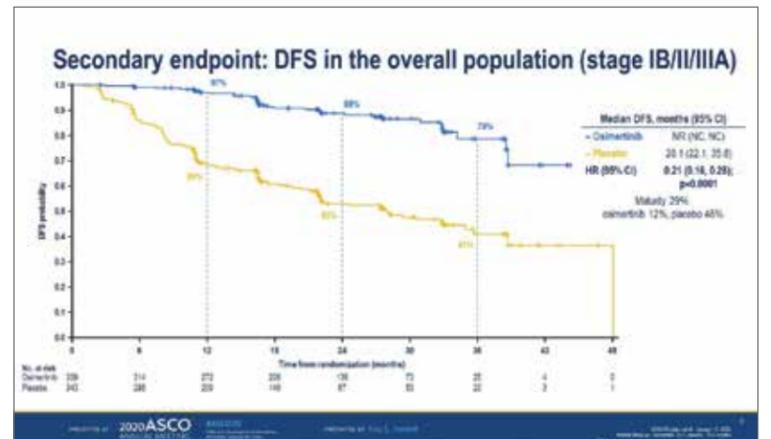
Данные по общей выживаемости были не зрелыми (4%): 29/682 событий (осимертиниб n=9, плацебо n=20)<sup>8</sup>. У пациентов с НМРЛ II-IIIА стадии 2-летняя общая выживаемость составила 100% в группе осимертиниба и 93% в группе плацебо (ОР 0,40; зрелость данных 5%).

Переносимость осимертиниба была хорошей, профиль безопасности не отличался от ранее представленных данных<sup>7</sup>.

Таким образом, осимертиниб может стать новым стандартом лечения пациентов с НМРЛ IB-IIIА стадии и мутацией в гене EGFR после радикальной операции.

### Список литературы:

1. Практические рекомендации ассоциации онкологов России 2020.



Электронный ресурс, дата обращения 29.05.2020 URL; <http://oncology-association.ru/clinical-guidelines>

- Arriagada R, Auferin A, Burdett S, et al. *Lancet* 375:1267-1277, 2010
- Pignon et al, *J Clin Oncol* 2008 Jul 20;26(21):3552-9
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC cancer staging manual (7th ed)*. New York, NY: Springer; 2010.
- Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, et al. *Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study*. *Lancet Oncol* 2018;19:139-148.
- Wu YL, Zhong WZ, Wang Q, et al. *CTONG1104: Adjuvant gefitinib versus chemotherapy for resected N1-N2 NSCLC with EGFR mutation—*

Final overall survival analysis of the randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2020;38:15\_suppl, 9005-9005.

- Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WE, et al. *Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial*. *J Clin Oncol*. 2015;33(34):4007-4014.
- Herbst RS, Tsuboi M, John T, et al. *Osimertinib as adjuvant therapy in patients with stage IB-IIIa EGFR mutation-positive NSCLC after complete tumor resection: ADAURA*. *J Clin Oncol*. 2020;38(suppl; abstr LBA5).
- Tagrisso Phase III ADAURA trial will be unblinded early after overwhelming efficacy in the adjuvant treatment of patients with EGFR-mutated lung cancer. Published April 10, 2020. <https://bit.ly/34xHVAd>. Accessed May 26, 2020.

## БРИГАТИНИБ ПО СРАВНЕНИЮ С КРИЗОТИНИБОМ У БОЛЬНЫХ ALK-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО, НЕ ПОЛУЧАВШИХ РАННЕЕ ТЕРАПИЮ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ALTA-1L

Бригатиниб – ингибитор ALK следующего поколения. В клиническом исследовании 3 фазы бригатиниб сравнивался с кризотинибом у больных ALK-положительным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), которые ранее не получали терапию по поводу распространенного заболевания.

275 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу бригатиниба 180 мг один раз в день (7-дневный вводный курс по 90 мг один раз в день) и в группу кризотиниба 250 мг дважды в день. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП), оцененная независимым комитетом.

При медиане наблюдения 24,9 месяца (150 случаев прогрессирования болезни) бригатиниб

продемонстрировал достоверное превосходство в отношении ВБП по сравнению с кризотинибом (отношение рисков [HR] 0,49 [95% ДИ 0,35-0,68]; P<0,0001). Медиана ВБП составила 24,0 месяца в группе бригатиниба и 11,0 месяцев в группе кризотиниба. Частота объективных ответов в этих группах была 74% и 62%. Медиана длительности ответа не была достигнута для бригатиниба и составила 13,8 мес. для кризотиниба. Также ВБП была лучше у пациентов с метастазами в головной мозг. Отличий в общей выживаемости на момент оценки выявлено не было (HR 0,92; P=0,771). Так, 2-летняя общая выживаемость составила 76% и 74% соответственно.

Частота нежелательных явлений бригатиниба не отличалась от ранее полученных данных. Брига-

тиниб отсрочил среднее время до ухудшения состояния/показателей качества жизни по сравнению с кризотинибом (HR 0,70; P=0,049).

Авторы сделали вывод, что бригатиниб имеет более высокую эффективность, лучшие показатели переносимости и качества жизни по сравнению с кризотинибом, что делает его многообещающим препаратом первой линии терапии ALK-положительного НМРЛ.

**Источник:** Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. *Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial [published online ahead of print, 2020 Aug 11]*. *J Clin Oncol*. 2020; JCO2000505.

## СТОИТ ЛИ ОПАСАТЬСЯ НАЗНАЧЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ?

Может ли старение иммунной системы (иммуносенescенция) влиять на эффективность иммунотерапии у пациентов пожилого возраста? К сожалению, ключевые исследования по изучению ингибиторов контрольных точек не были направлены на решение этого вопроса. В небольшом исследовании, результаты которого были опубликованы в Журнале гериатрии, авторы изучали токсичность (первичная цель) и эффективность (вторичная цель) ингибиторов контрольных точек у пациентов с почечно-клеточным и уротелиальным раком старше 75 лет по сравнению с более молодой популяцией.

99 пациентов, проходивших лечение в период с 2015 по 2019 годы и получивших атезолизумаб, пембролизумаб, ниволумаб или ипилимумаб, были включены в исследование. Частота иммуноопосредованных нежелательных явлений (36,4% и 39,4%) и частота объективных ответов (59,4% и 41,0%) были сопоставимы между группами пациентов ≥75 и <75 лет. Пожилой возраст статистически не был связан с развитием токсичности или снижением частоты ответов на терапию. Наличие иммуноопосредованного нежелательного явления коррелировало с лучшей опухолеспецифической выживаемостью как в однофакторном, так и в многофакторном анализе. В 78,9% случаев иммуноопосредованная токсичность успешно купировалась кортикостероидами. Авторы делают вывод, что, по-видимому, ингибиторы контрольных точек безопасны и эффективны в популяции пожилых пациентов с метастатическим раком почки или уротелиальным раком. Иммунотоксичность была ассоциирована с лучшим прогнозом.

**Источник:** Schulz GB, Rodler S, Szabados B, et al. *Safety, efficacy and prognostic impact of immune checkpoint inhibitors in older patients with genitourinary cancers [published online ahead of print, 2020 Jun 18]*. *J Geriatr Oncol*. 2020; S1879-4068(20)30115-6.

# ОПУХОЛИ ЖКТ

## ХОЛАНГИОКАРЦИНОМА ПРЕВРАЩАЕТСЯ В МИШЕНЬ МОЛЕКУЛЯРНО-НАПРАВЛЕННОЙ ТЕРАПИИ



**Тимофеев Илья Валерьевич**  
Институт онкологии  
Хадасса Москва,  
главный редактор Газеты  
RUSSCO и сайта RosOncoWeb,  
Москва

Рак билиарного тракта – это группа опухолей, развивающихся из эпителии внутри- и внепеченочных желчных протоков (холангиокарциномы), а также желчного пузыря [1]. Термин холангиокарцинома подразумевает 3 типа опухолей с различными факторами риска, свойствами и лечебными подходами – это внутри- и внепеченочные опухоли, а также поражение желчных протоков ворот печени, относящееся к опухолям внепеченочной локализации (опухоль Клацкина). Считается, что на опухоли билиарного тракта приходится около 3% от всех опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), внутрипеченочные холангиокарциномы составляют около 10% случаев первичного рака печени, среди холангиокарцином на опухоль Клацкина приходится 50% случаев, из них на опухоли дистальной локализации – 40%, внутрипеченочное поражение встречается в 10% случаев [1]. В среднем заболеваемость холангиокарциномой в США составляет 1,26 случая на 100 000 населения [1,2].

Холангиокарцинома исконно считалась опухолью с печальным прогнозом. Хирургическое лечение до настоящего времени было единственным возможным более-менее эффективным подходом. Тем не менее, даже оно является вариантом лечения только 35% пациентов [3], из которых еще 35% впоследствии имеют рецидив в течение 2 лет [4]. На протяжении 10 лет стандартом первой линии терапии у больных местно-распространенной или метастатической холангиокарциномой остается химиотерапия на основе комбинации гемцитабина и цисплатина, что приводит к медиане общей выживаемости в 11,7 мес. [5]. При прогрессировании болезни на первой линии эффективных опций ранее не существовало. Попытки использовать различные химиотерапевтические режимы как в монотерапии, так и в комбинациях не увенчались успехом [6-8]. Чтобы не оставить пациента без лечения, в качестве последующей терапии

эмпирически назначаются фторпиримидины, их комбинации с оксалиплатином или иринотеканом [1].

В эпоху таргетной терапии исследователи пытались перенести ингибиторы семейств HER (ERBB), HGF/c-MET, Hedgehog, KRAS-BRAF-MEK-ERK и PI3K/AKT/mTOR, зарекомендовавшие себя при других опухолях, на лечение билиарного рака, однако ни одно из исследований не оказалось позитивным в сравнении со стандартной химиотерапией [9]. Совсем недавно ученые обратили внимание на новые молекулярные изменения в клетках холангиокарциномы – в семействе фактора роста фибробластов (FGF) и его рецепторов (FGFR), а также изоцитрат дегидрогеназы (IDH) -1 и -2.

Изменения FGFR встречаются в среднем у 7,1% всех онкологических пациентов [10], являются мишенью терапии некоторых опухолей ЖКТ, например, рака желудка [11,12]. Холангиокарцинома относится к опухолям с наиболее частыми альтерациями FGFR. Так, перестройки и слияния в генах FGFR, особенно FGFR2, были выявлены у 6,1-16% больных [10,13,14]. Следовательно, закономерным было разработать и изучить ингибиторы FGFR2 у этих пациентов.

