

ИНТЕРВЬЮ  
С ПРЕЗИДЕНТОМ  
RANCAN: РАК  
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ

C.2

РАСПРОСТРАНЕННЫЙ  
РАК ЯИЧНИКОВ

C.3

НОВЫЙ ПОДХОД  
В ТЕРАПИИ РМЖ

C.7

ESMO 2020:  
САРКОМЫ

C.9

РАК ЛЕГКОГО

C.12



ОФИЦИАЛЬНАЯ ГАЗЕТА РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

# R U S S C O

Выпуск №11 • 2020

## ПО СЛЕДАМ XXIV РОССИЙСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО КОНГРЕССА

## 12 НОЯБРЯ RUSSCO ПРОВЕЛО БРИФИНГ ДЛЯ СМИ В РАМКАХ XXIV РОССИЙСКОГО ОНКОЛОГИ- ЧЕСКОГО КОНГРЕССА



Российское общество клинической онкологии (RUSSCO) провело 11-14 ноября 2020 года XXIV Российский онкологический конгресс. Впервые он проходил в онлайн-формате.

За четыре дня из шести студий были проведены трансляции более чем 40 сессионных заседаний и лекций, а также более 30 спутниковых симпозиумов. Седьмая студия на все дни была отдана только под хирургические сессии.

В работе Конгресса приняли участие без малого 9000 человек из всех 85 регионов России и 22 стран ближнего и дальнего зарубежья (Украина, Киргизия, Латвия, Монголия, Боливия, Испания, Германия, США и др.).

Виртуальную выставку просмотрели более 2,5 тыс. человек.

В процессе онлайн-трансляций участники Конгресса не только слушали доклады, но и активно задавали вопросы в чатах, получая на них развернутые и квалифицированные ответы от спикеров.

12 ноября специально для представителей прессы был проведен брифинг «Уроки пандемии: практические и этические аспекты стратегии деэскалации в лечении

злокачественных опухолей» с участием членов Правления RUSSCO А.В. Петровского, Н.В. Жукова и Н.В. Деньгиной.

В ближайшее время RUSSCO планирует провести опрос среди своих членов, посвященный оценке нового формата Конгресса, качеству и тематике его сессий, виртуальной выставки. Мы также надеемся получить конструктивные предложения по его организации и формату.

12 ноября в период работы XXIV Российского онкологического конгресса, проходящего в онлайн-формате, Российское общество клинической онкологии (RUSSCO) провело для представителей прессы брифинг «Уроки пандемии: практические и этические аспекты стратегии деэскалации в лечении злокачественных опухолей».

В брифинге приняли участия члены Правления RUSSCO: зам. директора по развитию онкологической помощи в регионах ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, доцент, к.м.н. Александр Валерьевич Петровский; руководитель отдела междисциплинарной онкологии ФГБУ НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Николай Владимирович Жуков и зав. радиологическим отделением ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», доцент кафедры лучевой диагностики и онкологии медицинского факультета Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета, к.м.н.

Наталья Владимировна Деньгина.

А.В. Петровский, открывая брифинг, справедливо подметил: «Несмотря на двойную нагрузку, которая обрушилась на онкологов в связи с пандемией – собственно борьба с инфекцией и продолжение реализации Федеральной программы борьбы с онкологическими заболеваниями – российской онкологической службе, фундамент которой был заложен почти 75 лет назад, удалось сохранить нормальное функционирование в нынешний сложный период».

Эту мысль развила Н.В. Деньгина, доведя до журналистов данные из регионов, полученные в результате двух опросов, проведенных RUSSCO: «Первый весенний шок прошел. Теперь мы на местах научились справляться с трудностями, вызванными пандемией. Например, правильно перераспределять потоки пациентов (дневные и суточные стационары), своевременно обеспечивать медперсонал качественными средствами защиты и т.п. Опросы показали, что если ранней весной врачи из различных регионов лично

Продолжение на стр. 3

Национальная программа Российского общества клинической онкологии

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Roche AstraZeneca Pfizer AMGEN NOVARTIS MSD



Начало на стр. 1

не очень серьезно восприняли потенциальную опасность Covid-19 (около 80% респондентов продолжали работать в прежнем режиме), то уже к лету большинство из них изменили свое мнение (лишь менее 20% продолжили не замечать проблем)».

Завершая выступление, Наталья Владимировна сообщила, что если за рубежом с самого начала пандемии фактически все онкологи перешли в режим телемедицины, то в России такой крайности удалось избежать.

Н.В. Жуков начал с того, что отметил значимость подобных брифингов, ибо именно поддержка СМИ важна для правильного и своевременного доведения нужной и полезной для пациентов, врачей и государственных структур информации от специалистов-онкологов.

«Учтя опыт коллег из Испании, Италии, Германии и других стран, в которых раньше нас возникли серьезные проблемы, нам удалось не только с меньшими потерями справиться с первой коронавирусной волной, но и подготовиться ко второй», — сообщил Николай Владимирович. «В то же время, кроме минусов пандемия привнесла в нашу деятельность и плюсы, — продолжил спикер, — в частности, заставила онкологов принимать самые эффективные решения и назначать формы лечения с большим КПД».

Затем спикерам было задано несколько вопросов присутствующими журналистами.

Отвечая на вопрос газеты «Коммерсантъ» о проблемах в лекарственном обеспечении в период борьбы с инфекцией, Н.В. Жуков сказал, что это общемировая проблема, больше обусловленная экономическими составляющими, поскольку некоторые препараты были сняты с производства из-за их нерентабельности, а быстрой замены им не нашлось.

А.В. Петровский заострил внимание на том, что в России эту проблему будут решать за счет государственных дотаций, но процесс, к сожалению, будет не быстрый из-за сложности и многоступенчатости производства.

Хронометраж брифинга не позволил ответить на все вопросы, но уже по его завершении представители прессы все же смогли дополнительно задать уточняющие вопросы каждому из спикеров.



# РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА — МНОГООБЕЩАЮЩЕЕ НАПРАВЛЕНИЕ, ДАЮЩЕЕ НАМ НАДЕЖДУ



**Джули Флешман, Президент и Исполнительный директор первой и крупнейшей организации по борьбе с раком поджелудочной железы Pancreatic Cancer Action Network (PanCAN). Руководитель Всемирной коалиции по борьбе с раком поджелудочной железы ответила на вопросы главного редактора Газеты RUSSCO, директора Института онкологии Хадасса Москва Ильи Тимофеева**

— Расскажите, пожалуйста, о себе. Почему Вы начали работать над проблемой рака поджелудочной железы?

В 1999 году я потеряла отца из-за рака поджелудочной железы. В то время было мало информации об этой болезни, и не было организации, занимающейся исключительно борьбой с этим злокачественным новообразованием. Я связалась с Пэм Акостой Марквардт, которая основала Сеть содействия в борьбе с раком поджелудочной железы, известную сейчас как PanCAN. У Пэм погибла мать из-за этой болезни, поэтому она начала заниматься организацией и сбором средств. Вскоре я стала первым штатным сотрудником PanCAN, работающим полный рабочий день, и ее первым исполнительным директором в апреле 2000 года.

— Каковы основные цели PanCAN? В каких странах работает Ваша организация?

Видение PanCAN — это мир, в котором все больные раком поджелудочной железы выздоравливают. Наша миссия — предпринять решительные действия для улучшения жизни всех, кто пострадал от опухоли, путем продвижения научных исследований, создания сообщества, обмена знаниями и защиты интересов пациентов. Мы стремимся к 2030 году увеличить 5-летнюю выживаемость с 10% до 20%, ежегодно привлекать 80 миллионов долларов на борьбу с опухолью и повысить осведомленность о PanCAN в США с 14% до 30%.

PanCAN предоставляет помощь и развивает программы на всей территории США. Я также яв-

ляюсь председателем Всемирной коалиции по борьбе с раком поджелудочной железы (WPCC), которая была создана для обеспечения единой глобальной войны с опухолью. Благодаря всемирному сотрудничеству WPCC повышает осведомленность о раке поджелудочной железы и, объединившись, укрепляет усилия всех своих организаций-членов. WPCC состоит из более чем 90 групп пациентов в 35 странах и на 6 континентах. Вы можете найти действующих членов коалиции здесь.

— Ежегодно в России около 20.000 человек заболевают раком поджелудочной железы. Каковы уровни заболеваемости в Соединенных Штатах и растет ли заболеваемость в мире?

Рак поджелудочной железы в настоящее время является третьей по значимости причиной смерти от рака в США, с общей пятилетней выживаемостью всего 10%. В 2020 году в США более 57.000 человек заболели раком поджелудочной железы, и примерно 47.000 погибли от этого заболевания.

Важно отметить, что практически в каждой стране для рака поджелудочной железы наблюдается самый низкий уровень выживаемости среди всех видов злокачественных новообразований (8-14%). Ежедневно рак поджелудочной железы диагностируется у 1.257 человек во всем мире, и примерно 1.184 человека умирают от этой опухоли каждый день. По оценкам, в 2025 году во всем мире будет диагностировано 557.688 случаев заболевания.

— К сожалению, рак поджелудочной железы выявляется на IV стадии у 59% российских больных.

Есть ли в США программы раннего выявления этой опухоли? Кто в зоне риска?

Стандартного диагностического инструмента или установленного метода ранней диагностики рака поджелудочной железы пока нет. Исследователи во всем мире трудятся над разработкой методов раннего выявления рака поджелудочной железы и изучают людей, которые подвержены высокому риску. Например, PanCAN финансирует Инициативную программу по раннему выявлению, в которую включаются впервые заболевшие диабетом пациенты старше 50 лет, поскольку они относятся к группе высокого риска.

Последние данные также свидетельствуют о том, что люди, у которых есть один родственник первой степени родства — родитель, ребенок, брат или сестра — с диагнозом рака поджелудочной железы, могут быть в зоне повышенного риска. Всем пациентам рекомендуется пройти генетическое тестирование на предмет наследственных мутаций, которое, наряду с тестированием на биомаркеры опухолевой ткани, может помочь в принятии решений о лечении. Результаты генетического тестирования также позволят оценить, имеют ли члены семьи высокий риск заболевания. Существуют эпидемиологические исследования для людей с высоким риском наследственного рака поджелудочной железы.

— Вы работаете с раком поджелудочной железы более 20 лет. Есть ли прогресс в лечении этой опухоли? Увеличивается ли общая выживаемость наших пациентов?

В 1999 году, когда был запущен PanCAN, в США насчитывалось около 30 исследователей, которые занимались раком поджелудочной железы. Сегодня над проблемой работает около 300 исследователей. PanCAN помогла увеличить объем частного и федерального финансирования исследований этого заболевания, что привлекло в область как молодых, так и опытных исследователей, создав сильное и растущее сообщество исследователей рака поджелудочной железы. Поскольку число исследователей, изучающих болезнь, увеличивается, теперь проводится больше исследований и появилось больше вариантов лечения пациентов. В январе 2020 года пятилетняя выживаемость при раке поджелудочной железы в США составила 10% — впервые эта статистика была выражена двузначными числами. Нам еще предстоит пройти долгий путь, но мы добиваемся прогресса.

— В чем, по Вашему мнению, при-

чина наибольшего прогресса в лечении и каковы ваши надежды на будущее?

Персонализированная медицина — многообещающее направление. Теперь мы знаем, что пациенты, получающие терапию в соответствии с биологическими особенностями опухоли, живут в среднем на один год дольше, чем пациенты, которые не могут получить такое лечение. Этот индивидуальный подход на основе информации о молекулярно-генетических изменениях в опухоли с последующим подбором целевых вариантов лечения является новым направлением исследований, приносящим пользу все большему количеству больных.

Иммунотерапия — еще одно направление, изучаемое при раке поджелудочной железы, может стать важным вариантом лечения в будущем, если исследователи смогут выяснить, как использовать иммунную систему пациента для распознавания, атаки и уничтожения раковых клеток.

Клиническое исследование с адаптивным дизайном Precision Promise было разработано PanCAN для быстрого и менее дорогостоящего тестирования новых вариантов лечения рака поджелудочной железы в сравнении с традиционными клиническими протоколами.

— Если говорить про исследования, сколько денег Национальный институт рака (NCI) выделяет на изучение рака поджелудочной железы в США?

Благодаря усилиям PanCAN, финансирование проектов по опухолям поджелудочной железы Национальным институтом рака увеличилось с 17 миллионов долларов, когда PanCAN была основана в 1999 году, до более 180 миллионов долларов в 2018 финансовом году. В последние годы наши сторонники также работали с Конгрессом над созданием новой Программы исследования рака поджелудочной железы в Министерстве обороны США. В первый год программа была профинансирована на 6 миллионов долларов, и PanCAN продолжит выступать за увеличение ресурсов, выделяемых на программу.

— Сколько клинических исследований для рака поджелудочной железы проводится в настоящее время?

В США проводится более 150 клинических испытаний с участием больных раком поджелудочной железы. Служба поддержки пациентов PanCAN может предоставить пациентам и медицинским работникам в США список клинических испытаний на основе диагноза пациента, истории лечения и местоположения. PanCAN настоятельно рекомендует пациентам рассматривать участие в клинических исследованиях, когда поставлен диагноз рака поджелудочной железы. Посетите наш сайт [www.pancan.org](http://www.pancan.org) для получения дополнительной информации.