17 апреля 2020 года Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) в ускоренном порядке одобрило первый ингибитор FGFR1-3 пемигатиниб для лечения больных метастатической холангиокарциномой, имеющих слияние или перестройки в гене FGFR2 и получивших стандартную химиотерапию [15]. Решение FDA было основано на результатах многоцентрового, открытого исследования 2 фазы FIGHT-202 [16]. В нем исследователи скринировали 1206 пациентов, из которых у 107 больных были выявлены слияния или перестройки в гене FGFR2, определяемые тестом Foundation One. Пемигатиниб назначался в дозе 13,5 мг перорально, ежедневно в течение 21-дневного цикла (2 недели лечения, 1 неделя перерыва). Первичной конечной точкой была частота объективных ответов у больных с молекулярными изменениями FGFR2.

При медиане наблюдения 17,8 мес. объективные ответы были зафиксированы у 38 больных, что составило 35,5%. У трех пациентов был достигнут полный ответ на лечение. Это соответствовало статистической гипотезе, и исследование достигло первичной конечной точки. Ответ развивался достаточно быстро – через 2,7 мес., а продолжался долго (учитывая категорию больных и тип опухоли) – 7,5 мес. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 6,9 мес. Медиана общей выживаемости при продолжающемся наблюдении была рассчитана как 21,1 мес. Гиперфосфатемия – класс-специфическое нежелательное явление – была наиболее распространенным вариантом

токсичности всех степеней с частотой 60%. 64% больных имели нежелательные явления 3 степени или выше: гипофосфатемия (12%), артралгия (6%), стоматит (5%), гипонатриемия (5%), боли в животе (5%) и усталость (5%). 45% пациентов имели серьезную токсичность: наиболее частыми были боли в животе (5%), гипертермия (5%), холангит (3%) и плевральный выпот (3%). Ни одна смерть не считалась связанной с лечением.

Имея такие результаты, несомненно, можно согласиться с решением FDA одобрить пемигатиниб для лечения столь агрессивной опухоли, продолжительность жизни больных которой, не ответивших на первые линии терапии, не превышала ранее 6,5-13,4 мес. Пемигатиниб увеличивает эту цифру не менее чем в 2 раза. В настоящее время анонсировано и продолжается исследование 3 фазы FIGHT-302 [17]. В нем пемигатиниб сравнивается с комбинацией гемцитабина и цисплатина в первой линии терапии метастатической холангиокарциномы с перестройками в гене FGFR2.

Результаты исследования эффективности второго ингибитора FGFR1-3 инфигратиниб были представлены в виде значимого устного доклада (late-breaking abstract) на конгрессе ESMO 2018 [18]. Пациенты с холангиокарциномой, резистентной к стандартной терапии, получали инфигратиниб в дозе 125 мг перорально ежедневно в течение 21 дня 28-дневного цикла до неприемлемой токсичности, прогрессирования заболевания или отзыва согласия. Первичной конечной точкой была подтвержденная общая частота ответов по оценке исследователей. Вторичные конечные точки включали выживаемость без прогрессирования, частоту контроля над болезнью, общую выживаемость и безопасность.

В исследование был включен 71 пациент (62% женщин; медиана возраста 53 года) со слиянием/транслокацией FGFR2. При предварительном анализе медиана продолжительности лечения составляла 5,5 месяца, а продолжительности наблюдения – 8,4 месяца, при этом 62 пациента прекратили лечение. Частота всех объективных ответов (подтвержденных и неподтвержденных) была 31,0%, частота подтвержденных ответов – 26,9%. У пациентов, получивших  $\leq 1$  предыдущую линию терапии, частота была выше – 39,3% по сравнению с пациентами, получившими  $\geq 2$  линии, – 17,9%. Контроль над болезнью был достигнут в 83,6% случаев. Ответ на лечение продолжался в среднем 5,4 месяца. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 6,8 месяца. Медиана общей выживаемости была 12,5 месяца. Наиболее частыми нежелательными явлениями любой степени тяжести были гиперфосфатемия (73,2%), утомляемость (49,3%), стоматит (45,1%), алопеция (38,0%), запор (35,2%). Токсичность 3-4 степени имела место у 47 пациентов (66,2%), включая гипофосфа-

темию (14,1%), гиперфосфатемия (12,7%) и гипонатриемия (11,3%). На основании этих результатов FDA выдало разрешение на ускоренное проведение клинического исследования 3 фазы (PROOF 301), в котором инфигратиниб изучается в первой линии терапии FGFR2-позитивной холангиокарциномы [19]. В исследованиях 1 и 1/2 фаз находится еще ряд FGFR-ингибиторов, в том числе футибатиниб, деразантиниб, Debio1347 и эрдафениб.

Другим направлением в таргетной терапии метастатической холангиокарциномы является ингибирование IDH. Мутация IDH встречается в клетках внутрипеченочных холангиокарцином в 10-20% случаев [20,21]. IDH имеет 3 изоформы, из которых в канцерогенезе наибольшую роль играют IDH1 и IDH2. Часте встречаются мутации IDH1, чем IDH2. Соматические мутации IDH1/2 появляются на ранних этапах развития опухоли. Повышение активности IDH1/2 приводит к изменению клеточного метаболизма и последующей аккумуляции метаболита 2-гидроксиглутарата как в опухолевых клетках, так и в крови, который блокирует клеточную дифференцировку и индуцирует туморогенез. Прогностического интереса мутации IDH1/2 не представляют, однако являются отличной мишенью для блокирования.

Низкомолекулярный ингибитор ивосидениб блокирует IDH1 в клетках холангиокарциномы, несущих данную мутацию. Его эффективность была изучена в международном, многоцентровом, рандомизированном исследовании 3 фазы (ClarIDHy) [22]. 230 пациентов с IDH1-позитивной метастатической холангиокарциномой, резистентной к стандартной химиотерапии, были распределены в соотношении 2:1 в группу ивосидениба (500 мг перорально, ежедневно, в течение 28-дневного цикла; N=124) или в группу плацебо (N=61). В исследовании допускался кроссовер. Выживаемость без прогрессирования была главным критерием эффективности.

При медиане наблюдения 6,9 мес. пациенты, получившие ивосидениб, имели достоверно лучшую выживаемость без прогрессирования по сравнению с группой плацебо (HR=0,37; P<0,0001). В абсолютных цифрах медиана составила 2,7 мес. и 1,4 мес. для этого показателя. Медиана общей выживаемости была 10,8 мес. в группе ивосидениба и 9,7 мес. в группе плацебо (HR=0,69; P=0,06). 6-месячная и 1-летняя выживаемость были 67/59% и 59/38% соответственно. У 2% больных развился ответ на лечение ингибитором, в группе плацебо объективных ответов не наблюдалось. Похожие результаты ивосидениб продемонстрировал в расширенном исследовании 1 фазы (N=73) – частота объективных ответов составила 5%, а выживаемость без прогрессирования 3,8 мес. [23]. Что касается зафиксированной токсичности в исследовании ClarIDHy, то в обеих группах наиболее частым нежелательным явлением  $\geq 3$  степени был асцит (7%). Серьезная токсичность зарегистрирована у 30% больных на ивосиденибе и у 22% – на плацебо. Смертей, связанных с лечением, не было.

Таким образом, сегодня в лечении холангиокарциномы происходит

своя революция. Плохо поддающаяся терапии опухоль начала сдавать свои позиции на фронте ингибиторов FGFR и ингибиторов IDH. В общей сложности 25% больных имеют молекулярно-генетические изменения, позволяющие рассматривать такую терапию. Ингибирование FGFR2 в разы увеличило частоту объективных ответов, выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость по сравнению с химиотерапией у больных, получавших ранее лечение, что послужило поводом для одобрения FDA пемигатиниба во второй и последующих линиях. Несмотря на то, что, казалось бы, ингибирование IDH уступает по результатам ингибированию FGFR, метод также имеет право на существование. Во-первых, достоверная разница по главному критерию в исследовании была достигнута и риск прогрессирования болезни был снижен на 63%, во-вторых, пациентов с рецидивами болезни на предшествующих линиях терапии лечить больше нечем, в-третьих, IDH-мутированная холангиокарцинома – это самостоятельный вариант опухоли, требующий специального подхода. Если заглянуть в будущее, то можно ожидать появления этих препаратов в первой линии, а также изучения новых мишеней молекулярно-направленной терапии.

### Источники:

1. Бредер В.В., Базин И.С., Косырев В.Ю., Ледин Е.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению билиарного рака. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO №3s2, 2019 (том 9). С.439-455.
2. Patel N, Benipal B. Incidence of Cholangiocarcinoma in the USA from 2001 to 2015: A US Cancer Statistics Analysis of 50 States. Cureus. 2019; 11(1): e3962.
3. Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. Gut. 2012; 61: 1657-69.
4. Yamamoto M, Takasaki K, Otsubo T, Katsuragawa H, Katagiri S. Recurrence after surgical resection of intrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2001; 8: 154-57.
5. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med. 2010; 362(14): 1273-1281.
6. Lamarca A, Palmer DH, Singh Wasan H, et al. ABC-06 | A randomised phase III, multi-centre, open-label study of active symptom control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin/5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced/metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-treated with cisplatin/gemcitabine (CisGem) chemotherapy. Proc Am Soc Clin Oncol. 2019; 37 (suppl 15): 4003 (abstr).
7. Lowery MA, Goff LW, Keenan BP, et al. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancers: a retrospective, multicenter analysis of outcomes. Cancer. 2019; 125: 4426-34.
8. Ying J, Chen J. Combination versus mono-therapy as salvage treatment for advanced biliary tract cancer: a comprehensive meta-analysis of published data. Crit Rev Oncol Hematol. 2019; 139: 134-42.

Начало на стр. 8

9. Valle JW, Lamarca A, Goyal L, Barriuso J, Zhu AX. New horizons for precision medicine in biliary tract cancers. *Cancer Discov.* 2017; 7: 943-962.
10. Helsten T, Elkin S, Arthur E, Tomson BN, Carter J, Kurzrock R. The FGFR landscape in cancer: analysis of 4,853 tumors by next-generation sequencing. *Clin Cancer Res.* 2016; 22: 259-267.
11. Tsimafeyu I, Ludes-Meyers J, Stepanova E, et al. Targeting FGFR2 with alectinib (RPT835) shows potent activity in tumour models [published correction appears in *Eur J Cancer.* 2017 Jan; 70:156. *Eur J Cancer.* 2016; 61: 20-28.
12. Statsenko G, Fedyanin M, Moiseyenko V, et al. A phase Ib study of alectinib, an allosteric FGFR2 inhibitor, in patients with advanced or metastatic gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2020; 38: 4\_suppl, TPS466-TPS466.
13. Graham RP, Barr Fritcher EG, Pestova E, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 translocations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol.* 2014; 45: 1630-38.
14. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020; 21(5): 671-684.
15. Beб-сайм FDA.
16. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020; 21(5): 671-684.
17. Bekaii-Saab TS, Valle JW, Cutsem EV, et al. FIGHT-302: first-line pemigatinib vs gemcitabine plus cisplatin for advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 rearrangements [published online ahead of print, 2020 Jul 17]. *Future Oncol.* 2020; 10.2217/fon-2020-0429.
18. Javle M, Kelley R, Roychowdhury S, et al. Updated results from a phase II study of infigratinib (BGJ398), a selective pan-FGFR kinase inhibitor, in patients with previously treated advanced cholangiocarcinoma containing FGFR2 fusions. *Ann Oncol.* 2018; 29(8): viii720. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.030>.
19. Makawita S, K Abou-Alfa G, Roychowdhury S, et al. Infigratinib in patients with advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 gene fusions/translocations: the PROOF 301 trial [published online ahead of print, 2020 Jun 25]. *Future Oncol.* 2020; 10.2217/fon-2020-0299.
20. Boscoe AN, Rolland C, Kelley RK. Frequency and prognostic significance of isocitrate dehydrogenase 1 mutations in cholangiocarcinoma: a systematic literature review. *J Gastrointest Oncol.* 2019; 10: 751-65.
21. Dang L, Jin S, Su SM. IDH mutations in glioma and acute myeloid leukemia. *Trends Mol Med.* 2010; 16: 387-397.
22. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020. Published Online May 13, 2020. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30157-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30157-1).
23. Lowery MA, Burris HA 3rd, Janku F, et al. Safety and activity of ivosidenib in patients with IDH1-mutant advanced cholangiocarcinoma: a phase 1 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019; 4: 711-20.

## РОЛЬ АНТИ-VEGF И АНТИ-EGFR МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ В ИНДУКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МЕТАСТАЗАХ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНЬ. ВРЕМЯ РАЗВЕРНУТЬСЯ НА 180 ГРАДУСОВ? ИЛИ НЕТ?



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

В свежем номере JCO [1] были опубликованы результаты рандомизированного исследования BECOM, оценивавшего возможность увеличения шанса на выполнения R0 резекций (первичная цель исследования) и улучшения отдаленных результатов лечения за счет добавления бевацизумаба к индукционной химиотерапии mFOLFOX6 у больных с исходно неоперабельными метастазами в печень RAS-мутированного колоректального рака. Цифры, полученные в данном одноцентровом исследовании китайских авторов, выглядят весьма впечатляющими и на первый взгляд полностью «ломают» ранее устоявшуюся систему взглядов на роль бевацизумаба в индукционной терапии у больных с метастазами колоректального рака в печень. Особенно впечатляюще эти данные выглядят на фоне ранее описанных «неудач» анти-EGFR-терапии, заставивших усомниться в безопасности назначения анти-EGFR-препаратов у больных с потенциально излечимым метастатическим колоректальным раком [rosoncweb.ru/news/oncology/2020/02/17-1/].

В настоящее время считается доказанным, что радикальная хирургия (удаление всех видимых проявлений заболевания) позволяет значимо улучшить результаты лечения больных метастатическим колоректальным раком, однако она изначально возможна лишь у немногих из них. Лекарственное лечение, задачей которого является уменьшение размеров и/или числа метастатических очагов до состояния, позволяющего выполнить радикальное вмешательство, называется индукционной терапией и широко используется. Основными индукционными терапиями являются химиотерапевтические режимы, показавшие способность уменьшать размеры опухолевых очагов при паллиативном лечении колоректального рака (FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI и т.д.). Использование режимов, показавших высокую непосредственную эффективность при паллиативном лечении, представляется вполне логически оправданным, т.к. если препарат не приводит к увеличению частоты ремиссий в паллиативной ситуации, то вряд ли стоит ожидать от него со-

кращения размеров и числа метастатических очагов при применении в качестве индукционной терапии. В надежде на еще большее увеличение непосредственной эффективности (увеличение доли больных, подлежащих резекции R0) и ожидаемое после этого улучшение отдаленных результатов лечения индукционную химиотерапию в большинстве случаев дополняют анти-EGFR (цетуксимаб, панитумумаб) или анти-VEGF (бевацизумаб) моноклональными антителами, которые также показали эффективность при паллиативном лечении. К сожалению, до настоящего времени нет прямых доказательств того, что подобный подход действительно приводит к улучшению общей выживаемости, поэтому мы исходили из предположения, что увеличение частоты ремиссий должно транслироваться в увеличение резектабельности, а это, в свою очередь, транслируется в улучшение отдаленных результатов лечения. И в этой логической цепочке анти-VEGF и анти-EGFR препараты находились в неравных условиях. Для анти-EGFR препаратов существовали прямые доказательства того, что при паллиативном лечении их добавление к химиотерапии приводит к значимому увеличению непосредственной эффективности (частоты объективных ответов). А значит, и при проведении индукционной терапии можно ожидать, что они увеличат шанс на достижение резектабельности за счет сокращения размеров/числа очагов. А вот для бевацизумаба, к сожалению, таких доказательств не было. В двух больших рандомизированных «паллиативных» исследованиях N016966 и ITACA бевацизумаб не показал увеличения частоты объективных ответов при добавлении к современным режимам оксалиплатин-содержащей химиотерапии [2,3]. Именно поэтому, например, в рекомендациях NCCN хотя и отмечалось, что бевацизумаб может быть добавлен к индукционному лечению, однако с весьма значимыми оговорками.

Дословно в обсуждении рекомендаций NCCN по поводу бевацизумаба сказано следующее: «Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что бевацизумаб может незначительно увеличивать частоту ремиссий при использовании с иринотекан-содержащими режимами [4,5], в связи с чем если для попытки конверсии исходно нерезектабельного заболевания был выбран иринотекан-содержащий режим, добавление бевацизумаба выглядит оправданным. С другой стороны, большое рандомизированное исследование (n=1400) по оценке эффективности добавления бевацизумаба к режимам FOLFOX или CAPEOX не показало абсолютно никакого увеличения частоты объективных ответов как при оценке исследователями, так и при независимой оценке [2]. В связи с этим аргументы в пользу использования бевацизумаба в комбинации с оксалиплатин-содержащими режимами с целью повышения резектабельности остаются неясными. Однако в связи с тем, что при начале терапии возможность достижения резектабельного состояния неизвестна, подобный подход может

использоваться».

Если говорить простым языком, то эксперты NCCN пришли к такому выводу: если вы используете для индукционного лечения иринотекан-содержащий режим, можете использовать в качестве партнера бевацизумаб – хотя ожидаемый выигрыш в увеличении частоты ремиссий и невелик, но он все же есть. В случае же если в качестве химиотерапевтической основы индукционной терапии вы выбираете режим на основе оксалиплатина, то у вас нет никаких оснований ожидать увеличения резектабельности от добавления бевацизумаба, хотя, конечно, никто вам не запрещает его использовать просто «с лечебной» целью – ведь у большинства больных конверсия в операбельное состояние все равно не будет достигнута, а значит, им вы просто проводите паллиативную бевацизумаб-содержащую терапию.

Итак, до сего дня в целом картинка выглядела следующим образом – ни для анти-EGFR, ни для анти-VEGF мы не имеем исследований, которые показали бы улучшение общей выживаемости за счет их добавления к индукционной химиотерапии, однако мы все же предполагаем, что если препарат приводит к увеличению резектабельности, то это должно приводить и к увеличению общей выживаемости. Для анти-EGFR препаратов мы имеем 2 отдельных исследования [6,7] и один мета-анализ [8], которые подтвердили увеличение частоты выполнения R0 резекции и выживаемости без прогрессирования (но не общей выживаемости) от их добавления к индукционному лечению у больных без RAS-мутации. В отношении же бевацизумаба – если вы вдруг решили назначить иринотекан-содержащую химиотерапию и не можете назначить анти-EGFR-препараты, то можете назначить бевацизумаб в расчете на какой-то, хотя и небольшой, выигрыш. Назначение же бевацизумаба в комбинации с оксалиплатин-содержащими режимами скорее всего не сделает хуже в отношении резектабельности, но точно не сделает и лучше. Поэтому, если вы не можете назначить анти-EGFR, вы можете назначить бевацизумаб, но не с целью повышения резектабельности (этого ожидать не стоит), а с «лечебной целью», исходя из того, что большинство больных все равно не достигнет операбельного состояния и получает паллиативную терапию.

Так что же может изменить недавно опубликованное исследование? Прежде всего, в отличие от анти-EGFR-терапии, где были прямые сравнения «с или без», это первое исследование, которое напрямую оценило роль добавления бевацизумаба к индукционной терапии. В исследовании включались только больные (n=241) с исходно неоперабельными метастазами в печень и отсутствием внепеченочных метастазов. В опухоли должна была присутствовать мутация в гене KRAS, NRAS или BRAF, препятствующая назначению анти-EGFR-терапии. Неоперабельность подтверждалась мультидисциплинарной командой, включавшей как минимум трех гепатохирургов. Среди больных,

включенных в исследование, причиной неоперабельности были размер, количество или расположение очагов (примерно по 20% больных для каждой из категорий) и комбинация двух или более этих признаков у остальных 40%. Подавляющее большинство больных (около 80%) имели билобарное поражение и/или 3 и более очагов. Допускалось включение больных с неудаленной первичной опухолью (таких больных было примерно 50%). Первичная опухоль локализовалась в правых отделах кишки примерно у трети больных. Рандомизация на режим mFOLFOX с или без бевацизумаба проводилась в соотношении 1:1. Оценка достижения резектабельности выполнялась после каждых 4 циклов лечения, максимально проводилось 12 циклов лечения. Если до этого срока не наблюдалось прогрессии или конверсии в операбельное состояние, пациенты переводились на поддерживающее лечение – 5-ФУ + бевацизумаб в группе, получавшей бевацизумаб в рамках индукционной терапии, или монотерапию 5-ФУ в контрольной группе. При прогрессировании пациенты получали последующую терапию на усмотрение лечащего врача. Как и исходно, оценка операбельности также проводилась с участием 3 гепатохирургов, «заслепленных» в отношении получаемого пациентом лечения (с или без бевацизумаба). Для принятия решения о достижении операбельного состояния с этим должны были согласиться как минимум 2 из 3 хирургов, участвовавших в оценке. Критерием резектабельности считалась возможность выполнения резекции с чистыми краями при сохранении не менее 30% печеночной паренхимы, локализующихся не менее чем в 2 смежных сегментах печени, и обеспечении адекватного кровотока и желчеотока. При констатации резектабельности хирургическое вмешательство выполнялось через 2 недели после последнего цикла химиотерапии в контрольной группе и через 6 недель после последнего введения бевацизумаба в экспериментальной группе (за это время пациентам проводили 2 дополнительных цикла химиотерапии FOLFOX). После операции пациенты получали оставшиеся до планируемых 12 циклов химиотерапии в режиме согласно рандомизации.