Публикация согласована с редакцией сайта [hadassah.moscow](http://hadassah.moscow)

# РАСПРОСТРАНЕННЫЙ РАК ЯИЧНИКОВ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ – РАССТАВЛЯЕМ ПРИОРИТЕТЫ



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

Совсем недавно описать первую линию химиотерапии (ХТ) при распространенном раке яичников (РЯ) можно было двумя предложениями. В первом постулате мы бы указали, что «золотым стандартом» первой линии неизменно являются 6 курсов ХТ паклитакселом и карбоплатином. Во втором, что в качестве поддерживающего лечения возможно добавление бевацизумаба у больных с неблагоприятным прогнозом течения заболевания (III-IV стадия с остаточными проявлениями после хирургического лечения). В настоящий момент ситуация кардинально изменилась, число возможных опций поддерживающего лечения увеличивается с каждым годом. Попытаемся разобраться в последних значимых исследованиях и новых показаниях.

Неоднократно жизнь показывает, что результат зависит от серьезности намерений и подходов. Так и при РЯ прогноз больной определяется не только характеристиками самой опухоли, но и качеством начального этапа лечения пациентки. Важным фактором является фактор хирурга, ответственно подходящего к своей задаче по выполнению максимальной циторедукции, четко оценивающего возможности первичного хирургического вмешательства на первом этапе и стремящегося к достижению этой цели. Химиотерапевты, которые занимаются лечением РЯ, отмечают, что в подавляющем большинстве пациентки распространенным РЯ достигают полного эффекта после первой линии ХТ и имеют максимально длительные сроки ремиссии именно после первой линии лечения. При этом отмечается хорошее качество жизни, позволяющее больным вернуться к обычному распорядку дня, почувствовать себя выздоровевшими и надеяться на излечение. Поэтому такое большое значение в лечении РЯ уделяется первой линии и поддерживающей терапии после нее. Задачей исследователей является максимально увеличить светлый промежуток до возникновения

рецидива и перехода болезни в хроническое течение или, как конечная цель, излечить пациентку. Поэтому эксперты неоднократно просят уделять внимание именно этому этапу терапии РЯ, а именно адекватному и вовремя выполненному хирургическому вмешательству, соблюдению сроков начала ХТ первой линии, дозировок, графика введения цитостатических агентов и правильному назначению поддерживающего лечения.

В 2018 году изменился наш подход к лечению больных распространенным РЯ, когда появились первые данные исследования SOLO1 [1]. Результаты исследования SOLO1 позволили зарегистрировать олапариб в поддерживающем лечении после первой линии у больных III-IV стадий с патогенной мутацией BRCA1/2 в случае эффекта платиносодержащей терапии, в России это произошло в ноябре 2018 г. Исследование включало больных РЯ III-IV стадий с серозной High-Grade и эндометриодной аденокарциномами (N=391) и наличием мутации в генах BRCA1/2. После проведения стандартной ХТ первой линии (паклитаксел и карбоплатин) и достижения полного или частичного эффекта пациентки рандомизировались на два рукава. В исследовательской группе больные получали олапариб в таблетированной форме 300 мг 2 раза в сутки в течение 2-х лет в качестве поддерживающего лечения, в контрольной группе – плацебо. Стоит напомнить, что когда результаты были доложены на ESMO 2018, то вся медицинская общественность, посвященная в проблему лечения РЯ, ликовала, поскольку появилась надежда на излечение такой категории больных или, как минимум, на достижение длительной ремиссии. Напомню, что за 3 года наблюдения медиана времени без прогрессирования (ВВП) не была достигнута в группе больных, получавших олапариб, в то время как в группе плацебо составила 13,8 мес. с момента рандомизации в исследование. Эти данные кардинально изменили нашу тактику: все пациентки РЯ III-IV стадий с серозным High-grade и эндометриодным РЯ обязательно проходили тестирование на мутации в генах BRCA1/2 до начала или вовремя первой линии ХТ с целью идентификации больных с герминальными или соматическими мутациями в этих генах. Алгоритм определения мутации генов BRCA1/2 может включать в себя ПЦР-диагностику для определения частых типичных герминальных мутаций, но при отрицательном результате обязательно требует полного геномного секвенирования (NGS) для исключения редких герминальных и соматических мутаций. Безусловно, онкологи столкнулись с трудностями тестирования, поскольку

ПЦР-диагностика доступна в нашей стране, но проведение полного геномного секвенирования полностью ложится финансовым бременем на пациентку, а также является сложной методикой с биоинформатическим анализом, и не все лаборатории ею владеют полноценно. В настоящее время есть движение вперед, в ближайшем будущем часть регионов будет включать полногеномное секвенирование в программу ОМС. Поданализ исследования SOLO1 продемонстрировал, что назначение олапариба становится предиктивным фактором, определяющим благоприятный прогноз течения заболевания у больных РЯ с мутацией генов BRCA1/2. У пациенток с интервальной циторедукцией, неоптимальным хирургическим вмешательством, получавших олапариб, в два-три раза увеличивается медиана ВВП по сравнению с группой плацебо. Важным является понимание специалистов, что назначение олапариба у таких больных не должно являться инструментом, прикрывающим погрешности наших хирургических возможностей. Поскольку выполнение полных оптимальных циторедукций на первом этапе с последующим назначением олапариба в поддержке позволяет превалирующему большинству больных иметь шанс на излечение.

Российские онкологи накопили за 2019-2020 годы собственный опыт лечения олапарибом больных РЯ с мутацией в генах BRCA1/2, в то же время с любопытством ожидая дальнейшего анализа исследования SOLO1. На ESMO 2020 были доложены результаты наблюдения за больными в течение 5 лет [2]. Важно отметить следующее. Во-первых, достигнута медиана ВВП в группе олапариба, она составила 56,0 мес., риск прогрессирования снижается на 67% (HR 0,33; 95% CI 0,25-0,43). Что это означает? Что в 50% случаев больные проживают более 4,5 лет без признаков прогрессирования! Это действительно революция в лечении распространенного РЯ, поскольку таких показателей не было получено до настоящего времени ни в одном исследовании. Ведь обычно медиана продолжительности жизни (ПЖ) таких больных составляет 49-56 мес., а здесь, еще раз подчеркиваю, это медиана ВВП! Во-вторых, частота возникновения прогрессирования не увеличивается после окончания приема олапариба через 2 года, и 48% больных переживает рубеж 5 лет без возврата болезни, тогда как в группе плацебо – только 21%, что соответствует данным литературы. В-третьих, для больных, достигших полного эффекта после ХТ первой линии, медиана ВВП не была достигнута после 5 лет наблюдения, 52% пациенток, получавших олапариб, не прогрессировали в течение этого времени, а в группе плацебо эта цифра со-

ставила 22% (HR 0,37; 95% CI 0,27-0,52). В-четвертых, такая же тенденция наблюдалась при оценке времени до последующего прогрессирования или смерти или времени до последующей терапии или наступления смерти. Таким образом, обновленные данные исследования SOLO1 безоговорочно подтверждают, что назначение олапариба в поддержке у больных распространенным РЯ с мутациями в генах BRCA1/2 позволяет надеяться на длительную ремиссию и даже на излечение.

Напомню, что в 2019 году эффективность поддерживающей терапии PARP ингибиторами была подтверждена публикацией данных нескольких исследований. В Европе и США зарегистрированы не только олапариб, но и нирапариб. В исследовании PRIMA пациентки с РЯ вне зависимости от мутации BRCA1/2 получали либо нирапариб, либо плацебо после окончания ХТ первой линии [3]. Результаты данного исследования позволили зарегистрировать поддерживающую терапию нирапарибом всем больным вне зависимости от статуса мутации BRCA1/2.

Встает логичный вопрос, где же теперь остается место бевацизумаба после 1-й линии химиотерапии? В 2019-2020 годах после регистрации олапариба в первой линии в России место бевацизумаба оставалось у больных распространенным РЯ III-IV стадий с наличием остаточной опухоли или неоперабельных вовсе, то есть больных с неблагоприятным прогнозом, при отсутствии у них мутации в генах BRCA1/2. В том случае, если бевацизумаб был начат совместно с первой линией терапии и у больной в процессе лечения выявлялась мутация BRCA1/2, рекомендовалось завершить терапию бевацизумабом и начать поддерживающую терапию олапарибом в течение двух лет, поскольку риск возникновения прогрессирования снижается в 3 раза при замене бевацизумаба на олапариб (таблица 1). И все было понятно, пока не были опубликованы результаты исследования PAOLA-1 [4].

Итак, перейдем подробно к этому неоднозначному исследованию. В работу было включено 806 пациенток с РЯ III-IV стадий, получивших хирургическое лечение и начавших ХТ 1-й линии. Пациентки начинали получать бевацизумаб во время ХТ. После окончания цитостатического лечения при достижении эффекта на терапию пациентки рандомизировались в два рукава. Контрольная группа получала стандартное лечение бевацизумабом в течение 15 мес. и плацебо. Экспериментальная группа – олапариб в таблетированной форме в течение 2 лет и бевацизумаб в течение 15 мес. Когда планировалось исследование, не было данных по подгрупповому анализу исследования ICON7, поэтому все пациентки в исследова-

нии вне зависимости от группы прогноза получали стандартную химиотерапию и бевацизумаб в течение 15 мес. Первичной конечной точкой в исследовании была медиана ВВП. В обеих группах число больных с мутацией BRCA1/2 составило 30%. Хирургическая тактика больных, включенных в исследование, соответствует стандартам качественно работающего диспансера. В 50% случаев пациентки были прооперированы на первом этапе, при этом в большинстве случаев без остаточной опухоли (59% и 62%). В группе интервальных хирургических вмешательств цифра полных циторедукций достигала 71% и 68%. Получается, что согласно поданализу исследования ICON7, более половины больных не нуждались в добавлении бевацизумаба в поддерживающем режиме.

Перейдем к анализу результатов, доложенных на ESMO 2019. Медиана ВВП в группе комбинации олапариба и бевацизумаба составила 22,1 мес., в группе одного бевацизумаба – 16,6 мес. (HR=0,59; 95% CI 0,49-0,72; p<0,0001). Исследование позитивное, поскольку достигло первичной конечной точки. Однако исследователей интересовал вопрос, какая же группа получает наибольшую пользу от такой комбинации? По блокам больных, принимавших участие, был выполнен тест MYRIAD MyChoice CD+. Это единственный одобренный FDA тест для выявления нарушений в системе гомологичной рекомбинации (HRD), который включает анализ только генов BRCA1/2, а именно мутации и оценки геномной нестабильности за счет крупных перестроек, потери гетерозиготности и аллельный дисбаланс теломеров в данных генах. Оценка проводится по бальной шкале. При наличии 42 баллов и более опухоль считается HRD позитивной, а при меньшем количестве баллов – HRD негативной. Уточню, что наличие патогенной мутации в генах BRCA1/2 априори является HRD+ опухолью. В исследовании PAOLA-1 практически половина больных оказались HRD позитивными (48%), т.е. 19% больных не имели патогенной мутации в генах BRCA1/2, но имели другие генетические изменения, приводящие к нарушениям в системе гомологичной репарации ДНК. У 34% больных (N=277) HRD статус был негативным, т.е. не определялась поломка в системе гомологичной репарации, а у 18% (N=142) эта характеристика была неизвестна. Далее авторы провели анализ у трех групп, в зависимости от HRD статуса: 1-я группа – это больные с мутацией в генах BRCA1/2 в опухоли; 2-я группа – это больные с HRD позитивным статусом при отсутствии мутации в генах BRCA1/2; 3-я группа – это пациентки с HRD негативными опухолями или не-

Продолжение на стр. 5

# ВОЗМОЖНО

# МЕЧТАТЬ

**ЛИНПАРЗА®** – единственный PARP-ингибитор, одобренный в России к применению в качестве поддерживающей монотерапии **ВПЕРВЫЕ** выявленного распространенного рака яичников с мутацией в генах **BRCA1/2** с ответом на **ПЕРВУЮ ЛИНИЮ** химиотерапии<sup>1,2</sup>

Назначение препарата **ЛИНПАРЗА®** позволяет добиться длительной ремиссии: **КАЖДАЯ ВТОРАЯ ПАЦИЕНТКА** с впервые выявленным распространенным раком яичников с мутацией в генах **BRCA1/2** живет **БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ БОЛЕЕ 4,5 ЛЕТ<sup>3</sup>**