При оценке эффективности оказалось, что добавление бевацизумаба привело к статистически значимому увеличению частоты объективных ответов – 54,5% vs 36,7% (p<0,001), в результате чего операбельного статуса достигли 28 пациентов, получавших бевацизумаб, и только 8 из контрольной группы. По одному пациенту из каждой группы отказались от проведения хирургического лечения, остальным была выполнена операция, у всех был достигнут статус резекции R0. Таким образом, первичная цель исследования была достигнута – частота выполнения R0 резекции оказалась статистически и клинически значимо выше среди пациентов, получавших бевацизумаб: 22,3% vs 5,8% в контрольной группе (p<0,001).

Продолжение на стр. 10

Начало на стр. 9

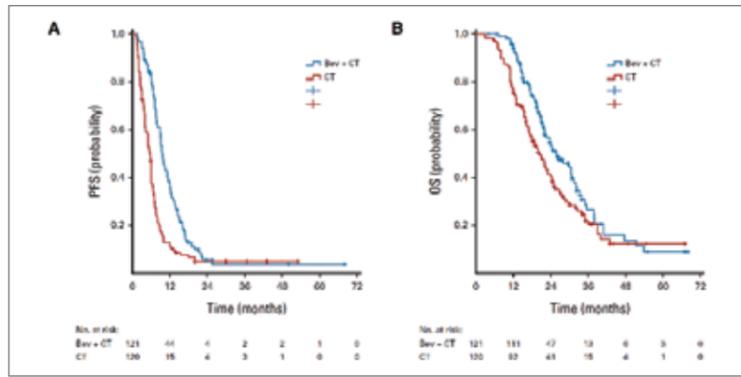
При этом выигрыш от применения бевацизумаба наблюдался во всех заранее определенных подгруппах. Также авторы сообщили о статистически значимом увеличении выживаемости без прогрессирования (медиана 9,5 vs 5,6 мес.,  $p < 0,001$ ) и общей выживаемости (медиана 25,7 vs 20,5 мес.,  $p = 0,031$ ). При этом «цена» выигрыша была крайне невелика – дополнительная токсичность, принесенная введением бевацизумаба, ограничивалась несколько большей частотой гипертензии и протеинурии. На частоту послеоперационных осложнений препарат не повлиял, случаев смертей, ассоциированных с лечением, отмечено не было.

Таким образом, данное исследование вкрупне с данными ранее цитированного исследования о снижении выживаемости больных, периперационно получавших цетуксимаб при операбельных метастазах колоректального рака, потенциально способно полностью «развернуть» ранее существовавшую картину в отношении роли биологических препаратов в индукционной терапии. Хотя и в ограниченной подгруппе больных с RAS-мутированными опухолями, мы имеем доказательство влияния добавления бевацизумаба к индукционной терапии не только на шанс выполнения радикального вмешательства и выживаемость без прогрессирования, но и на общую выживаемость, чего для анти-EGFR препаратов до сих пор доказано не было (за исключением, правда, небольшого исследования этой же группы авторов, которая в 2013 году опубликовала небольшое рандомизированное исследование ( $n=138$ ), показавшее, что и цетуксимаб может влиять на общую выжива-

емость больных [9]).

Однако при более детальном взгляде на результаты существует и ряд вопросов, которые, кстати, задают себе и авторы в рамках обсуждения. Прежде всего, это противоречие с гораздо большими по объему исследованиями по оценке эффективности бевацизумаба при добавлении к современным оксалиплатин-содержащим режимам. Как было сказано выше, они не показали не только увеличения общей выживаемости, но даже и частоты достижения объективных ответов. Отчасти это может быть объяснено тем, что в исследование китайских авторов включались только больные RAS-мутированным раком с изолированными метастазами в печень, в то время как в большие «паллиативные» исследование пациенты включались вне зависимости от RAS статуса опухоли и распространенности болезни. Однако больше вопросов (в том числе и у самих авторов) возникает при взгляде на кривые выживаемости. Да, группа с бевацизумабом имеет явные преимущества, однако кривые как выживаемости без прогрессирования (рисунок 1а), так и общей выживаемости (рисунок 1б) сходятся после 2-3 лет наблюдения. Если смотреть на кривые выживаемости без прогрессирования, видно, что доля пациентов, не имеющих прогрессирования заболевания на протяжении 2 и более лет, одинакова и, к сожалению, крайне мала в обеих группах – менее 10%.

Возможно, конечно, это связано с тем, что именно это исследование представляет реальную, а не селективную группу больных, которым мы выполняем «потенциально куративную» резекцию печени и реальный шанс на курацию в такой популяции больных с RAS-мутированными опу-



холями, обладающими значимо менее благоприятным прогнозом. Однако, к сожалению, очевидно, что в рамках этого исследования резекция как в группе бевацизумаба, так и в контрольной группе не была куративной у подавляющего большинства больных. Так, среди 27 больных, подвергнутых «потенциально куративной» резекции в группе бевацизумаба, при медиане наблюдения 26 месяцев рецидив заболевания был отмечен у 21, медиана выживаемости без болезни составила лишь 7,8 месяца, хотя общая выживаемость и была значимо больше, чем у пациентов, не достигших операбельного состояния, – 37,8 мес. Однако остается открытым вопрос – произошло ли это благодаря хирургии или просто благодаря тому, что у этих больных имелось менее распространенное и химиочувствительное заболевание, проявлением чего и явился ответ на терапию, позволивший даже выполнить хирургическое вмешательство. Также остается неясным, является ли выигрыш в общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в группе бевацизумаба следствием выполнения хирургического вмешательства у большего числа больных или просто следствием использования бевацизумаба в режиме лечения (особенно с

учетом того, что возможности второй и последующих линий в КНР могут быть ограничены и отличаться от доступных в России, странах ЕС или США). Но в любом случае данное исследование является достаточно весомым и долгожданным аргументом в пользу использования бевацизумаба в рамках индукционной терапии при метастазах колоректального рака в печень, особенно с учетом того, что в нашей стране благодаря наличию биоаналогов эта терапия еще и значимо дешевле.

### Литература:

1. Tang W, Ren L, Ye Q, et al. Bevacizumab Plus mFOLFOX6 Versus mFOLFOX6 Alone as First-Line Treatment for RAS Mutant Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases: The BECOME Randomized Controlled Trial [published online ahead of print, 2020 Aug 4]. *J Clin Oncol.* 2020; JCO2000174. doi:10.1200/JCO.20.00174.
2. Saltz LB, Clarke S, D'iaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 2013-2019.
3. Passardi A, Nanni O, Tassinari D, et

al. Effectiveness of bevacizumab added to standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer: Final results for first-line treatment from the ITACA randomized clinical trial. *Ann Oncol.* 2015; 26: 1201-1207.

4. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol.* 2007; 25(30): 4779-4786. doi:10.1200/JCO.2007.11.3357.

5. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350(23): 2335-2342. doi:10.1056/NEJMoa032691.

6. Ye LC, Liu TS, Ren L, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol.* 2013; 31(16): 1931-1938. doi:10.1200/JCO.2012.44.8308.

7. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschuld J, et al. FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol.* 2019; 37(35): 3401-3411. doi:10.1200/JCO.19.01340.

8. Petrelli F, Barni S. Anti-EGFR agents for liver metastases. Resectability and outcome with anti-EGFR agents in patients with KRAS wild-type colorectal liver-limited metastases: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2012; 27(8): 997-1004. doi:10.1007/s00384-012-1438-2.

9. Ye LC, Liu TS, Ren L, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 1931-1938.

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОМ РАКЕ ПОСЛЕ РЕДУКЦИИ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ (XXL): РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 2b/3 ФАЗЫ

Показания к трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке (ГЦР) остаются до сих пор достаточно узкими. Локорегиональная терапия способна редуцировать стадию ГЦР и приблизить возможность трансплантации в соответствии с Миланскими критериями. В рандомизированном, контролируемом исследовании 2b/3 стадии стремились изучить эффективность трансплантации печени после успешной редукции стадии ГЦР. 74 пациента были включены в исследование. Медиана времени, которое понадобилось на редукцию стадии при воздействии лечения, составила 6 месяцев. Лечение включало локорегиональный и хирургический подходы, а также системную терапию. После 3-месячного периода наблюдения, в течение которого был разрешен прием сорафениба, пациенты с частичными или полными ответами в соответствии с измененными критериями оценки ответа по RECIST были случайным образом распределены (1:1) в группу трансплантации печени (N=23) или без нее (N=22). В контрольной группе стандартное лечение было продолжено или возобновлено в случае прогрессирования заболевания. Первичными конечными точками были 5-летняя бессобытийная выживаемость для фазы 2b и общая выживаемость для фазы 3. Медиана наблюдения составила 71 месяц, 5-летняя бессобытийная вы-

живаемость была 76,8% (95% ДИ 60,8-96,9) в группе трансплантации против 18,3% (7,1-47,0) в контрольной группе (отношение рисков [HR] 0,20;  $p=0,003$ ). 5-летняя общая выживаемость составила 77,5% (95% ДИ 61,9-97,1) против 31,2% (16,6-58,5) в этих группах соответственно (HR=0,32;  $p=0,035$ ).

Наиболее частыми серьезными нежелательными явлениями 3-4 степени были рецидив вируса гепатита С (13%) и отторжение трансплантата (9%) в группе трансплантации, а также синдром пост-эмболизации (9%) в контрольной группе. Смертность, связанная с лечением, произошла у четырех пациентов: два (8%) из 23 пациентов в группе трансплантации (инфаркт миокарда и полиорганная недостаточность) против двух (9%) из 22 пациентов в контрольной группе (декомпенсация печеночной недостаточности).

Таким образом, авторы делают вывод, что хотя результаты следует интерпретировать с осторожностью в связи с ранним закрытием исследования, после эффективной и стойкой редукции стадии ГЦР трансплантация печени улучшила отдаленную бессобытийную выживаемость опухолей и общую выживаемость по сравнению с нетрансплантационной терапией. Ответ опухоли на лечение может способствовать расширению критериев трансплантации при ГЦР.

**Источник:** Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21(7): 947-956.

### ▶ КОММЕНТАРИЙ ЭКСПЕРТА



**Косырев Владислав Юрьевич**  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Институт онкологии Хадасса Москва, Москва

Настоящее исследование отражает все современные тенденции в лечении больных гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) на фоне цирроза печени. Как известно, это весьма тя-

желая категория пациентов, так как, собственно, цирроз печени представляет серьезную угрозу жизни, а развитие на его фоне ГЦК существенно ухудшает прогноз. Более того, именно степень выраженности цирроза является определяющей при выборе лечебной тактики, которая в зависимости от стадии заболевания сегодня подразумевает выполнение резекции печени, ортотопической трансплантации (ОТТ), применение технологий локорегионарного воздействия, системную терапию и сочетание перечисленных методик. Наилучшие результаты по данным многочисленных исследований были получены у больных ГЦК, перенесших ОТТ печени в рамках Миланских критериев. Данные критерии в течение длительного времени являлись (и пока еще остаются) общепринятым стандартом при определении показаний к ОТТ печени. Однако в последние годы было опубликовано несколько исследований, демонстрирующих возможности ОТТ печени у больных ГЦК (на фоне цирроза) вне рамок Миланских критериев. Изучению именно этой категории больных и посвящено приведенное исследование. Действительно, используя различные локорегионарные методики (радиочастотную/микроволновую/криодеструкцию, трансартериальную химио-/радиоэмболизацию и их сочетание), в настоящее время

можно эффективно осуществлять локальный контроль опухолевого роста, вплоть до полного ответа по критериям mRECIST. Это, с одной стороны, позволяет больным ГЦК, не подлежащим хирургической резекции или ОТТ печени, рассчитывать на увеличение общей выживаемости, а с другой стороны, позволяет сдерживать опухоль в рамках Миланских критериев у больных ГЦК, находящихся в листе ожидания ОТТ (т.н., «бридж» терапия). Но авторы работы заглянули еще дальше и использовали возможности локорегионарной терапии/резекции печени в сочетании с системным лечением (сорафениб) для понижения стадии заболевания и расширения показаний к ОТТ печени. Несмотря на небольшое количество больных – 23 и 22 в исследуемой и контрольной группах, авторы получили обнадеживающие результаты 5-летней бессобытийной и 5-летней общей выживаемости: 76,8% против 18,3% ( $p=0,003$ ) и 77,5% против 31,2% ( $p=0,035$ ) в исследуемой и контрольной группах соответственно.

Очевидна необходимость продолжения исследований в данном направлении по более активному применению методик локорегионарного лечения (в сочетании с системной терапией) у неоперабельных больных ГЦК и с целью расширения показаний к ОТТ печени.

# ТРАСТУЗУМАБ ДЕРУКСТЕКАН В ЛЕЧЕНИИ HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО РАКА ЖЕЛУДКА, РЕЗИСТЕНТНОГО К СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ

Трастузумаб дерукстекан (DS-8201) представляет собой конъюгат, состоящий из моноклонального антитела против рецептора HER2 и цитотоксического ингибитора топоизомеразы I. Препарат ранее продемонстрировал эффективность в лечении HER2-положительного рака молочной железы и может быть эффективен у пациентов с HER2-положительным распространенным раком желудка.

В рандомизированном исследовании 2 фазы DESTINY-Gastric01 187 больных метастатическим раком желудка или пищеводно-желудочного перехода с прогрессированием болезни на минимум двух линиях предшествующей терапии были распределены в соотношении 2:1 в группу трастузумаба дерукстекана в дозе 6,4 мг/кг каждые 3 недели (N=125) и в группу химиотерапии на выбор врача (N=62).

Первичной конечной точкой была частота объективных ответов согласно независимой центральной оценке. Вторичные конечные точки включали общую выживаемость, продолжительность ответа, выживаемость без прогрессирования, частоту подтвержденных ответов (сохраняющихся ≥4 недели) и токсичность.

Объективный ответ был отмечен у 51% пациентов в группе, принимавшей трастузумаб дерукстекан, по сравнению с 14% пациентов в группе химиотерапии (P<0,001). Общая выживаемость была выше при использовании трастузума-

ба дерукстекана, чем при химиотерапии (медиана 12,5 против 8,4 месяца; отношение риска для смерти 0,59; доверительный интервал 95% от 0,39 до 0,88; P=0,01, который пересек заранее установленную границу О'Брайена-Флеминга [0,0202 на основе количества смертей]).

Наиболее частыми нежелательными явлениями 3 степени и выше были снижение количества нейтрофилов (51% и 24% в группе трастузумаба дерукстекана и химиотерапии соответственно), анемия (38% и 23%) и снижение количества лейкоцитов (21% и 11%). В общей сложности 12 пациентов имели интерстициальные заболевания легких или пневмония, связанные с лечением трастузумабом дерукстеканом (степень 1-2 у 9 пациентов и степень 3-4 у 3 больных). В группе трастузумаба была зафиксирована одна смерть, связанная с лечением (из-за пневмонии); в группе химиотерапии смертельных случаев не было.

Таким образом, терапия трастузумабом дерукстеканом привела к значительному улучшению частоты ответов и общей выживаемости по сравнению со стандартной химиотерапией среди пациентов с HER2-положительным раком желудка. Миелосупрессия и интерстициальная болезнь легких встречаются достаточно часто при лечении этим препаратом.

**Источник:** Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. *Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer*. *N Engl J Med*. 2020; 382(25): 2419-2430.

## ▶ КОММЕНТАРИЙ ЭКСПЕРТА



**Игнатова Екатерина Олеговна**  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Институт онкологии Хадасса Москва, Москва

На международном конгрессе ASCO 2020 были представлены результаты прорывного исследования по оценке эффективности терапии HER2-положительного метастатического рака желудка – впервые за десять лет оно дало позитивные результаты. Речь идет о рандомизированном исследовании II фазы DESTINY-Gastric01 по оценке эффективности терапии трастузумабом дерукстеканом в лечении HER2-положительного рака желудка и пищеводно-желудочного перехода.

Первое позитивное исследование ToGo было проведено в 2010 году, по его результатам трастузумаб в сочетании с химиотерапией зарегистрирован в качестве 1 линии лечения метастатического HER2-

положительного рака желудка. После этого был проведен ряд исследований с использованием препаратов, которые оказались эффективными в лечении HER2-положительного рака молочной железы. В том числе это такие препараты, как лапатиниб (исследования GastroLap, TYTAN и LOGIC), пертузумаб в сочетании с трастузумабом (JACOB), трастузумаб эмтанзин (GATSBY). Но все эти исследования дали негативный результат у больных раком желудка. Также по аналогии с лечением рака молочной железы предпринимались попытки добиться эффективного результата при продолжении терапии трастузумабом после прогрессирования на 1 линии лечения – но и это клиническое исследование II фазы T-ACT оказалось негативным. По своим биологическим свойствам HER2-положительный рак желудка отличается от HER2-положительного рака молочной железы, в связи с чем мы сталкиваемся с рядом проблем. Одна из них – выраженная внутриопухолевая гетерогенность, а также гетерогенность между первичной опухолью и отдаленными метастазами. Внутриопухолевая гетерогенность по экспрессии HER2 может свидетельствовать о более низких показателях эффективности лечения. Возможные причины отсутствия выигрыша от продолжения терапии трастузумабом – развитие вторичной резистентности за счет возникновения новых мутаций и амплификаций в генах рецепторов тирозинкиназ EGFR, MET, PIK3CA, PTEN, mTOR, а также снижение экспрессии HER2.

В исследовании DESTINY-Gastric01 оценивалась эффективность трастузумаба дерукстекана на поздних линиях терапии HER2-положительного рака желудка и пищеводно-желудочного перехода в сравнении со стандартной терапией на выбор врача. Зарегистрировано значимое увеличение частоты объективного ответа:

51% пациентов в группе, принимавшей трастузумаб дерукстекан, по сравнению с 14% пациентов в группе химиотерапии (P<0,001). Общая выживаемость была выше при использовании трастузумаба дерукстекана, чем при химиотерапии (медиана 12,5 против 8,4 месяца; отношение риска для смерти 0,59; 95% ДИ 0,39-0,88; P=0,01.)

При обращении к подгрупповому анализу обращает на себя внимание, что частота объективного эффекта зависела от уровня экспрессии белка и была выше среди пациентов с уровнем экспрессии HER2 3+ по данным ИГХ, чем у пациентов с уровнем экспрессии HER2 2+ и амплификации HER2 (58% vs 29%).

Таким образом, применение трастузумаба дерукстекана является перспективной опцией для терапии HER2-положительного рака желудка. Благодаря полученным данным, FDA присвоило трастузумабу дерукстекану статус прорывной терапии для лечения пациентов с HER2-положительной неоперабельной или метастатической аденокарциномой желудка или желудочно-пищеводно-го перехода.

После ознакомления с результатами исследования остается вопрос о том, на каком материале определяли статус HER2, была ли это первичная опухоль либо выполнялась дополнительная биопсия опухоли при прогрессировании. Как мы знаем из исследования T-ACT, в небольшой подгруппе больных лишь у 31% пациентов сохранялась HER2-позитивность после проведения 1 линии терапии с включением трастузумаба. В случае если же оценивался статус HER2 после прогрессирования, было бы важно подключить дополнительный рукав исследования, чтобы узнать, эффективно ли продолжение терапии трастузумабом в сочетании с химиотерапией у тех больных, у которых статус HER2 экспрессии сохранился.