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Линпарза® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 и 150 мг). Торговое название препарата: Линпарза®; Международное непатентованное название: олапариб; Регистрационный номер: ЛП-005941 от 26.11.2019; Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой; Показания к применению: Рак яичников. Препарат Линпарза® показан для поддерживающей монотерапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности с мутациями в генах *BRCA* у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии; поддерживающей монотерапии платиночувствительного рецидива эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии в комбинации с бевацизумабом. Препарат Линпарза® в комбинации с бевацизумабом показан для поддерживающей терапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии в комбинации с бевацизумабом. Рак молочной железы. Препарат Линпарза® показан для монотерапии метастатического HER2-негативного рака молочной железы у взрослых пациенток с герминальными мутациями в генах *BRCA*, ранее получавших неоадьювантную или адьювантную химиотерапию либо химиотерапию по поводу метастатического заболевания. Аденокарцинома поджелудочной железы. Препарат Линпарза® показан для поддерживающей монотерапии метастатической аденокарциномы поджелудочной железы с герминальными мутациями в генах *BRCA* у взрослых пациенток, у которых не наблюдалось прогрессирования заболевания на платиносодержащей химиотерапии первой линии. Рак предстательной железы. Препарат Линпарза® показан для монотерапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы с герминальными или соматическими мутациями генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, у пациентов с прогрессированием заболевания после терапии новыми гормональными препаратами. Противопоказания: Повышенная чувствительность к олапарибу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; Беременность и период грудного вскармливания (во время терапии и в течение 1 месяца после последнего приема препарата); Нарушение функции почек тяжелой степени. Нарушение функции печени тяжелой степени. Нарушение функции почек средней степени тяжести. С осторожностью: совместный прием с мощными индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома CYP3A, нарушение функции почек средней степени тяжести. Способ применения и дозы: Препарат Линпарза® доступен в виде таблеток дозировкой 100 мг и 150 мг. Рекомендуемая доза препарата Линпарза® составляет 300 мг (две таблетки по 150 мг) 2 раза в сутки, что соответствует суточной дозе 600 мг. Таблетки дозировкой 100 мг предназначены для приема в случае необходимости снижения дозы. Информацию по коррекции дозы и дозировке у особых категорий пациентов смотрите в полном варианте инструкции. Побочное действие: Монотерапия олапарибом обычно сопровождалась изменениями лабораторных показателей и/или клиническими симптомами слабой или средней степени тяжести (1-й или 2-й степени по классификации «Общие терминологические критерии нежелательных явлений» (CTCAE)), как правило, не требующими прекращения терапии. Наблюдавшиеся нежелательные реакции 3 и выше степеней CTCAE представлены ниже. Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000). Со стороны крови и лимфатической системы: анемия – очень часто, нейтропения – часто, лейкопения – часто, тромбоцитопения – часто, лимфопения – нечасто; Со стороны иммунной системы: сыпь, гиперчувствительность – редко; Нарушения метаболизма: снижение аппетита – нечасто; Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение – нечасто; Со стороны дыхательной системы, средостения и грудной клетки: кашель – нечасто, одышка – часто; Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, диарея – часто; боль в верхней части живота, стоматит – нечасто. Общие нарушения: утомляемость (включая астению) – часто. Результаты лабораторных и инструментальных исследований: Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови – нечасто. Профиль безопасности препарата Линпарза® в комбинации с бевацизумабом соответствовал профилю безопасности каждого из препаратов. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию. Если Вам стало известно о нежелательной реакции при использовании лекарственного препарата «АстраЗенека», пожалуйста, сообщите эту информацию в медицинский отдел компании. Вы можете написать нам по электронной почте [Safety.Russia@astrazeneca.com](mailto:Safety.Russia@astrazeneca.com), заполнить веб-форму <https://aereporting.astrazeneca.com> или связаться с нами по телефону +7 (495) 799-56-99, доб. 25800

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Линпарза, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 и 150 мг (ЛП-005941 от 26.11.2019 с изменениями от 10.08.2020) с учетом изменения 1. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Линпарза® (капсулы, 50 мг) с учетом изменения 2. Регистрационное удостоверение ЛП-003716 от 11.07.2016 с изменениями от 18.03.2019. 3. Banerjee S, et al. Presented at ESMO Virtual Congress 2020. 19-21 September. Abstract #811M0

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

LYN\_RU-8759. Дата одобрения 23.10.2020. Дата истечения 23.10.2022

Начало на стр. 5

известным статусом. Начнем разбирать их по порядку. Первая категория больных аналогична пациенткам в исследовании SOLO1, только число неоптимальных и интервальных операций в исследовании PAOLA несколько выше, поэтому сразу была достигнута медиана ВВП. Медиана ВВП в группе олапариба и бевацизумаба составила 37,2 мес., в группе только бевацизумаба – 17,7 мес., риск прогрессирования снижается на 67% при добавлении олапариба (HR 0,33, 95% CI 0,25-0,45). Другими словами, снижение риска прогрессирования в исследовании SOLO1, где пациентки получали один олапариб, и в исследовании PAOLA-1, где пациентки получали олапариб и бевацизумаб, одинаково (см. таблицу 1). В связи с этим международные эксперты пришли к выводу, что, не смотря на размер остаточной опухоли, группы прогноза, у пациенток с мутацией BRCA1/2 основную пользу несет олапариб, а добавление бевацизумаба не добавляет преимуществ. В группе HRD+ больных без мутации в генах BRCA1/2 также получено достоверное преимущество от использования комбинации. Медиана ВВП в группе олапариба и бевацизумаба составила 28,1 мес., в группе только бевацизумаба – 16,6 мес. (HR 0,43; 95% CI 0,28-0,66). В группе HRD негативных больных или в том случае, когда статус был неизвестен, не было получено достоверных преимуществ от добавления олапариба к бевацизумабу. Конечно, мы сожалеем, что в исследовании PAOLA не было третьего рукава, просто стандартного лечения, для того, чтобы понять, добавляет ли бевацизумаб достоверное преимущество, особенно в группе HRD позитивных больных. На SGO 2020 был доложен поданализ в зависимости от времени и объема выполнения циторедукции [6]. Статистически значимое преимущество было показано только в группе больных без остаточной опухоли вне зависимости от времени выполнения циторедукции. В группе больных с резидуальной болезнью различия не были получены. Это может свидетельствовать в пользу добавления олапариба у больных с низким риском (полной циторедукцией), однако не свидетельствует о преимуществе добавления бевацизумаба.

**Таблица 2. Возможный алгоритм выбора поддерживающей терапии у больных распространенным РЯ.**

III-IV стадии Сезонный High grade Эндометриоидная аденокарцинома	Бевацизумаб +	BRCA +	ПО, ЧО	Олапариб
			Стабилизация	Бевацизумаб
		BRCA -	ПО, ЧО	Бевацизумаб
			Стабилизация	Бевацизумаб + олапариб
	Бевацизумаб -	BRCA +	ПО, ЧО	Олапариб
			Стабилизация	Наблюдение
		BRCA -	ПО, ЧО	Наблюдение
			Стабилизация	Наблюдение

**Таблица 1. Относительный риск прогрессирования у больных распространенным РЯ в зависимости от вида поддерживающей терапии.**

	PRIMA Нирапариб	SOLO1 Олапариб	PAOLA1 Олапариб+ Бевацизумаб	GOG218 Бевацизумаб	ICON7 Бевацизумаб
N	733	391	806	1873	1528
HR	0,62	—	0,59	0,73	0,87
HR BRCAmt	0,40	0,30	0,31	0,95	ND
HR HRD+ BRCAwt	0,50	—	0,43		ND
HR HRD- BRCAwt	0,68	—	0,92 NS	0,71	ND

На ESMO 2020 были проанализированы вторичные конечные точки, а именно ВВП2 (время без прогрессирования до последующего прогрессирования или смерти) [5]. Анализ более длительного наблюдения продемонстрировал сохраняющуюся тенденцию. У больных с мутацией в генах BRCA1/2 медиана ВВП2 была достоверна выше в группе олапариба и бевацизумаба и преимущество составило 15 мес. (HR 0,56; 95% CI 0,41-0,77). В группе HRD позитивных больных без мутаций в генах BRCA1/2 польза от добавления комбинации равнялась 20,2 мес. по сравнению с одним бевацизумабом (HR 0,56; 95% CI 0,41-0,77). И наконец, в группе HRD негативных пациенток различия не были получены. Перед тем как обсудить полученные результаты, обратимся к исследованию PRIMA, где статус HRD являлся фактором стратификации, а пациентки получали после первой линии ХТ только нирапариб или плацебо. Любопытно, что в этом исследовании во всех группах было получено достоверное преимущество от назначения поддерживающей терапии нирапарибом по сравнению с плацебо: максимальное преимущество – в группе больных с мутацией BRCA1/2, затем при наличии HRD+ статуса, а не столь значительное, но статистически достоверное – у больных с отсутствием HRD нарушений [3]. На основании этого исследования FDA и EMA зарегистрировали нирапариб в поддерживающем режиме после первой линии ХТ вне зависимости от BRCA и HRD статуса. Возникает логичный вопрос, если бы в данном исследо-

вании к нирапарибу был добавлен бевацизумаб, отразилось бы это позитивно на результатах исследования? Или основной вклад в увеличение продолжительности ВВП вносят именно PARP ингибиторы, особенно у больных с мутацией BRCA1/2 и нарушениями в системе гомологичной рекомбинации? И так, в 2019 году в Европе и США зарегистрирована поддерживающая терапия нирапарибом у всех больных, поддерживающая терапия олапарибом у пациенток с наличием мутации в генах BRCA1/2, а в 2020 году регистрируется комбинация олапариба и бевацизумаба для больных с мутацией в генах BRCA1/2 и при наличии HRD+ опухоли. При обсуждении последнего показателя международные эксперты сталкиваются с проблемой тестирования для выявления больных с нарушениями гомологичной рекомбинации. Сегодня существует только один тест компании Myriad Genetics для выявления популяции больных с нарушениями HRD. Стоимость этого теста Myriad myChoice CDx составляет 4040\$, что является большой финансовой нагрузкой на систему здравоохранения Европы. Вероятно, стоимость теста снизится в следующем году, когда закончится патент на данное генетическое исследование у компании Myriad Genetics, что позволяет нам надеяться на доступность HRD тестирования в ближайшее время. Однако сегодня для наших пациентов проведение HRD тестирования является практически невозможным. Россия не отстает от зарубежных коллег, Минздрав в 2020 году регистрирует комбинацию олапариба и бевацизумаба для всех больных раком яичников III-IV

стадий вне зависимости от статуса BRCA и HRD после эффективной 1-й линии ХТ. Такое показание позволяет нам быть более свободными в выборе лечения, а с другой стороны, несет некоторую опасность. Во-первых, показание к назначению олапариба для всех больных снимает необходимость тестирования на выявление мутации BRCA1/2. А знание этого факта важно не только самим пациенткам и лечащим их онкологам, но и их родственникам. Поскольку позволяет выявлять здоровых носителей, осуществлять более пристальное наблюдение за ними и тем самым снизить частоту встречаемости наследственных онкологических заболеваний в стране. Во-вторых, первая линия лечения РЯ становится значительно дороже для нашей страны. К сожалению, реалии таковы, что мы не сможем обеспечить всех пациенток с распространенным РЯ данной комбинацией. При этом есть высокие риски, что больным с патогенными мутациями в генах BRCA1/2 может не достаться олапариба, а ведь это группа пациенток, которые могут быть излечены от данного заболевания. И наоборот, примерно 50% больных РЯ не имеют нарушений в системе гомологичной репарации и не будут получать пользы от олапариба с бевацизумабом, а будут иметь только побочные эффекты. В-третьих, использование этих двух дорогостоящих препаратов без селекции больных может ограничить возможность их использования у категории пациентов, где доказана эффективность каждого по отдельности. В-четвертых, решение о назначении комбинации должно быть принято ко времени начала первой линии химиотерапии, поскольку согласно инструкции мы не можем назначить комбинацию олапариба и бевацизумаба после окончания первой линии терапии, поскольку в исследовании все пациенты получали бевацизумаб вместе с ХТ. В то же время положительным моментом данной регистрации является мотивация ученых и генетиков на острую необходимость разработки собственного теста для выявления нарушений в системе гомологичной репарации (HRD). Этим как раз сейчас занимаются молекулярные генетики, а также компания AstraZeneca, которая уже имеет опыт по вне-

дрению BRCA1/2 тестирования в нашей стране. Экспертное сообщество обращает ваше внимание на сознательный и взвешиваемый подход к назначению комбинации олапариба и бевацизумаба в поддержке после первой линии терапии у больных без мутации BRCA1/2. В таблице 2 представлен возможный алгоритм. Призываем стараться определять мутацию в генах BRCA1/2 на самом раннем этапе, поскольку в случае наличия мутации в поддерживающем режиме обязательно рекомендовано назначение PARP ингибитора. Если вы не удержались и назначили бевацизумаб вместе с первой линией, то ориентируйтесь на статус мутации BRCA1/2, какой ответ достигнут на проведенную ХТ. Также помним, что в условиях нашей реальности назначение бевацизумаба максимально эффективно у больных с остаточными признаками болезни после операции, у неоперабельных больных, то есть в тех ситуациях, когда опухоль является агрессивной, а заболевание выявляется при значительном распространении болезни. В заключение хочется отметить, что с каждым годом у нас появляются новые опции в лечении распространенного РЯ, современные лабораторные тесты, что позволяет нам внедрять новейшие возможности и видеть перспективы научного продвижения вперед. Сегодня при правильном комплексном подходе хирургов, химиотерапевтов и адекватном лекарственном лечении мы можем позволить себе сказать пациентке с распространенным РЯ, что у нее есть шанс на излечение.

**Список литературы:**

- Moore K, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379: 2495-2505.
- Banerjee S, et al. Maintenance olaparib for patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): 5-year (y) follow-up (f/u) from SOLO1. *Annals of Oncology.* 2020; 31 (suppl\_4): S551-S589.
- González-Martín A, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381: 2391-2402.
- Ray-Coquard I, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381: 2416-2428.
- González Martín A, et al. Maintenance olaparib plus bevacizumab (bev) in patients (pts) with newly diagnosed advanced high-grade ovarian carcinoma (HGOC): Final analysis of second progression-free survival (PFS2) in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Annals of Oncology.* 2020; 31 (suppl\_4): S1142-S1215.
- Grimm C, et al. Maintenance olaparib plus bevacizumab (bev) after platinum-based chemotherapy plus bev in patients (pts) with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer (HGOC): Efficacy by timing of surgery and residual tumor status in the Phase III PAOLA-1 trial. *SGO Meeting 2020, Abstract 34.*

# Мутация *PIK3CA* является фактором неблагоприятного прогноза HR+/HER2- мРМЖ<sup>3-6</sup>

## Определение *PIK3CA* мутации — новый международный стандарт диагностики мРМЖ<sup>1-2, 12</sup>

Мутации гена *PIK3CA* можно определить в рамках программы RUSSCO Cancergenome<sup>10</sup>

Горячая линия **8-800-600-36-70**



**~40%** пациентов HR+/HER2- мРМЖ имеют мутацию *PIK3CA*<sup>3-6</sup>

### ► Когда оптимально определить мутацию *PIK3CA*:

- При постановке диагноза HR+/HER2- мРМЖ, включая прогрессирование на фоне адъювантной терапии<sup>7,11</sup>
- На фоне проведения 1-ой линии терапии HR+/HER2- мРМЖ<sup>11</sup>

### ► Какой материал подходит для тестирования:

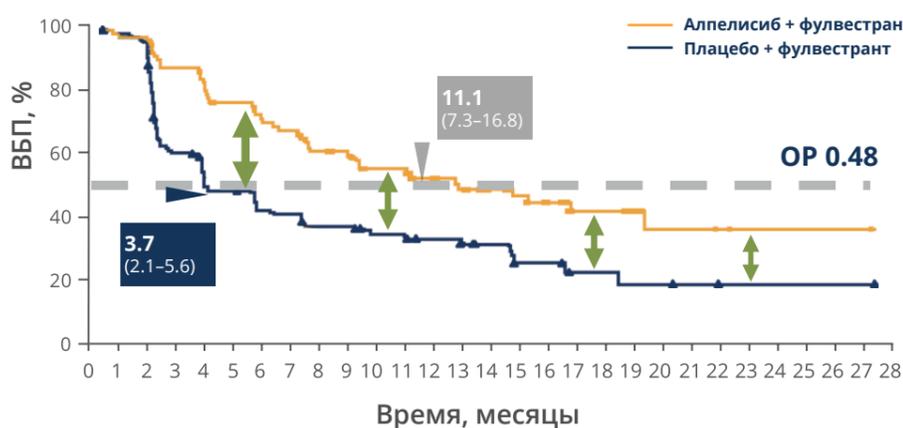
- Гистологические (парафиновые) блоки или образцы ткани в формалине<sup>10</sup>
- Свежий материал (ребиопсия)
- Архивные блоки (первичная опухоль, при невозможности ребиопсии)

## Есть *PIK3CA* мутация – есть план лечения<sup>1-2,7</sup>

**ПИКРЭЙ** — первый и единственный истинно таргетный препарат-ингибитор PI3K для терапии HR+/HER2- рММЖ с мутациями гена *PIK3CA* у пациентов ранее получавших гормональную терапию (в монорежиме или в комбинации с ингибитором CDK4/6)<sup>1,2,8</sup>

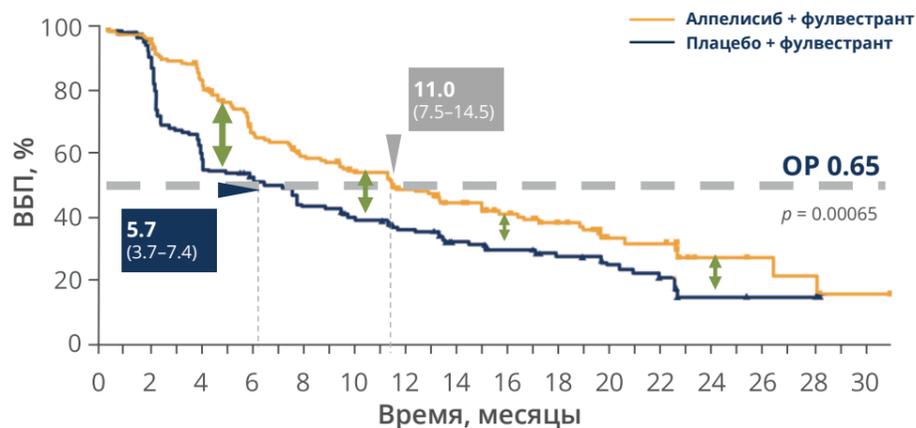
### ПИКРЭЙ в исследовании SOLAR-1:<sup>9</sup>

Независимая оценка



- Кривые ВБП расходятся уже на 8-ой неделе
- Почти удваивает ВБП: медиана ВБП 11 мес. в группе Пикрэй + фулвестрант vs 3,7 мес в группе плацебо + фулвестрант

Локальная оценка



- Уменьшение размера опухоли у 3 из 4 пациентов<sup>13\*</sup>
- Более чем в 2 раза увеличение частоты ответов: **Общий объективный ответ 36% в группе Пикрэй + фулвестрант vs 16% в группе плацебо + фулвестрант у пациентов с измеряемыми очагами\*\***

HR+ – положительный по гормональным рецепторам; HER2- – отрицательный по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа; рММЖ – распространенный рак молочной железы; *PIK3CA* – ген, кодирующий фосфатидилинозитол-3-киназу  
 1. Электронный ресурс <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/breast/english/breast.pdf>. Дата обращения: 14.07.2020. 2. Электронный ресурс [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default\\_nojava.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default_nojava.aspx). Дата обращения: 14.07.2020. 3. Sobhani N et al. J Cell Biochem. 2018;119(6):4287-4292. 4. Mosele F et al. Ann Oncol. 2020; 31(3):377-386. 5. Hottobagly GN et al. J Clin Oncol. 2016;34(5):419-426. 6. Neven P. et al. Cancer Research. 2019. 79(45). 7. Семиглазова Т.Ю. с соавт. Фарматека. 2020. 7:15-23. 8. Инструкция по медицинскому применению препарата Пикрэй. ЛП-006279 от 19.06.2020. 9. Andre F. et al. N Engl J Med 2019;380:1929-40. 10. <http://www.cancergenome.ru/mutations/PIK3CA/> Дата последнего доступа 15.07.2020. 11. Профиль пациентов указан на основании критериев включения в исследование SOLAR-1 Andre F. et al. N Engl J Med 2019;380:1929-40. 12. Cardoso F. et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Annals of Oncol. 2020. DOI:https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010

**Инструкция**  
**Примечание:** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению. **Пикрэй. Форма выпуска.** Таблетки, покрытые оболочкой, 50 мг, 150 мг и 200 мг алпелисиба **Показание к применению.** Препарат Пикрэй в комбинации с фулвестрантом показан для лечения женщин в постменопаузе и мужчин с положительным по рецепторам (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы с мутацией гена *PIK3CA* (*PIK3CA*+) с прогрессированием заболевания во время/после проведения режимов эндокринной терапии. **Дозы и способ применения** Взрослые. Рекомендуемая доза препарата Пикрэй составляет 300 мг внутрь 1 раз в сутки без перерывов. **Противопоказания.** • Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ. • Детский возраст до 18 лет. • Беременность и период грудного вскармливания. **Предупреждения и меры предосторожности** • Гиперчувствительность (включая анафилактические реакции). Отмечались серьезные реакции гиперчувствительности (включая анафилактическую реакцию и анафилактический шок). • Тяжелые кожные реакции. Отмечались тяжелые кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона (ССД), многоформную эксудативную эритему (МЭЭ) и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS). • Гипергликемия. Отмечалось развитие гипергликемии. • Пневмонит. Возможен пневмонит, включая серьезные случаи пневмонита/острого интерстициального заболевания легких. **Нежелательные лекарственные реакции** Очень часто (≥ 10%): анемия, диарея, тошнота, рвота, стоматит, боль в животе, диспепсия, повышенная утомляемость, воспаление слизистых, периферический отек, лихорадка, сухость слизистых, инфекция мочевыводящих путей, пониженная масса тела, повышенный уровень креатинина в крови, гипергликемия, пониженный аппетит, головная боль, дисгевзия, сыпь, алопеция, зуд, сухость кожи, повышенное активированное частичное тромбопластиновое время, пониженный гемоглобин, пониженное число лимфоцитов, пониженное число тромбоцитов, повышенная активность аланинаминотрансферазы, пониженный альбумин, пониженный уровень кальция (с поправкой на альбумин), повышенная активность гамма-глутамилтрансферазы, повышенный уровень глюкозы в плазме, пониженный уровень глюкозы в плазме, повышенная активность липазы. **Взаимодействия.** • Следует соблюдать осторожность при применении с препаратами: алпримобаз, алплатиниб, пантопразол, рифампицин, рибоциклиб, зикорафениб, варфарин, бупропион, гормональные контрацептивы.  
 \* Максимальное уменьшение размеров опухоли у 75,86% vs 43,51% в группе алпелисиб/фулвестрант и плацебо/фулвестрант, соответственно.  
 \*\* Частота объективного ответа у пациентов с измеряемыми очагами составила 35,7% vs 16,2% в группах алпелисиб/фулвестрант и плацебо/фулвестрант, соответственно.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий



ООО «Новартис Фарма», 125315 г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3  
 Тел: +7 (495) 967 12 70, факс: +7 (495) 967 12 68  
[www.novartis.ru](http://www.novartis.ru)  
 97255/Piqray/adv module/A3/10 20/1

50 мг • 150 мг • 200 мг

# ПРЕПАРАТ АППЕЛИСИБ: ЧТО МЫ ЗНАЕМ О ПЕРВОМ ЗАРЕГИСТРИРОВАННОМ ИНГИБИТОРЕ ФОСФАТИДИЛИНОЗИТОЛ-3-КИНАЗЫ (PI3K) СЕГОДНЯ?

19 июня 2020 г. в России был зарегистрирован препарат алпелисиб, предназначенный для лечения женщин с HR+/HER2- распространенным раком молочной железы с мутацией в гене PIK3CA<sup>1</sup>. Препарат алпелисиб представляет собой низкомолекулярный селективный ингибитор альфа-изоформы фосфатидилинозитол-3 киназы (PI3K), играющей ключевую роль в патогенезе распространенного рака молочной железы<sup>2</sup>. Алпелисиб в комбинации с фулвестрантом показан для лечения женщин в постменопаузе и мужчин с положительным по гормональным рецепторам (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы с мутацией гена PIK3CA (PIK3CAmut) с прогрессированием заболевания во время/после проведения режимов эндокринной терапии<sup>2</sup>. Ниже представлена информация о механизме действия препарата алпелисиб, ключевых результатах регистрационного исследования SOLAR-1, важности тестирования на мутацию гена PIK3CA и о месте препарата алпелисиб в терапии HR+/HER2- рМЖ в российских и зарубежных клинических рекомендациях.

## Белок PI3K и мутация в гене PIK3CA: что происходит?

Известно, что люминальный подтип рака молочной железы – самый частый вариант РМЖ, составляющий 70-80% от всех случаев заболеваний. На первом этапе в таких опухолях эстроген-зависимый сигнальный путь является доминирующим, и воздействие на него с помощью эндокринной терапии позволяет достичь противоопухолевого эффекта. Основной проблемой лечения HR+/HER2- метастатического рака молочной железы является развитие резистентности к гормональной терапии в результате активации сигнальных каскадов, стимулирующих деление раковых клеток независимо от рецепторов эстрогена<sup>3</sup>. Одна из основных причин возникновения резистентности к эндокринной терапии при люминальном РМЖ – патологическая активация PI3K-зависимого сигнального пути, отвечающего за уход клеток от апоптоза, рост, пролиферацию и метаболизм. Активация фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) происходит в результате мутации в гене PIK3CA, кодирующей α-изоформу каталитической субъединицы PI3K. Мутация в гене PIK3CA встречается у ~ 40% пациентов с HR+/HER2- распространенным РМЖ и ассоциируется с быстрым прогрессированием, резистентностью к эндокринной терапии и общим неблагоприятным прогнозом<sup>4-7</sup>. Ранее неоднократно предпринимались попытки блокировать белок PI3K с помощью низкомолекулярных ингибиторов, однако нежелательные явления, возникающие на фоне терапии, не позволяли достичь необходимой эффективности<sup>8-10</sup>.

Уникальность алпелисиба – ингибитора PI3K – заключается в том, что он специфично блокирует лишь α-изоформу каталитической субъединицы белка PI3K, обеспечивая контроль заболевания и приемлемый профиль безопасности<sup>11-13</sup>. Сигнальный пути, стимулирующие деление раковой клетки через рецепторы эстрогена и PI3K пересекаются, и двойная блокада при применении алпелисиба в комбинации с фулвестрантом, обеспечивает более эффективную блокаду роста опухоли<sup>12,13</sup>.