10-11  
сентября, 2020

Санкт-Петербург

VI РОССИЙСКАЯ ОНЛАЙН-КОНФЕРЕНЦИЯ  
ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ  
ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ

**КСОФИГО® ПОКАЗАН** для лечения взрослых пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРРПЖ) с костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов



**КСОФИГО® – первый таргетный альфа-эмиттер для лечения пациентов с метастатическим КРРПЖ, который продемонстрировал достоверное увеличение общей выживаемости и время до наступления первых костных осложнений в исследованиях ALSYMPCA и iEAP<sup>1-5</sup>**

Жизнь.

Продолжение возможно

## Ксофиго®

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** радия хлорид [223Ra].

**Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. 1 мл раствора для внутривенного введения содержит радия хлорид [223Ra], в пересчете на радий-223 (в референтную дату) 1100 кБк (0,58 нг).

**Показания к применению:** кастрационно-резистентный рак предстательной железы с костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов.

**Противопоказания:** гиперчувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному компоненту препарата; детский возраст до 18 лет (информация об эффективности и безопасности применения препарата Ксофиго® у детей отсутствует).

**С осторожностью:** у пациентов со снижением функции костного мозга; с раком предстательной железы на стадии прогрессирующей диффузной инфильтрации костей; риском возникновения компрессии спинного мозга или состоявшейся компрессией спинного мозга; переломами костей; болезнью

Крона и язвенным колитом; нарушением функции печени; нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (КК < 30 мл/мин).

**Побочное действие:** наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея, тошнота, рвота и тромбоцитопения. Также часто встречались: нейтропения, панцитопения, лейкопения и реакции в месте введения.

**Регистрационный номер:** ЛП-004060 Актуальная версия инструкции от 12.04.2019.

**Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Германия.

**Производство готовой лекарственной формы:** Институт Энергетических Технологий, Норвегия.

**Выпускающий контроль качества:** Байер АС, Норвегия. Отпуск только для специализированных лечебно-диагностических учреждений.

Не подлежит реализации через аптечную сеть.

*Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозе) содержится в инструкции по применению.*

**Литература:** 1. Mohler J.L., Antonarakis E.S., Armstrong A.J. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Prostate Cancer. Version 2.2019. National Comprehensive Cancer Network; 2019. 2. Mottet N., Cornford P., Briers E. et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology; 2019. 3. Parker C., Nilsson S., Heinrich D. et al. Alpha emitter Radium-223 and Survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013;369:213-223. 4. Sartor O., Coleman R., Nilsson S. et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. Lancet Oncol. 2014;15(7):738-746. 5. Saad F., Carles J., Gillissen S. et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. Lancet Oncol. 2016 Sep;17(9):1306-1316.

Для специалистов здравоохранения



АО «БАЙЕР» 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.  
Тел.: +7 (495) 231 1200, www.pharma.bayer.ru

PP-XOF-RU-0028-1

 **Ксофиго®**  
радий Ra 223 хлорид  
РАСТВОР ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ

# РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

## РЕНЕССАНС СИСТЕМНОЙ РАДИОТЕРАПИИ ИЛИ КАК МЫ МОЖЕМ УЛУЧШИТЬ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРОСТАТЫ С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТИ?



**Волкова Мария Игоревна**  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им.  
Н.Н. Блохина» Минздрава  
России, Москва

Выйдя на первое место по величине прироста заболеваемости среди злокачественных опухолей у мужчин, рак предстательной железы (РПЖ) стал национальной проблемой здравоохранения. Несмотря на миграцию стадии рака простаты в сторону увеличения частоты выявления ранних форм заболевания, у 20% пациентов при первичном обращении уже имеются отдаленные метастазы [Каприн А.Д. и соавт., 2019]. Диссеминированный РПЖ служит показанием назначению длительной андроген-депривационной терапии (АДТ), которая постепенно приводит к изменению биологических свойств опухоли и неизбежному развитию кастрационной резистентности.

Кости скелета являются наиболее распространенной локализацией метастазов при кастрационно-резистентном РПЖ (КРРПЖ) и развиваются намного раньше висцеральных. Костные метастазы не только снижают общую выживаемость (ОВ), но и приводят к появлению боли, повышению риска патологических переломов и компрессии спинного мозга, катастрофически ухудшая качество жизни пациентов [de Bono J. et al. 2011; Scher H. et al. 2012].

В течение многих лет с целью снижения интенсивности костной боли при диссеминированном КРРПЖ использовалась системная радиотерапия эмиттерами бета-частиц. Этот метод лечения не увеличивал ОВ пациентов и был ассоциирован с гематологической токсичностью [Henriksen G. et al. 2002]. Неудивительно, что появление эффективной химиотерапии доцетакселом, позволившей не только добиться хорошего обезболивающего эффекта, но и достоверно увеличившей ОВ больных КРРПЖ, вытеснило системную бета-радиотерапию как из рекомендаций, так и из клинической практики [Asselah J. et al., 2013]. Появление эффективных и безопасных ингибиторов андрогенного сигнала (ИАС) абиратерона и энзалутамида, дополнивших список опций для последовательной терапии КРРПЖ, казалось бы, окончательно поставило крест на системной радиотерапии. Разработка эмиттеров альфа-частиц вызвала новую волну интереса к тар-

гетному лечению костных метастазов при КРРПЖ. Альфа-частицы, обладая низкой проникающей способностью в сочетании с высокой линейной передачей энергии, способны обеспечить двухцепочечные (а следовательно – нерепарируемые) разрывы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в клеточном ядре. Радий-223 (Ra-223) – остеотропный эмиттер альфа-частиц, который имеет сходную с кальцием атомарную структуру и при системном введении накапливается в костной ткани и селективно захватывается метастазами.

Ra-223 доказал свою эффективность и безопасность в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) III фазы ALSYMPCA, включившем 921 больного КРРПЖ с >2 симптомными метастазами в кости, не имевшего висцеральных очагов поражения. В РКИ допускалось участие пациентов, ранее получавших доцетаксел. Больных рандомизировали в соотношении 2:1 на терапию Ra-223 (50 кБк/кг 1 раз в 4 недели × 6 инъекций) или плацебо на фоне продолжающейся АДТ. Ra-223 продемонстрировал убедительное преимущество в отношении ОВ, которая являлась первичной целью РКИ (14,9 и 11,3 месяца; отношение рисков 0,70; 95% доверительные интервалы: 0,58-0,83), при этом факторами риска выживаемости являлись незавершенный цикл системной радиотерапии (<5 инъекций Ra-223) и отсутствие нормализации щелочной фосфатазы (ЩФ) к 12 неделе лечения. Помимо этого, Ra-223 значимо увеличивал время до первого скелетного осложнения, повышения ЩФ и простатического специфического антигена, а также чаще приводил к снижению и нормализации ЩФ по сравнению с плацебо. Позитивной находкой РКИ ALSYMPCA являлся благоприятный профиль безопасности Ra-223, сопоставимый с плацебо. Альфа-эмиттер не индуцировал серьезной гематологической токсичности [Parker C. et al. 2013]. Интересно, что анализ данных участников ALSYMPCA, получавших химиотерапию после завершения лечения по протоколу РКИ, не выявил различий динамики гематологических показателей в процессе цитотоксического лечения между больными, ранее рандомизированными в группу Ra-223 или плацебо [Sartor O. et al. 2016].

Эффективность и безопасность Ra-223 была подтверждена в широкой клинической практике. В многоцентровое проспективное КИ III фазы iEAP (n 696) проводили набор больных КРРПЖ с ≥2 костными метастазами без висцеральных очагов поражения. В отличие от РКИ ALSYMPCA в iEAP допускалось включение пациентов без боли и с метастазами в лимфоузлы. Кроме того, более 40% больных до включения в КИ III фазы получили ИАС, а 60% пациентов – доцетаксел. Несмотря на это результаты iEAP оказались сопоставимыми с данными регистрационного исследования (медиана ОВ – 16 месяцев). КИ III фазы подтвердило данные ALSYMPCA в

отношении неблагоприятного влияния незавершенного курса системной радиотерапии на прогноз ОВ. Помимо этого, было показано, что соматический статус, уровень ЩФ до лечения и интенсивность боли прямо коррелировали с выживаемостью больных [Saad et al. 2015, 2016].

Популяция другого многоцентрового проспективного наблюдательного КИ REASSURE (n 1465) по характеристикам пациентов была сходна с КИ iEAP: внекостные (в основном, – лимфоузлы) метастазы имелись у 19% больных, более половины пациентов ранее получали ИАС и химиотерапию доцетакселом или кабацитакселом. Основной целью исследования являлось изучение безопасности Ra-223. По данным КИ REASSURE, частота вторых злокачественных опухолей у пациентов, получавших Ra-223, сопоставима с общепопуляционным уровнем (1%). Наиболее частыми нежелательными (НЯ) явлениями любой степени являлись диарея (11%), тошнота (9%) и анемия (8%). Костные переломы на фоне применения Ra-223 были зарегистрированы только у 5% больных. Медиана ОВ достигла 15,6 месяца, что сопоставимо с результатами РКИ ALSYMPCA [Higano C. et al. 2020].

Успехи системной альфа-радиотерапии заставили задуматься над вопросом: есть ли резервы для повышения эффективности лечения, заложенные в модификации доз и продолжительности лечебного курса? К сожалению, сравнительный анализ результатов применения стандартного (55 кБк/кг; 6 инъекций; n 139), высокодозного (80 кБк/кг; 6 инъекций; n 130) и пролонгированного (55 кБк/кг; 12 инъекций; n 131) режимов терапии Ra-223, проведенный в рамках РКИ II фазы,

не показал значимых различий ОВ и выживаемости без скелетных осложнений между группами, выявив значительное увеличение частоты НЯ 3-4 степеней тяжести как при повышении дозы препарата (48%), так и при увеличении количества лечебных циклов (53%) по сравнению со стандартным дозовым режимом использования Ra-223 (34%) [Sternberg C. et al. 2020].