## Регистрационное исследование SOLAR-1: основные результаты

Препарат алпелисиб зарегистрирован на основании результатов исследования SOLAR-1. SOLAR-1 – это международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, в котором изучалось применение препарата алпелисиб в комбинации с фулвестрантом для лечения женщин в постменопаузе и мужчин с HR+/HER2- распространенным или метастатическим РМЖ с мутацией в гене PIK3CA, прогрессирующим на фоне или после терапии ингибитором ароматазы в монорежиме или в комбинации с ингибиторами CDK4/6<sup>12,14</sup>. Исследование SOLAR-1 проводилось в 34 странах, набор пациентов шел с 2015 до 2017 года. Всего в исследовании было включено 572 пациента, из которых у 341 пациента была обнаружена мутация в гене PIK3CA. Первичной конечной точкой являлась оценка выживаемости без прогрессирования у пациентов с мутацией в гене PIK3CA. В рамках исследования SOLAR-1 было показано достоверное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования у пациентов с мутацией в гене PIK3CA, которая составила 11,0 месяцев в группе получавших алпелисиб в комбинации с фулвестрантом и 5,7 месяцев в группе получавших плацебо с фулвестрантом, а также снижение риска прогрессирования на 35% (ОР=0,65; 95%ДИ: 0,50-0,85; P<0,001) (Рис. 1)<sup>12,14</sup>.

Прием алпелисиба обеспечивает увеличение мВБП почти в 2 раза по локальной оценке и утроение по оценке независимого комитета. Преимущество комбинации алпелисиба с фулвестрантом по сравнению с терапией фулвестрантом в монорежиме было доказано как в 1-ой (ОР=0,71), так и во 2-ой (ОР=0,61) линиях терапии у пациентов с диагнозом HR+/HER2-

рМЖ. Эффективность действия исследуемой терапии дополнялась быстрым достижением ответа на лечение: расхождение кривых зарегистрировано при первой оценке, через 8 недель от начала приема. Подгрупповой анализ выживаемости без прогрессирования продемонстрировал устойчивую эффективность препарата алпелисиб вне зависимости от локализации метастазов, линии терапии, предшествующего применения ингибиторов CDK4/6 или химиотерапии<sup>12,14</sup>.

Ключевой вторичной конечной точкой являлась общая выживаемость, а дополнительные вторичные конечные точки включали, помимо прочих, частоту общего ответа, процент пациентов с клиническим улучшением, безопасность и переносимость. У пациентов с измеримыми очагами наблюдалось двукратное повышение частоты объективного ответа: 35,7% в подгруппе алпелисиб+ фулвестрант и 16,2% в подгруппе фулвестранта в монорежиме. Прием препарата алпелисиб сопровождается приемлемым профилем переносимости терапии: гипергликемия и сыпь были основными предсказуемыми и управляемыми нежелательными явлениями, 3 и 4 степень которых была зарегистрирована в 36,6% и 9,9% случаев, соответственно<sup>12,14</sup>.

Таким образом, на основании анализа всей совокупности данных, полученных в исследовании SOLAR-1, алпелисиб у пациентов с мутацией гена PIK3CA обеспечивает выигрыш в ВБП:

- вне зависимости от локализации метастазов (в том числе у пациентов с метастазами в печени и легких)
- вне зависимости от предшествующего применения CDK4/6-ингибиторов
- как в первой, так и во второй линии терапии
- как при первичной, так и при вторичной резистентности к эндокринной терапии

Единственная субпопуляция, где алпелисиб не дает существенного преимущества – пациенты, чувствительные к гормонотерапии<sup>12,14-15</sup>.

## ESMO 2020: обновленные данные исследования SOLAR-1

19 сентября 2020 года на конгрессе Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) были представлены данные по общей выживаемости, полученные в исследовании SOLAR-1. В когорте пациентов с мутацией гена PIK3CA после достижения вторичной конечной точки

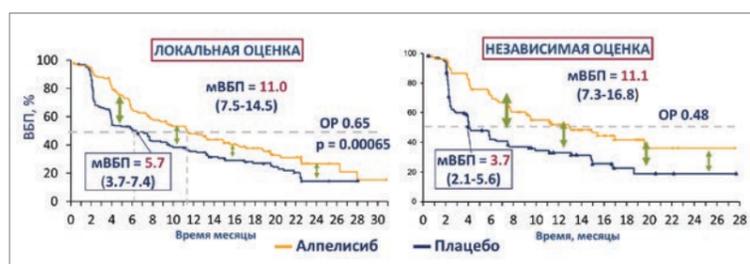


Рис. 1 Локальная и независимая оценка мВБП в группах пациентов, принимавших алпелисиб + фулвестрант (желтая кривая) и плацебо + фулвестрант (синяя кривая). Кривые ВБП разошлись при первой оценке (8 недель) и оставались параллельными 28 месяцев.

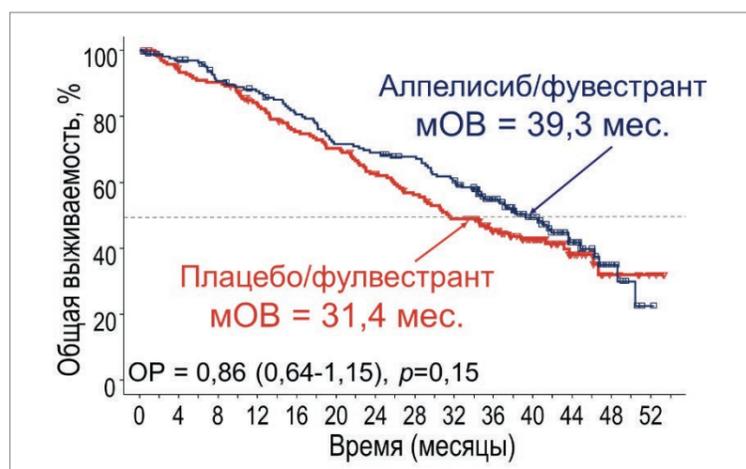


Рис. 2 Общая выживаемость в когорте пациентов с мутацией в гене PIK3CA в исследовании SOLAR-1.

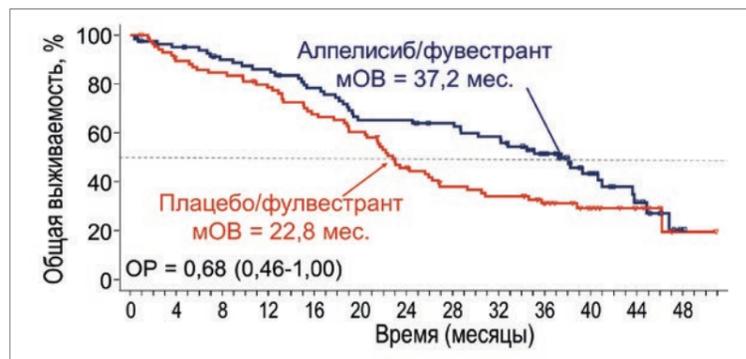


Рис. 3. Общая выживаемость в когорте пациентов с мутацией в гене PIK3CA (подгруппа пациентов с метастазами в печени и легких) в исследовании SOLAR-1.

исследования было показано численное преимущество в общей выживаемости при добавлении алпелисиба. Наблюдалось увеличение медианы ОВ на 7,9 месяцев в группе алпелисиб + фулвестрант (ОР=0,86; 95% ДИ, 0,64-1,15), по сравнению с группой плацебо + фулвестрант, однако заранее заданная статистическая значимость различий (P<0,0161) не была достигнута (Рис.2)<sup>15</sup>. Подгрупповой анализ общей выживаемости указывает на увеличение ОВ на 14,4 месяцев при приеме комбинации алпелисиб + фулвестрант (ОР=0,86; 95% ДИ, (0,46-1,00) в подгруппе пациентов с метастазами в печени и легких – одной из самых тяжелых категорий пациентов для противоопухолевой терапии (Рис.3).

## О необходимости тестирования

Поскольку наличие мутации PIK3CA является фактором неблагоприятного прогноза, ассоциирующимся с более агрессивным течением заболевания и быстрым прогрессированием, определение мутации необходимо проводить при выявлении первых признаков метастатического процесса. Это позволит составить план лечения и назначить наиболее эффективную терапию как можно раньше, зарезервировав фулвестрант для применения в комбинации с алпелисибом. 16-19. Таким образом, тестирование рекомендуется проводить всем пациентам при постановке диагноза HR+ HER2-отрицательного метастатического РМЖ:

- с рецидивом на фоне или после завершения адъювантной гормонотерапии
  - с метастатическим РМЖ de novo
- А также всем пациентам, получа-

ющим в настоящий момент 1-ую линию терапии по поводу HR+HER2- мРМЖ для возможности планирования терапии 2-ой линии

## Алпелисиб в рекомендациях NCCN, POOM и рейтинг ABC5.

Алпелисиб в комбинации с фулвестрантом является первым и единственным на данный момент в стране препаратом таргетной терапии для лечения пациентов с распространенным раком молочной железы с мутацией в гене PIK3CA. Учитывая высокую распространенность и значимость мутации гена PIK3CA для патогенеза РМЖ и данные по эффективности и безопасности алпелисиба, полученные в исследовании SOLAR-1, алпелисиб в комбинации с фулвестрантом был включен в Клинические практические рекомендации по онкологии NCCN Clinical Practice Guidelines v.5.2020, в европейские клинические рекомендации ESO-ESMO ABC5 20205, а определение мутации PIK3CA рекомендовано проводить всем пациентам с HR+ HER2- рРМЖ Алпелисиб также включен в клинические рекомендации Российского общества онкоматологов (РООМ) «Золотой стандарт 2021» в раздел Гормональная и комбинированная терапия при метастатическом РМЖ22. Комбинация фулвестрант ± алпелисиб рекомендована в первой и во второй линиях для пациентов HR+ /HER2- распространенным или метастатическим раком молочной железы с мутацией гена PIK3CA с прогрессированием заболевания во время/после проведения режимов эндокринной терапии.

Статья предоставлена компанией Новartis. Публикуется в редакции авторов.



**РАННИЙ  
СТАРТ С ЭРЛЕАДЫ  
УЛУЧШАЕТ РЕЗУЛЬТАТЫ  
ЛЕЧЕНИЯ  
РАСПРОСТРАНЕННОГО  
РПЖ**

**ДОБАВЛЕНИЕ ЭРЛЕАДЫ К АДТ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С МГЧРПЖ ПОЗВОЛЯЕТ\*:**

- Одновременно отдалить прогрессирование более, чем в 2 раза и снизить риск смерти на 33%<sup>1\*\*</sup>
- Сохранить благоприятный профиль безопасности без изменения качества жизни<sup>1,2</sup>
- Улучшить результаты терапии мКРРПЖ за счет снижения риска повторного прогрессирования и смерти на 34%<sup>1</sup>

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЭРЛЕАДА.**

Перед применением обязательно ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению<sup>3</sup>

**Регистрационный номер:** ЛП-005797. **Торговое название препарата:** Эрлеада. **МНН:** апалутамид. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, антиандроген. **Показания к применению:** препарат Эрлеада показан для лечения взрослых мужчин с нмКРРПЖ с высоким риском метастазов и МГЧРПЖ в комбинации с АДТ. **Противопоказания:** женщины детородного возраста, беременные женщины; повышенная чувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному веществу препарата; детский возраст до 18 лет; тяжелое нарушение функции почек и печени. **С осторожностью:** у пациентов с риском развития судорог или с судорогами в анамнезе, с риском падений и переломов; совместное применение с препаратами-субстратами ферментов CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9, УДФ-глюкуронозилтрансферазы (UGT), с препаратами-субстратами транспортеров Р-гликопротеина (P-gp), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) или транспортного полипептида органического аниона 1В1 (OATP1B1), с антикоагулянтами, метаболизируемым CYP2C9; у пациентов с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, возникшими в течение последних 6 месяцев; у пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе или соответствующими факторами риска, а также у пациентов, получающих сопутствующие лекарственные препараты, которые могут удлинять интервал QT. **Побочное действие:** Наиболее распространенными нежелательными реакциями являются: утомляемость, кожная сыпь, гипертензия, приливы, артралгия, диарея, падения и снижение массы тела. Другими важными нежелательными реакциями являются переломы и гипотиреоз.

\* по сравнению с АДТ, \*\* снижение риска прогрессирования и смерти на 52%

1. Chi KN, et al. N.Engl J Med.2019;81(1):13-24 2. Agarwal N, et al. Lancet oncol. 2019 Nov;20(11):1518-1530 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Эрлеада, РУ ЛП-005797 посл. изм. от 18.02.2020

**АДТ** – андроген-депривационная терапия, **РПЖ** – рак предстательной железы, **МГЧРПЖ** – метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы, **мКРРПЖ** – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

CP-174200 ОТ 26.08.2020

# ESMO 2020: В ПОИСКЕ НОВЫХ ПУТЕЙ ЛЕЧЕНИЯ САРКОМ



**Тарарыкова  
Анастасия Алексеевна  
ФГБУ «НИИ онкологии  
им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России, Москва**

В сентябре 2020г. состоялся виртуальный конгресс ESMO, на котором в рамках сессии устных докладов были представлены многообещающие результаты исследований по лечению прогрессирующей саркомы Юинга, не отвечающей на стандартное лечение, а также новые данные по иммунотерапии редких типов сарком.

По словам одного из экспертов проф. Uta Dirksen Университетской клиники Essen (Германия), классическое комбинированное лечение позволяет снизить опухолевую нагрузку, однако не уничтожает остаточные опухолевые клетки, а появление новых препаратов до сих пор не привело к улучшению ситуации. Для элиминации дремлющих и химиорезистентных клеток необходимы новые методы лечения с иным механизмом действия, нежели классическая химиотерапия, и одним из таких вариантов является применение ТК216. В исследовании I фазы оценивалась эффективность ТК216, нового анти-ETS препарата в лечении саркомы Юинга [1]. Химерные онкопротейны, кодируемые слиянием гена EWS и одного из пяти различных факторов транскрипции ETS, являются доминирующими факторами развития заболевания. ТК216 был разработан для прямого связывания белков ETS, нарушения взаимодействия белков и ингибирования функции фактора транскрипции и, соответственно, причины апоптической гибели клеток. В данном исследовании взрослым пациентам и детям с прогрессирующей или рефрактерной саркомой Юинга препарат ТК216 вводили путем непрерывной внутривенной инфузии, исследование было создано по дизайну «3+3». Продолжительность введения составляла 7 дней, позже была увеличена до 10 и 14 дней, перерыв между непрерывными инфузиями составил 14 дней. Дозолимитирующую токсичность оценивали во время первого цикла, а эффективность после завершения второго цикла. Винкристин мог быть добавлен к лечению после второго цикла. Было включено 32 пациента в 9 когорт по эскалации дозы ТК216 в диапазоне от 18 до 288 мг/м<sup>2</sup>/сут. Максимально переносимая доза для 14-дневной инфузии составляла 200 мг/м<sup>2</sup>/сут, что было

выбрано в качестве рекомендуемой дозы исследования II фазы. На лечение влияла дозолимитирующая токсичность в виде нейтропении/фебрильной нейтропении и других нежелательных явлений (тромбоцитопения, анемия и астения). 9 пациентов получили максимально переносимую дозу ТК216 в комбинации с винкристином. Никаких новых нежелательных явлений отмечено не было за исключением нейротоксичности, ассоциированной с винкристином. По состоянию на 11 мая 2020 года наблюдалась следующая эффективность: частичный эффект - 18% (2/11), стабилизация заболевания - 45% (5/11), частота общей клинической эффективности составила - 64% (7/11). У 3 пациентов еще до выполнения первой оценки эффективности было зарегистрировано прогрессирование заболевания, всего прогрессирование заболевания зарегистрировано в 36% (4/11). Примечательны два клинических ответа. У одного пациента зарегистрирован частичный эффект с регрессией всех контрольных очагов в легких после двух циклов только с ТК216. После 6 месяцев терапии ТК216 +/- винкристин было выполнено удаление небольшого остаточного поражения для достижения хирургического полного эффекта, далее пациент получал лечение в течение более чем 14 месяцев. У второго пациента частичный эффект представлен в виде 90% уменьшения всех контрольных очагов в легких согласно RECIST 1.1 после двух циклов ТК216 + винкристин. Таким образом, ТК216 продемонстрировал хорошую переносимость и ранние доказательства противоопухолевой активности в популяции пациентов с саркомой Юинга и ограниченными вариантами лечения или без них, и мы ожидаем дальнейшее изучение эффективности препарата.

Умеренная противоопухолевая активность регорафениба (ингибитор протеинкиназ) была отмечена в исследовании II фазы REGOBONE [2]. Следует отметить, что активность регорафениба уже была успешно оценена при остеосаркоме и хондросаркоме, что и послужило дальнейшему исследованию этого препарата в других типах костных сарком [6]. В следующем году ожидаются результаты по эффективности регорафениба при хордومه. Одним из главных критериев исключения была предшествующая терапия антиVEGFR. Включенные в исследование пациенты были рандомизированы (2:1) в две группы: регорафениб (160 мг/сут; 21 или 28 дней) и плацебо. Исследование перекрестное, при подтверждении центральной лабораторией прогрессирования заболевания пациенты из группы плацебо могли перейти в группу регорафениба. С сентября 2014 года по ноябрь 2019 года в исследование был включен 41 пациент. Из 36 оцениваемых пациентов (13 в группе плацебо и 23 в группе регорафениба) 28 были мужчинами, средний возраст которых составил 32 года (16-59). В группе регорафениба у 13 из 23 пациентов не наблюдалось прогрессирование заболевания в течение 8 недель (56,5%; односто-

ронний ДИ 95% = [37,5-]), в отличие от плацебо группы: 1 из 13 пациентов (7,7%; ДИ95% = [0,4-]). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 11,4 недели (ДИ 95% = 4,6-22,9) и 3,9 недели (ДИ 95% = 3,3-7,3) для регорафениба и плацебо соответственно. При этом в группе регорафениба наблюдалось 5 (21,7%) случаев частичного ответа. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 34,9 (ДИ 95%=17,6-58,7) и 30,4 (ДИ 95%=10,0-NE) недели для регорафениба и плацебо соответственно. После подтверждения прогрессирования заболевания центральной лабораторией 10 из 13 пациентов группы плацебо перешли в группу с регорафенибом. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3 степени и более, ассоциированными с регорафенибом на этапе двойного слепого исследования, были диарея (13%), ладонно-подошвенная реакция (13%), астения (9%), тромбоцитопения (9%), воспаление слизистой оболочки (9%) и фебрильная нейтропения (9%). Один случай смерти наступил в виду тромбоцитопении. Несмотря на то, что первичная конечная точка не была достигнута (ожидаемая ВБП в 8 недель оказалось ниже, чем ожидалось), это исследование показало многообещающие результаты эффективности регорафениба при прогрессирующей саркоме Юинга: медиана ВБП - 11,4 недели (в сравнении с плацебо), длительная активность (наблюдение в течение 24 недель) и умеренная токсичность.

Продолжается изучение эффективности иммунотерапии в саркомах. Еще в 2017г. в исследовании SARC028 пембролизумаб показал клинически значимую эффективность у пациентов с недифференцированной плеоморфной саркомой и дедифференцированной липосаркомой [4]. Также в исследовании 2018г. Alliance A091401 были продемонстрированы первые результаты эффективности ниволумаба (ингибитор связывания PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2) и ипилимумаба (ингибитор CTLA-4 Т-клеток) среди отдельных типов сарком: недифференцированная плеоморфная саркома, миксофибросаркома, лейомиосаркома и ангиосаркома [5]. Однако частота ответов в среднем не превышает более 28% и отмечена среди мягкотканых сарком. Также, определено, как и в цитотоксической терапии, наблюдается как чувствительность, так и резистентность в зависимости от гистологического типа.

На ESMO 2020г. в открытом нерандомизированном исследовании AcSé были продемонстрированы результаты эффективности пембролизумаба среди редких гистологических типов сарком, частота встречаемости которых менее 0,2 на 100 000 человек в год [3]. Основными критериями включения в исследование были возраст старше 18 лет, а также прогрессирование заболевания, резистентного к стандартному лечению. Пациенты получали пембролизумаб в дозе 200 мг внутривенно в виде 30-минутной инфузии в 1-й день с интервалом в 21 день, продолжительность те-

рапии составила максимум 2 года. Первичной конечной точкой была объективная частота ответа в соответствии с RECIST v1.1., вторичные конечные точки включали клинический эффект, продолжительность ответа, выживаемость без прогрессирования (ВБП), общую выживаемость (ОВ) и безопасность. Всего с июля 2017 года по февраль 2020 года было включено 80 пациентов. Включенных пациентов разбили на пять групп в соответствии с гистологическим типом: 24 пациента с хордомой, 13 с альвеолярной саркомой мягких тканей (ASPS), 6 пациентов с десмопластической мелкокругло-клеточной опухолью (DSRCT), 6 пациентов с SMARCA4 - злокачественной рабдоидной опухолью (SMBT), остальные случаи в группу другие типы (эпителиоидная саркома, миксоидная липосаркома, хондросаркома, ангиосаркома и другие единичные отдельные случаи). В среднем было выполнено пять введений (диапазон от 1 до 33), причем 54 (67,5%) пациента прекратили участие в исследовании после, в среднем, четырех введений. Наилучший ответ в виде частичного эффекта получен у 13 пациентов (16,25%, 95% ДИ: от 8,9 до 26,2%), а стабилизация заболевания у 29 (36,25%). Развитие наилучшего ответа зависело от гистологического типа: 2 (8%) ответа при хордومه, 5 (39%) при ASPS, 1 (17%) при DSCRCT, 3 (50%) при SMBT и 2 (6%) при других типах (p = 0,010). На момент среза данных 1-летние показатели ВБП в пяти группах были следующими: 35%, 58%, 0%, 62,5%, и 8% соответственно гистотипам. А медиана ВБП составила 5,7 месяца, 14 месяцев, 5 месяцев, не достигла при SMBT и 2,7 месяца при других типах соответственно (p = 0,00016). 1-летние показатели ОВ были 72%, 90%, 50%, 83% и 40% (p = 0,02) соответственно. Медиана выживаемости была достигнута только для хордомы (20 месяцев), DSRCT (7,4 месяца) и в группе других гистотипов (5,4 месяца). Таким образом, среди всех случаев сарком в данном исследовании была продемонстрирована пролонгированная активность пембролизумаба при отдельных гистологических типах сарком: альвеолярной саркоме, хордومه, десмопластической мелкокругло-клеточной опухоли (DSRCT), SMARCA4 - злокачественной рабдоидной опухоли (SMBT). Поскольку саркомы не всегда ассоциированы с экспрессией PD-L1, высокой опухолевой мутационной нагрузкой (TMB), клеточной инфильтрацией или третичными лимфоидными структурами трансляционные исследования для понимания детерминант иммунного ответа продолжают.

## Литература:

1. J.A. Ludwig, N. Federman, P. Anderson, M.E. Macy, L.E. Davis, R.F. Riedel, J.A. Muscal, N.C. Daw, R. Ratan, J. Toretsky, X. Ianopoulos, F.J. Hsu, J.B. Breitmeyer, P. Meyers. 1620O Phase I study of TK216, a novel anti-ETS agent for Ewing sarcoma. *Annals of Oncology*. Volume 31, Supplement 4, September 01, 2020;

S972. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1846>

2. F. Duffaud, J-Y. Blay, O. Mir, C.M. Chevreau, P. Boudou Rouquette, E. Kalbacher, N. Penel, C. Perrin, V. Laurence, E. Bompas, E. Saada-Bouزيد, C. Delcambre, F. Bertucci, M. Cancel, C. Schiffler, L. Monard, C. Bouvier, V. Vidal, N. Gaspar, S. Chabaud. LBA68 Results of the randomized, placebo (PL)-controlled phase II study evaluating the efficacy and safety of regorafenib (REG) in patients (pts) with metastatic relapsed Ewing sarcoma (ES), on behalf of the French Sarcoma Group (FSG) and UNICANCER. *Annals of Oncology*. Volume 31, Supplement 4, September 01, 2020; S1199. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2309>

3. J-Y. Blay, S. Chevet, N. Penel, F. Bertucci, E. Bompas, E. Saada-Bouزيد, J-C. Eymard, J-P. Lotz, E. Coquan, R. Schott, P. Soulié, C. Linassier, A. Le Cesne, M. Brahmi, N. Hoog-Labouret, F. Legrand, C. Simon, A. Lamrani-Ghaouti, I.L. Ray-Coquard, C. Massard. 1619O High clinical benefit rates of single agent pembrolizumab in selected rare sarcoma histotypes: First results of the AcSé Pembrolizumab study. *Annals of Oncology*. Volume 31, Supplement 4, September 01, 2020; S972. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1845>

4. Tawbi HA, Burgess M, Bolejack V, Van Tine BA, Schuetze SM, Hu J, D'Angelo S, Attia S, Riedel RF, Priebe DA, Movva S, Davis LE, Okuno SH, Reed DR, Crowley J, Butterfield LH, Salazar R, Rodriguez-Canales J, Lazar AJ, Wistuba II, Baker LH, Maki RG, Reinke D, Patel S. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Nov;18(11):1493-1501. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30624-1. Epub 2017 Oct 4. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2017 Dec;18(12):e711. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2018 Jan;19(1):e8. PMID: 28988646.

5. D'Angelo SP, Mahoney MR, Van Tine BA, Atkins J, Milhem MM, Jahagirdar BN, Antonescu CR, Horvath E, Tap WD, Schwartz GK, Streicher H. Nivolumab with or without ipilimumab treatment for metastatic sarcoma (Alliance A091401): two open-label, non-comparative, randomised, phase 2 trials. *Lancet Oncol*. 2018 Mar;19(3):416-426. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30006-8. Epub 2018 Jan 19. PMID: 29370992; PMCID: PMC6126546.

6. Duffaud F, Mir O, Boudou-Rouquette P, Piperno-Neumann S, Penel N, Bompas E, Delcambre C, Kalbacher E, Italiano A, Collard O, Chevreau C, Saada E, Isambert N, Delays J, Schiffler C, Bouvier C, Vidal V, Chabaud S, Blay JY; French Sarcoma Group. Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2019 Jan;20(1):120-133. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30742-3. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30477937.