Также значительный интерес вызывает возможность повторного назначения системной альфа-радиотерапии больным КРРПЖ с костными метастазами, ранее получавших данный вид лечения. Данный подход изучался в открытом КИ I/II фаз (n 44), включившем пациентов с признаками прогрессирования КРРПЖ, завершивших терапию Ra-223 >30 дней назад и не получавших химиотерапию после радиотерапии. Повторно 6 инъекций Ra-223 получили 66% больных, при этом новых явлений токсичности или серьезных НЯ зарегистрировано не было. Медиана выживаемости без прогрессирования и ОВ составили 9,9 месяца и 24,4 месяца соответственно, медиана времени до первого скелетного осложнения – 16,7 месяца. Полученные результаты позволяют продолжать изучение повторной терапии Ra-223 [Sartor O. et al. 2019].

Привлекательная перспектива сочетанного использования костно-таргетного препарата и системной терапии у больных с комбинацией костных и внекостных метастазов КРРПЖ послужила толчком к инициации целого ряда исследований. Более того, результаты ретроспективного анализа данных Flatiron Health показали, что еще до получения доказательной базы Ra-223 часто использовался одновременно или последовательно с

ИАС и/или костно-модифицирующими препаратами в широкой клинической практике до 2017 г. При этом не было выявлено различий ОВ между подгруппами пациентов, получавших комбинированную или последовательную терапию Ra-223 и ИАС [Shore N. et al. 2020]. Несколько лет назад ряд исследовательских групп опубликовал обнадеживающие результаты применения комбинации Ra-223 с деносумабом, энзалутамидом и абиратероном с преднизолоном [Saad F. et al. 2015; O'Sullivan J. et al. 2015]. Однако III фаза клинических испытаний Ra-223 с абиратероном с преднизолоном (РКИ ERA 223; n 806) принесла обескураживающие результаты: добавление Ra-223 к абиратерону с преднизолоном не увеличивало выживаемость без симптомного костного осложнения и ОВ (незрелые данные), однако повышало риск переломов (преимущественно – связанных с остеопорозом) [Matthew R. et al. 2018]. В настоящее время продолжается изучение Ra-223 в комбинации с другим ИАС – энзалутамидом (РКИ III фазы PEACE-3), доцетакселом РКИ III фазы (DORA) и другими агентами.

Таким образом, Ra-223 – единственный эффективный и безопасный радиофармпрепарат, позволяющий добиться выигрыша ОВ при КРРПЖ с метастазами в кости. «Терапевтическое окно» для назначения альфа-радиотерапии – период до появления висцеральных метастазов и ухудшения соматического статуса в процессе прогрессирования. Для достижения максимального выигрыша от назначения радия-223 необходимо проведение ≥5 циклов терапии, что возможно при использовании препарата в ранних линиях лечения. Ra-223 не ухудшает переносимость дальнейшей терапии, включая цитотоксическую. Повышение дозы и увеличение длительности альфа-радиотерапии нецелесообразно. В настоящее время комбинация Ra-223 с ИАС может применяться только в рамках КИ.

3.7.20

*Статья предоставлена компанией «Байер». Публикуется в редакции авторов.*

## РУКАПАРИБ У МУЖЧИН С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ BRCA-ПОЗИТИВНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 2 ФАЗЫ

Приблизительно 12% мужчин имеют изменения в генах BRCA1 (2%) или BRCA2 (10%), что часто приводит к повышенному риску развития рака предстательной железы (РПЖ) и более агрессивному течению болезни с появлением метастазов в лимфатических узлах и отдаленных метастазов. В связи с этим PARP-ингибиторы могут быть эффективны у этих пациентов. В клиническом исследовании 2 фазы оценивалась эффективность и переносимость нового PARP-ингибитора рукапариб у BRCA-положительных больных кастрационно-резистентным РПЖ, которые имели прогрессирование болезни на одной или двух линиях предшествующей терапии антиандрогенами нового поколения (абиратерон, энзалутамид, апалутамид, даролутамид) и одной линии химиотерапии на основе таксанов. Ключевыми конечными точками эффективности были частота объ-

ективных ответов и снижение уровня простатспецифического антигена (ПСА) на ≥50% от исходного уровня. В исследовании использовался двустадийный дизайн Саймона. За нулевую гипотезу была принята частота объективных ответов в 20%, исследователи поставили задачу достичь частоту ответов в 35%.

115 пациентов получили рукапариб в дозе 600 мг 2 раза в день. Частота объективных ответов по независимой оценке и оценке исследователей составила 43,5% и 50,8% соответственно. Частота изменений уровня ПСА была 54,8%. Следовательно, первичная конечная точка в исследовании была достигнута. Отличий в ответе на лечение между пациентами с герминальными и соматическими мутациями BRCA и различными вариантами BRCA (1 или 2) зафиксировано не было. Однако более высокая частота ответа со стороны ПСА была выявлена у пациен-

тов с BRCA2. По независимой оценке медиана выживаемости без прогрессирования составила 9 месяцев, а расчетная 1-летняя выживаемость – 73%. Наиболее частым нежелательным явлением ≥3 степени, связанным с лечением, была анемия (25,2%; 29 из 115 пациентов).

Авторы сделали вывод, что рукапариб обладает противоопухолевой активностью у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным BRCA-положительным РПЖ и имеет управляемый профиль безопасности, похожий на профиль, сообщаемый для других типов солидных опухолей.

**Источник:** Abida W, Patnaik A, Campbell D, et al. Rucaparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring a BRCA1 or BRCA2 Gene Alteration [published online ahead of print, 2020 Aug 14]. *J Clin Oncol*. 2020; JCO2001035.

# ВЛИЯЕТ ЛИ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДОЦЕТАКСЕЛА С АНДРОГЕН-ДЕПРИВАЦИОННОЙ ТЕРАПИЕЙ В НЕОАДЪЮВАНТНОМ РЕЖИМЕ НА ИСХОДЫ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВЫСОКОГО РИСКА?

Радикальная простатэктомия часто не является гарантом излечения мужчин с клинически локализованным раком предстательной железы высокого риска. Авторы исследования CALGB 90203 выдвинули гипотезу, что андрогенная депривационная терапия (АДТ) с химиотерапией в неоадъювантном режиме до радикальной простатэктомии улучшит выживаемость без биохимического прогрессирования (BPFS) по сравнению с хирургическим лечением. 788 больных раком предстательной железы высокого риска были рандомизированы в группу доцетаксела (75 мг/м<sup>2</sup>, каждые 3 недели,

6 циклов) с АДТ и последующим проведением радикальной простатэктомии или в группу только радикальной простатэктомии. Высокий риск был определен в момент начала исследования с использованием номограммы Каттана (1998 год). Критериями включения были клиническая стадия рака T1-3a, уровни ПСА в сыворотке крови ≤100 нг / мл (в течение 6 недель до диагностической биопсии предстательной железы), отсутствие органных и костных метастазов при исследовании КТ, МРТ и сканировании костей. Отрицательная биопсия требовалась для любых тазовых

лимфатических узлов более 1,5 см. Первичной конечной точкой была 3-летняя BPFS, определяемая как уровень сывороточного ПСА >0,2 нг/мл, который увеличивался в 2 последовательных анализах с интервалом не менее 3 месяцев. Вторичные конечные точки включали 5-летнюю BPFS, общую BPFS, местный рецидив, выживаемость без метастазирования (ВБМ), смертность от рака предстательной железы и общую выживаемость (ОВ). Медиана времени наблюдения составила 6,1 года. Общая частота нежелательных явлений 3 и 4 степени во время химиотерапии составила 26% и 19% соответственно. Разли-

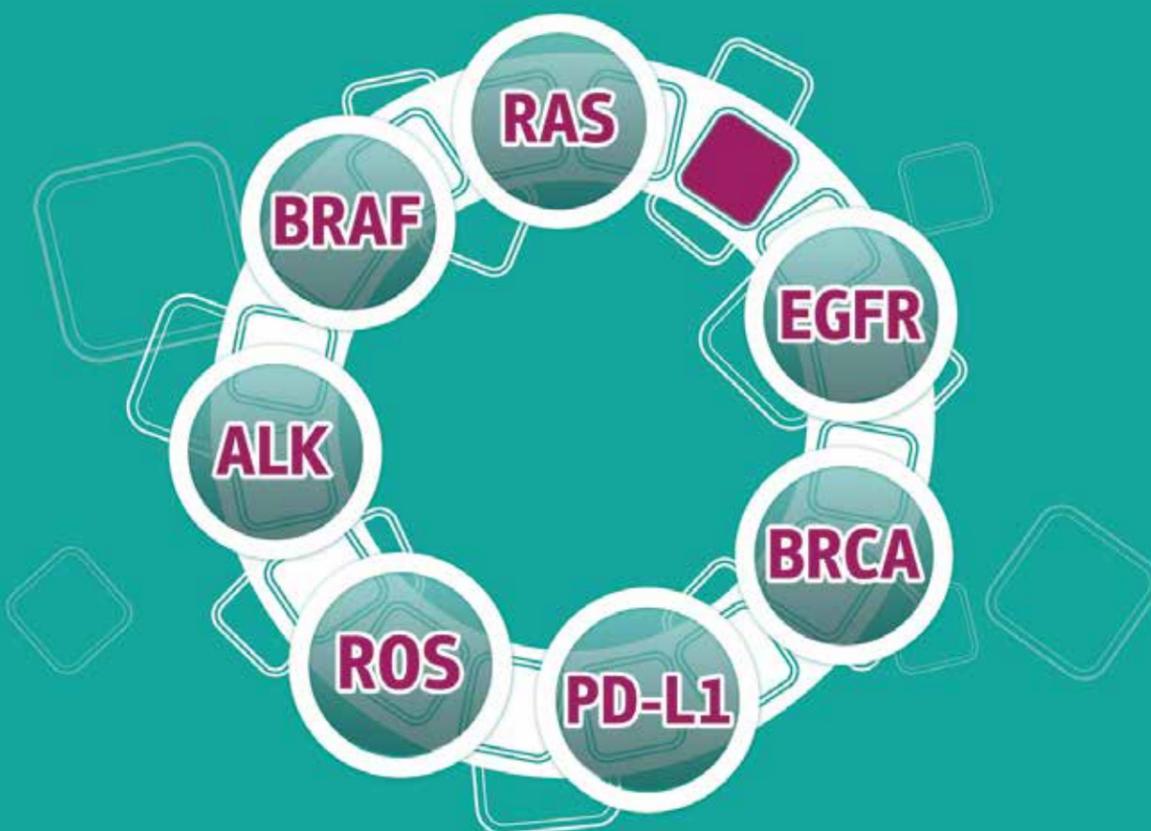
чий в 3-летней BPFS между неоадъювантной химиогормонотерапией и только радикальной простатэктомией не наблюдалось (0,89 против 0,84 соответственно; P=0,11). Неоадъювантная терапия была связана с улучшением общей BPFS (отношение рисков [HR] 0,69), улучшением ВБМ (HR 0,70) и улучшением ОВ (HR 0,61) по сравнению с только хирургическим лечением. Авторы сделали вывод, что первичная конечная точка исследования – 3-летняя BPFS – не была достигнута. Хотя наблюдалось некоторое улучшение во вторичных конечных точках, любая потенциальная

выгода должна быть сопоставлена с токсичностью. Результаты исследования не подтверждают возможность рутинного использования неоадъювантного доцетаксела и АДТ у пациентов с клинически локализованным раком предстательной железы высокого риска в настоящее время.