# ПЕМБРОЛИЗУМАБ С ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ ИЛИ БЕЗ НЕЕ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО: ОБЪЕДИНЕННЫЙ АНАЛИЗ ДВУХ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Лучевая терапия может усилить системные противоопухолевые реакции на иммунотерапию. В исследованиях PEMBRO-RT (фаза 2) и MDACC (фаза 1/2) пациенты с метастатическим немелкоклеточным раком легкого были рандомизированы в группу иммунотерапии (пембролизумаб) с лучевой терапией или в группу только пембролизумаба. Когда результаты исследований были проанализированы отдельно, была отмечена потенциальная выгода в группе комбинированного лечения. Однако из-за небольшого размера выборки в каждом исследовании различия в частоте ответов и исходах не были статистически значимыми, но оставались клинически заметными. Поэтому авторы провели объединенный анализ, чтобы сделать вывод, улучшает ли лучевая терапия ответы на иммунотерапию у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого. Критериями включения в иссле-

дования PEMBRO-RT и MDACC были пациенты (в возрасте  $\geq 18$  лет) с метастатическим немелкоклеточным раком легкого и, по крайней мере, одним необлученным метастазом. В исследовании PEMBRO-RT пациенты ранее получали химиотерапию, тогда как в исследовании MDACC терапия могла проводиться как в первой линии, так и в последующих. Пациенты в обоих протоколах не получали иммунотерапии в предшествующих линиях. В исследовании PEMBRO-RT пациенты были распределены случайным образом (1:1) и стратифицированы по статусу курения ( $<10$  против  $\geq 10$  пачек-лет). В исследовании MDACC пациенты были включены в одну из двух когорт на основании возможности графика лучевой терапии и распределены случайным образом (1:1). Пембролизумаб вводили внутривенно (200 мг каждые 3 недели) с лучевой терапией или без нее в обоих исследованиях. В исследовании

PEMBRO-RT первая доза пембролизумаба вводилась последовательно менее чем через 1 неделю после последней дозы лучевой терапии (24 Гр за три фракции), тогда как в исследовании MDACC пембролизумаб вводился одновременно с первой дозой лучевой терапии (50 Гр в четырех фракциях или 45 Гр в 15 фракциях). Оценка только необлученных очагов проводилась в обоих исследованиях. Конечными точками для этого объединенного анализа были: частота объективных (абскопальных) ответов, частота контроля над болезнью, частота ответа и контроля через 12 недель, выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость. Всего в объединенный анализ было включено 148 пациентов, 76 из которых были назначены пембролизумаб, а 72 – пембролизумаб в сочетании с лучевой терапией. Медиана наблюдения за всеми пациентами составила 33 месяца (IQR 32,4-33,6). 124 (84%) из 148

пациентов имели неплоскоклеточные опухоли, 111 (75%) ранее получали химиотерапию. Исходные параметры не различались между группами лечения, включая статус PD-L1 и объем метастазов. Наиболее часто облучаемыми участками были метастазы в легкие (28 из 72 [39%]), внутригрудные лимфатические узлы (15 из 72 [21%]) и первичная опухоль (12 из 72 [17%]). Частота объективных (абскопальных) ответов составила 19,7% (15 из 76) для пембролизумаба по сравнению с 41,7% (30 из 72) для пембролизумаба в сочетании с лучевой терапией (отношение шансов [OR] 2,96;  $p=0,0039$ ). Частота контроля над болезнью была 43,4% (33 из 76) для пембролизумаба по сравнению с 65,3% (47 из 72) для пембролизумаба в сочетании с лучевой терапией (OR 2,51;  $p=0,0071$ ). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 4,4 месяца (IQR 2,9-5,9) при использовании только пембролизумаба по сравнению с 9,0 месяца

(6,8-11,2) при применении пембролизумаба в сочетании с лучевой терапией (отношение рисков [HR] 0,67;  $p=0,045$ ), а медиана общей выживаемости составила 8,7 месяца (6,4-11,0) с пембролизумабом по сравнению с 19,2 месяца (14,6-23,8) с пембролизумабом в сочетании с лучевой терапией (0,67;  $p=0,0004$ ). В объединенном анализе не было отмечено никаких новых проблем с безопасностью.

Авторы делают вывод, что добавление лучевой терапии к иммунотерапии пембролизумабом значительно увеличивает частоту ответов и улучшает исходы у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого. Эти результаты требуют подтверждения в рандомизированном исследовании 3 фазы.

*Источник: Willemijn Theelen, et al. Lancet Respir Med. 2020 Oct 20: S2213-2600(20)30391-X. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30391-X. Epub ahead of print.*

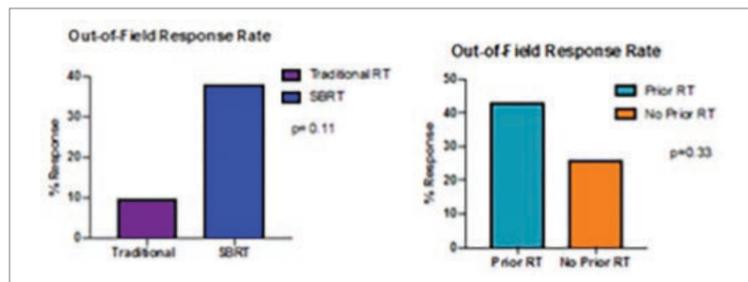
## КОММЕНТАРИЙ ЭКСПЕРТА



**Тимур Митин**  
Университет Здоровья и Науки Орегона, Отделение радиационной медицины, Портленд, США

Абскопальный эффект – это своего рода чаша Грааля для радиотерапевтов. Только задумайтесь – если раньше пациенты с метастазами посылались на консультацию радиотерапевта только для паллиативной лучевой терапии, чтобы уменьшить симптомы, связанные с прогрессированием опухолей, то надежда добиться абскопального эффекта – если он реальный! – приведет всех пациентов с метастазами в центр лучевой терапии.

Доказывает ли публикация результатов объединенного анализа двух рандомизированных исследований, что 1) абскопальный эффект существует и 2) абскопальный эффект, достигнутый лучевой терапией, улучшит общую выживаемость у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого? Вопрос спорный. Фундаментально он сводится к уравнению минус + минус = плюс?



Первое из двух негативных исследований – PEMBRO-RT, в котором 76 пациентов в Голландии с мНМРЛ были рандомизированы на пембролизумаб или стереотаксическую аблативную ЛТ (САЛТ) с пембролизумабом. Цифры были лучше в группе пациентов, которые получили САЛТ: процент клинического ответа через 3 месяца был в два раза выше – 36% против 18%, но, во-первых, эта разница не достигла статистической значимости, а, во-вторых, что еще более важно, был обнаружен сильный дисбаланс между двумя группами по экспрессии PD-L1. В экспериментальной группе, где добавили САЛТ к пембролизумабу, было ровно в два раза больше пациентов с высокой экспрессией PD-L1. Из-за этого серьезного дисбаланса среди групп сложно понять, связана ли более высокая частота ответа с использованием САЛТ либо просто с более высокой экспрессией PD-L1 в этой группе.

Второе негативное исследование по добавлению ЛТ к пембролизумабу было проведено в Онкологическом центре имени М.Д. Андерсона в штате Техас. Лучевая терапия в этом исследовании назначалась по усмотрению лечащего радиотерапевта. Некоторые пациенты получили стандартное ги-

пофракционированное лечение (45 Грей за 15 фракций), другие получили САЛТ (50 Грей за 4 фракции). Абскопальный эффект (ответ вне зоны облучения) наблюдался у 38% при САЛТ, у 10% при гиподифракционированном облучении, у 20% с использованием только пембролизумаба без ЛТ и у 43% пациентов, которые получили только пембролизумаб по протоколу, но ранее – до включения в исследование – уже проходили курс лучевой терапии по клиническому назначению врача.

В объединенном анализе мы наблюдаем значительную разницу в достижении абскопального эффекта (19,7% против 41,7%; OR 2,96;  $p=0,0039$ ), а также значительную разницу в медиане безрегрессивной выживаемости (4,4 мес. против 9 мес.; HR 0,67;  $p=0,045$ ). Но самое важное для пациентов и онкологов – это разница в медиане общей выживаемости (8,7 мес. против 19,2 мес.; HR 0,67;  $p=0,0004$ ). Эти цифры заставляют задуматься и вселяют надежду. В крупном исследовании Keynote 010, в котором пациенты с мНМРЛ получали только пембролизумаб, медиана общей выживаемости была 17 месяцев у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 и 12 месяцев со средней экспрессией PD-L1. Должна ли публикация положи-

тельного результата объединенного анализа двух негативных рандомизированных исследований поменять клиническую практику? В юриспруденции принято соблюдать судебный прецедент. Давайте рассмотрим такой прецедент – три рандомизированных исследования 3-й фазы были независимо открыты в разных странах 10 лет назад с целью сравнить результаты стереотаксического облучения и лобэктомии у пациентов с 1-й стадией НМРЛ. Все три исследования были закрыты по причине плохого набора пациентов. В 2015 году совокупный анализ двух из этих трех независимых незаконченных рандомизированных испытаний 3-й фазы – STARS и ROSEL – был опубликован в журнале Lancet Oncology и показал улучшенную 3-летнюю общую выживаемость среди пациентов, рандомизированных на нехирургическое лечение (3-летняя общая выживаемость 95% с САЛТ против 79% с лобэктомией; HR 0,14;  $p=0,037$ ).

Повлияла ли эта публикация на клиническую практику – продолжают ли хирурги оперировать пациентов с 1-й стадией НМРЛ? Вопрос риторический.

Вероятно, когда-то мы научимся достигать абскопальный эффект. Вероятно, не у всех пациентов. Вероятно, мы найдем маркеры, которые будут помогать нам провести у правильно отобранных пациентов лучевую терапию на правильно выбранный метастатический очаг с правильной дозой и в правильном режиме фракционирования. Для этого на сегодняшний день ЛТ для достижения абскопального эффекта должна не предлагаться пациентам как стандартное лечение, а проводиться в рамках проспективных клинических исследований.

*«Только чистым даны созерцанья  
Вечно радостной чаши Грааль»  
– Николай Гумилев*

WEB-RUSSCO 2021

28-29 ЯНВАРЯ • МОСКВА

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO  
РАК МОЛОЧНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ

www.rosoncweb.ru

## ТЕРАПИЯ НА ОСНОВЕ БИОМАРКЕРОВ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО: ИССЛЕДОВАНИЕ LUNG-MAP SWOG S1400

Поиск молекулярно-генетических изменений в плоскоклеточном раке легкого с последующей терапией против мишени – один из развивающихся подходов в лечении этой опухоли. Исследование Lung-MAP (S1400) было проведено в рамках Национальной сети клинических испытаний NCI с использованием государственно-частного партнерства. Подходящие пациенты были в возрасте 18 лет и старше, имели IV стадию или распространенный плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого, ранее получали химиотерапию на основе препаратов платины и имели статус от 0 до 2 по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG). На первом этапе в исследовании проводился скрининг с использованием теста FoundationOne (Foundation Medicine, Кембридж, Массачусетс, США) на основании секвенирования следующего поколения, а на втором этапе – клинические исследования, в которых выбирался препарат в соответствии с выявленными биомаркерами. В период с 2014 г. по 2019 г. в исследовании было включено 1864 пациента, из которых 1674 имели

результаты по биомаркерам, и 1404 приняли участие. В исследованиях, основанных на биомаркерах, оценивали эффективность следующих препаратов: тазеллизумаб (в случае изменений в гене PIK3CA), палбоциклиб (изменения в генах клеточного цикла), AZD4547 (изменения в гене FGFR), рилотумумаб в комбинации с эрлотинибом (при MET), талазопариба (при HRD) и теллизотинузолина. Также оценивалась эффективность дурвалумаба в комбинации с тремелимуабом или без, ниволюмаба в комбинации с ипилимуабом в зависимости от экспрессии PD-1 или PD-L1. При анализе обобщенных данных 10 (7,0%) из 143 пациентов ответили на таргетную терапию, 53 (16,8%) из 315 пациентов ответили на терапию анти-PD-1 или анти-PD-L1 ингибиторами и трое (5,4%) из 56 – на доцетаксел во второй линии. Медиана общей выживаемости составила 5,9 месяца (95% ДИ 4,8-7,8) в группе таргетной терапии, 7,7 месяца (6,7-9,2) в группе доцетаксела и 10,8 месяца (9,4-12,3) в группе иммунотерапии. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 2,5 месяца (95% ДИ 1,7-2,8) в группе

таргетной терапии, 2,7 месяца (1,9-2,9) в группе доцетаксела и 3,0 месяца (2,7-3,9) в группе ингибиторов контрольных точек. Авторы заключают, что в исследовании Lung-MAP (S1400) были достигнуты запланированные цели по быстрому решению, какую терапию назначить на основе биомаркеров у больных плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого. В начале 2019 года был внедрен новый протокол, включающий все гистологические типы немелкоклеточного рака легкого и повышающий акцент на комбинациях иммунотерапии для лечения рецидивирующего заболевания.