**Источник:** Eastham JA, Heller G, Halabi S, et al. *Cancer and Leukemia Group B 90203 (Alliance): Radical Prostatectomy With or Without Neoadjuvant Chemohormonal Therapy in Localized, High-Risk Prostate Cancer [published online ahead of print, 2020 Jul 24]. J Clin Oncol. 2020; JCO2000315.*



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



WWW.CANCERGENOME.RU



# РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

## НОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕХАНИЗМОВ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



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

Больным метастатическим гормонозависимым раком молочной железы в качестве первой линии гормонотерапии доступны три опции: блокатор рецептора эстрогена (тамоксифен), ингибиторы ароматазы (анастрозол, летрозол, эксеместан) или фулвестрант, разрушающий эстрогеновые рецепторы. Многочисленными исследованиями было показано, что для больных в постменопаузе ингибиторы ароматазы демонстрируют умеренное увеличение времени до прогрессирования в сравнении с тамоксифеном. Появление фулвестранта сделало актуальным его сравнение с ингибиторами ароматазы у больных в постменопаузе. В исследовании FALCON на-

значение фулвестранта в первой линии привело к достоверному удлинению медианы времени до прогрессирования по сравнению с анастрозолом с 13,8 мес. до 16,6 мес. [1]. В этом исследовании фулвестрант назначался в дозе 500 мг внутримышечно в 1, 14, 28 дни и затем каждые 28 дней. Основными побочными эффектами, наблюдавшимися у больных на фоне лечения фулвестрантом и анастрозолом, были артралгии (17% и 10% соответственно) и приливы (7% и 5%). На основании выводов этого исследования фулвестрант считается предпочтительным выбором для проведения первой линии гормонотерапии метастатическим больным.

В последние годы многочисленные исследования продемонстрировали существенное увеличение медианы времени до прогрессирования при назначении комбинации ингибиторов циклин-зависимых киназ 4/6 (ЦЗК 4/6) с ингибиторами ароматазы или фулвестрантом. Исследование PARSIFAL задумывалось с целью определить оптимальную комбинацию с включением ЦЗК 4/6.

В исследование было включено 486 пациенток с метастатическим раком молочной железы, ранее не получавших гормонотерапию по поводу метастатической болезни [2]. Разрешалось получение адъювантной гормонотерапии, которая должна быть прекращена за 12 мес. до момента прогрессирования заболевания. Все больные получали палбоциклиб 125 мг ежедневно в комбинации с летрозолом в дозе 2,5 мг ежедневно или

фулвестрантом в дозе 500 мг внутримышечно в 1, 14, 28 дни и затем каждые 4 недели. Первичной конечной точкой была медиана времени до прогрессирования. Априори, исходя из результатов исследования FALCON, статистическая гипотеза была рассчитана на основании преимущества фулвестранта перед летрозолом в комбинации с ЦЗК 4/6.

Медиана времени до прогрессирования составила 32,8 мес. и 27,9 мес. в группе летрозолом и фулвестранта соответственно. Это заставило отказаться от гипотезы преимущества комбинации палбоциклиба и фулвестранта перед комбинацией палбоциклиба и летрозолом. Не удалось доказать и равную эффективность этих двух комбинаций при использовании статистической гипотезы non-inferiority. При подгрупповом анализе не было отмечено существенной разницы в продолжительности времени до прогрессирования ни в одной анализируемой подгруппе. Показатель 3-летней общей выживаемости составил 77,1% и 79,4% в группе летрозолом и фулвестранта соответственно.

Результаты исследования PARSIFAL отличаются от исследования FALCON, продемонстрировавшего преимущество фулвестранта перед ингибиторами ароматазы в первой линии гормонотерапии. Получается, что, комбинируя эти препараты с палбоциклибом, мы стираем это различие, правда, непонятно за счет чего. Считалось, что основным механизмом резистентности к ингибиторам ароматазы является появление клона с мутацией гена ESR1, кодирующий рецептор эстрогенов альфа. Эта мутация определяется у 40% больных с резистентностью к ингибиторам ароматазы, а также может присутствовать в небольшом проценте у нелеченных больных. Фулвестрант демонстрирует противоположный эффект независимо от мутации ESR1, и считается, что это может быть одним из преимуществ препарата, объясняющим его выигрыш перед ингибиторами ароматазы. В исследовании PARSIFAL будет проведен анализ частоты возникновения мутации гена ESR1 в обеих группах, который ожидается с большим интересом. Возможно, будет показано, что при комбинации ингибиторов ароматазы с ингибиторами CDK 4/6 снижается частота мутации гена ESR1 или эта комбинация сохранит свою противоопухолевую активность при ее наличии. Все это может объяснить потерю преимущества фулвестранта. Но уже сегодня можно сделать важный для клинической практики вы-

вод, что комбинации ингибиторов ароматазы и фулвестранта с ингибиторами ЦЗК 4/6 обладают равной эффективностью при проведении первой линии гормонотерапии метастатического рака молочной железы. Этот вывод подтверждается результатами исследования ALTERNATE, в котором фулвестрант, его комбинация с анастрозолом и анастрозол продемонстрировали равную частоту полного морфологически полного ответа при проведении предоперационной гормонотерапии операбельного гормонозависимого рака молочной железы [3].

А пока доложены первые предварительные данные исследования PADA-1, изучающего динамику частоты мутации ESR1 на фоне лечения комбинацией ингибиторов ароматазы и палбоциклиба [4]. В этом исследовании планируется, что изначально все больные получают комбинацию палбоциклиба и ингибиторов ароматазы, а затем, в случае появления мутации в гене ESR1 и отсутствии прогрессирования, больные рандомизируются в группу продолжения начальной терапии или в группу палбоциклиба и фулвестранта. Исследование продолжается, в настоящее время в него включено 1017 больных, из которых 135 вошли во вторую рандомизированную фазу. У всех больных определяли наличие мутации ESR1 в циркулирующей плазме ДНК до начала лечения, через 1 месяц и затем каждые 2 месяца на фоне лечения. Были доложены результаты прогностического значения наличия мутации ESR1 у больных до начала терапии палбоциклибом и ингибиторами ароматазы. Изначально мутация определялась у 33 (3,2%) больных. Ее частота была выше в группе получавших ранее ингибиторы ароматазы при проведении нео-/адъювантной гормонотерапии (7,1%), у больных с костными метастазами (4,0%) и в постменопаузе (4,1%). Наличие данной мутации до начала лечения предсказывало плохой прогноз терапии ингибиторами ароматазы и палбоциклиба: медиана времени до прогрессирования составила 11,0 мес. в группе с наличием мутации и 26,7 мес. без нее. У 11 больных мутация ESR1 определялась на всем этапе гормонотерапии, в то время как у

22 больных отмечалось исчезновение клона через 1 месяц после начала терапии с последующим его появлением. У больных с постоянным присутствием мутации в плазме медиана времени до прогрессирования составила 7,4 мес., в то время как при ее первоначальном исчезновении этот показатель составил 24,1 мес. Это свидетельствует, что комбинация ингибиторов ароматазы и палбоциклиба сохраняет свою противоопухолевую активность даже при наличии мутации гена ESR1. Этот факт может частично объяснять неожиданные результаты исследования PARSIFAL.

Окончательные результаты этих двух интересных исследований помогут нам лучше понять механизмы резистентности при проведении современной гормонотерапии и определить наилучшую последовательность использования современных препаратов для лечения метастатического гормонозависимого рака молочной железы.

### Литература:

1. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al: Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): An international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388: 2997-3005.
2. Llombart-Cussac A, Perez-Garcia JM, Bellet M, et al: PARSIFAL: A randomized multicenter open-label, phase II trial to evaluate palbociclib in combination with fulvestrant or letrozole in endocrine-sensitive patients with estrogen receptor/HER2-metastatic breast cancer. *ASCO 2020 Virtual Scientific Program. Abstract 1007*.
3. Ma CX, Suman VJ, Leitch AM, et al: ALTERNATE: Neoadjuvant endocrine treatment approaches for clinical stage II or III estrogen receptor-positive HER2-negative breast cancer in postmenopausal women: Alliance A011106. *ASCO 2020 Virtual Scientific Program. Abstract 504*.
4. Bidard FC, Callens C, Dalenc F, et al: Prognostic impact of ESR1 mutations in ER+ HER2- MBC patients with prior treatment with first-line AI and palbociclib: An exploratory analysis of the PADA-1 trial. *ASCO 2020 Virtual Scientific Program. Abstract 1010*.

**Журнал**  
**«ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ»**  
 Быстрая публикация в 2020 году!

«Злокачественные опухоли» – ежеквартальный цветной научно-практический рецензируемый журнал. Основан в 2010 г.  
 Главный редактор:  
 Биков Михаил Юрьевич – заместитель директора по онкологии московского клинического научно-практического центра, заместитель главного внештатного специалиста онколога Департамента здравоохранения г. Москвы, доктор медицинских наук, профессор, Член Российской Академии Естественных наук, Член Международной Академии Наук (российская секция), член правления Российского общества

Читайте далее

Газета  
 Российского общества  
 клинической онкологии

Издается 1 раз в месяц.  
 Выпуск 8. 2020 – тираж  
 5000 экз. Заказ 1000.

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов  
 необходимо получить  
 разрешение редакции.

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

МОСКВА • В ОНЛАЙН-ФОРМАТЕ

**XXIV** 11-14  
НОЯБРЯ

**РОССИЙСКИЙ  
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ  
КОНГРЕСС – 2020**



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