### Источники:

1. Redman MW, et al. Biomarker-driven therapies for previously treated squamous non-small-cell lung cancer (Lung-MAP SWOG S1400): a biomarker-driven master protocol. *Lancet Oncol.* 2020 Oct 27. S1470-2045(20)30475-7. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30475-7. Epub ahead of print.
2. [rosoncweb.ru/news/oncology/2020/08/24-3/](http://rosoncweb.ru/news/oncology/2020/08/24-3/)
3. [rosoncweb.ru/news/oncology/2020/07/27/](http://rosoncweb.ru/news/oncology/2020/07/27/)

## КОММЕНТАРИЙ ЭКСПЕРТА



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

Ранее в Газете RUSSCO проф. Н.В. Жуков достаточно подробно обсудил преимущества и недостатки терапии, зависящей в большей степени от наличия определенных маркеров, чем от типа опухоли [2, 3]. В исследовании Lung-MAP мы имеем ровно такую же историю – с помощью теста FoundationOne, который анализирует молекулярные изменения в 324 генах, экспрессию PD-L1, мутационную нагрузку и микросателлитную нестабильность, был оценен молекулярный профиль плоскоклеточного рака легкого у каждого пациента, а затем в зависимости от выявленной мишени подобран препарат. Несомненно, такой подход увеличивает вероятность назначения молекулярно-направленной терапии, даже в случаях редких мутаций. Более того, как известно, плоскоклеточный рак не изобилует молекулярными изменениями, и ресурс «традиционной» таргетной терапии резко ограничен. И действительно, сканирование опухоли увенчалось успехом – половина пациентов была включена в последующие исследования. Что случилось бы с ними в отсутствие такого протокола? У 1-2%

была бы выявлена какая-нибудь подходящая мутация для исследуемого препарата, остальные 99% остались бы за бортом. Можем ли мы смело использовать этот подход на практике, вне рамок клинических исследований? Я бы относился к нему с большой осторожностью. Ведь известно, что терапия против одной и той же мишени, но в разных злокачественных новообразованиях может иметь различные результаты эффективности. Это легко объяснить: для одной опухоли мутация – драйвер роста, для другой – лишь сопутствующее событие. Стоит также отметить, что оценка статуса PD-L1 с помощью секвенирования нового поколения не является стандартной, а уровень экспрессии PD-L1 для эффективности каждого препарата может быть свой, и ошибиться, назначив иммунотерапию всем огульно, только на основании выявленного статуса PD-L1, можно легко. Если пациент исчерпал весь ресурс лекарственной терапии, то за неимением лучшего можно сделать полногеномное секвенирование и подобрать препарат. Тем не менее, надо понимать, что это не гарантирует результат даже на 10-20%. Мы видим, что в исследовании Lung-MAP суммарно только 7% больных ответили на таргетную терапию, а медиана времени контроля над болезнью составила всего 2,5 месяца. Лучший результат давала иммунотерапия, в 2 раза поднимая частоту ответов, но не медиану выживаемости без прогрессирования. Интересно, что стандартный доцетаксел не уступил по результатам выживаемости подобранной молекулярной терапии. Таким образом, подход генетического сканирования опухоли и молекулярно-направленного подбора терапии, несомненно, представляется интересным и, скорее всего, за ним будущее, однако сейчас на практике к нему надо относиться крайне осторожно, взвесив все за и против.

## ОДОБРЕНЫ ДВА НОВЫХ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ПЕМБРОЛИЗУМАБА В РОССИИ

В августе 2020 года Министерством Здравоохранения РФ были внесены изменения в инструкцию по применению пембролизумаба – одобрены новые показания для терапии рака головы и шеи и рака эндометрия. Пембролизумаб показан к применению для терапии плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) в монотерапии или в комбинации с химиотерапией, включающей препарат платины и 5-фторурацил (5-ФУ), в качестве 1-й линии терапии у пациентов с рецидивирующим или метастатическим ПРГШ. До настоящего времени в России пембролизумаб был одобрен для применения при ПРГШ только во 2-й линии терапии. Регистрация данного показания основана на результатах исследования III фазы KEYNOTE-048, впервые представленных в 2018 году. Полученные данные свидетельствуют, что монотерапия пембролизумабом на 39% снижает риск смерти у пациентов с экспрессией PD-L1 CPS $\geq$ 20, а применение пембролизумаба в комбинации с химиотерапией (карбоплатин или цисплатин, 5-ФУ) обеспечивает снижение риска смерти на 23% в сравнении с режимом EXTREME (цетуксимаб, карбоплатин или цисплатин, 5-ФУ) вне зависимости от экспрессии PD-L1.

Новое показание пембролизумаба высоко востребовано и ожидается специалистами. Президент Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи, д.м.н., профессор Мудунов А.М. так прокомментировал новость:

«Регистрация пембролизумаба в 1 линии терапии распространенного ПРГШ открывает для нас новые возможности лечения пациентов с крайне тяжелыми онкологическими заболеваниями. В новом показании объединены 2 возможных варианта применения пембролизумаба – как в режиме монотерапии, так и в комбинации с цитотоксическими агентами. И если монотерапия пембролизумабом высоко эффективна у пациентов с наличием экспрессии PD-L1, то комбинированная терапия показывает значительное увеличение показателей общей выживаемости вне зависимости от статуса PD-L1. Использование иммунотерапии позволяет достичь стойкого ответа на лечение, за счет чего мы видим высокие показатели общей выживаемости, которые ранее были не доступны у данной категории пациентов. Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи поддерживает расширение клинических рекомендаций за счет включения данной терапевтической опции и надеется на ее скорейшее внедрение в широкую клиническую практику».

Также пембролизумаб теперь может применяться в комбинации с леватинибом для лечения пациенток с распространенным раком эндометрия в случае отсутствия высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H) или нарушений системы репарации ДНК (dMMR) при прогрессировании заболевания после предшествующей системной терапии и отсутствии показаний для хирургического лечения или лучевой терапии. Одобрение показания основано на результатах исследования KEYNOTE-146, в котором приняли участие 108 пациенток с метастатическим раком эндометрия, после прогрессирования как минимум после одной предшествующей линии химиотерапии. Высокий уровень микросателлитной нестабильности (MSI-H) был выявлен у 13% участниц исследования. Сочетание пембролизумаба и леватиниба обеспечивает частоту объективного ответа на уровне 38,3%. Полный ответ был зарегистрирован у 11% пациенток, частичный ответ – у 28%. При этом у 69% пациенток длительность ответа составила 6 месяцев и более.

«Увеличение числа одобренных показаний к применению дает возможность еще шире использовать пембролизумаб в борьбе с наиболее распространенными и трудноизлечимыми онкологическими заболеваниями, увеличивая продолжительность и улучшая качество жизни российских пациентов», – прокомментировал Сергей Бабкин, директор подразделения онкологических препаратов MSD в России.

Пембролизумаб имеет 18 одобренных показаний к применению на территории Российской Федерации, в том числе для терапии немелкоклеточного рака легкого в 1 линии в моно-режиме и комбинации с ХТ, для терапии почечноклеточного рака в комбинации с акситинибом, а также для терапии меланомы и опухолей с высокой микросателлитной нестабильностью. Пембролизумаб входит в перечень ЖНВЛП.



WEB-RUSSCO 2021

15-16 ЯНВАРЯ • ОНЛАЙН

КОНФЕРЕНЦИЯ  
ИССЛЕДОВАНИЯ,  
ИЗМЕНИВШИЕ  
КЛИНИЧЕСКУЮ  
ПРАКТИКУ  
В 2020 ГОДУ

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

# ШАГ ВПЕРЕД В ТЕРАПИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО. В РОССИИ ЗАРЕГИСТРИРОВАН АТЕЗОЛИЗУМАБ В КАЧЕСТВЕ ПЕРВОЙ ЛИНИИ В МОНОТЕРАПИИ

**Атезолизумаб зарегистрирован в нашей стране в качестве первой линии в монотерапии у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) при наличии экспрессии PD-L1  $\geq 50\%$  на клетках опухоли или экспрессии PD-L1  $\geq 10\%$  на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации.**

12 сентября 2019 года было объявлено о положительных результатах исследования III фазы IMpower110 препарата Тецентрик® (атезолизумаб) в качестве монотерапии 1-й линии метастатического плоскоклеточного и неплазмоклеточного НМРЛ. В свою очередь 27 сентября 2019 года на конгрессе European Society of Clinical Oncology были представлены подробные результаты этого исследования, которые в перспективе могут изменить стратегию терапии пациентов с этим новообразованием.

Результаты исследования показали:

- Монотерапия атезолизумабом увеличила общую выживаемость (ОВ) на 7,1 месяца по сравнению с химиотерапией (медиана ОВ = 20,2 и 13,1 месяца соответственно) и снизила риск смерти на 40% (отношение рисков [HR] = 0,595, 95% доверительный интервал: 0,398-0,890; p=0,0106) у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 (ОК  $\geq 50\%$  или ИК  $\geq 10\%$ ).
- Монотерапия атезолизумабом увеличила медиану ВВП до 8,1 месяца по сравнению с химиотерапией 5,0 месяца, соответственно риск прогрессирования снижен на 37% (почти в 1,5 раза) по сравнению с химиотерапией.
- Безопасность атезолизумаба соответствовала известному профилю переносимости препарата, новых сигналов безопасности выявлено не было. Связанные с проводимым лечением нежелательные явления (НЯ) 3-4 степени тяжести наблюдались у 12,9% пациентов, получавших атезолизумаб, и у 44,1% пациентов, получавших химиотерапию. При этом отмена терапии из-за развития НЯ наблюдалась всего у 6,3% пациентов, получавших атезолизумаб, и у 16,3% пациентов, получавших химиотерапию.
- Атезолизумаб показал значимое

увеличение общей выживаемости и снижение риска смерти по сравнению с химиотерапией у пациентов с высокой экспрессией PD-L1, определенной при применении любого из трех клонов антител для диагностики, доступных в РФ: sp142, sp263 и 22C3.



*«Результаты исследования III фазы IMpower110 оказались положительными. До недавнего времени единственным препаратом в нашем арсенале был пембролизумаб, и по результатам проведенного исследования мы можем рассчитывать на препарат выбора для лечения в первой линии пациентов с гиперэкспрессией PD-L1. Это очень хорошо. Надо сказать, что эти препараты несколько отличаются по своему механизму действия. Пембролизумаб блокирует рецептор на активном лимфоците, а атезолизумаб блокирует рецептор на опухолевой клетке, и это несет некоторые особенности как по эффективности, так и по частоте развития побочных эффектов», – прокомментировал Лактионов Константин Константинович, д.м.н., заведующий 1-м химиотерапевтическим отделением НИИ клинической онкологии аппарата управления ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ.*

С появлением иммунотерапевтических препаратов для лечения немелкоклеточного рака легкого возникла необходимость PD-L1 тестирования для определения пациентов, которые получают максимальную пользу от применения PD-L1 или PD-1 ингибито-

ров в монорежиме. Ведь сегодня в арсенале клинициста имеются несколько достаточно эффективных комбинаций иммунохимиотерапии, которые могут применяться без определения или при любом уровне экспрессии PD-L1. Один из таких подходов был изучен в исследовании III фазы IMpower150, где атезолизумаб применялся в комбинации с препаратами бевацизумаб, паклитаксел, карбоплатин в 1-й линии терапии у пациентов с метастатическим неплазмоклеточным НМРЛ, без драйверных мутаций EGFR/ALK. Результаты оказались впечатляющими, и впервые было достигнуто увеличение ОВ, ВВП, ЧОО у пациентов с агрессивной формой заболевания, включающих пациентов с метастазами в печень и головной мозг. Однако, как и любые другие схемы с применением химиотерапии, эта схема достаточно токсична и тяжелее переносится пациентами, ухудшая их качество жизни. В связи с этим у клиницистов появляется еще одна возможность избежать неоправданного назначения химиотерапии в 1-й линии у определенной группы пациентов, у которых выявлена высокая экспрессия PD-L1.

В настоящий момент в России существуют определенные сложности с диагностикой PD-L1. В первую очередь, это низкая доступность исследования и длительные сроки проведения этого анализа. В большинстве регионов страны, за исключением Москвы, Санкт-Петербурга, Воронежа, Самары, Краснодарского края, Ростовской области, Челябинска, Барнаула и Красноярска, иммуногистохимическое исследование (ИГХ) для PD-L1 не включено в территориальную программу ОМС. Во-вторых, данный вид тестирования может выполняться только с помощью ИГХ и валидированных тест-систем, зарегистрированных в РФ (SP142, SP263, 22C3). При этом не во всех учреждениях имеются разные типы инструментальных платформ, необходимых для PD-L1 тестирования, а существование разных систем интерпретации и пороговых значений для разных диагностических антител может привести к неправильному определению статуса опухоли.

*«Дело в том, что если экспрессия будет показана ошибочно, то скорее всего иммунотерапия не окажет того эффекта, на который можно рассчитывать. Опухоли с экспрессией PD-L1 менее 50%*

*требуют несколько иных подходов к лечению, например, комбинированная иммунохимиотерапия. В результате исследования IMpower110 удалось выяснить, что при правильном проведении анализа PD-L1 экспрессии становится не столь важно, какой клон антител для диагностики из трех доступных в РФ был использован для селекции пациентов, которым показано проведение иммунотерапии. Это позволило немножко больше сблизить результаты исследования разным набором реактивов», – пояснил Лактионов Константин Константинович.*

Сегодня подходы к лечению рака легкого в России крайне схожи с ведущими мировыми стандартами лечения рака легкого. В то же время, в различных исследованиях, таких как POLAR (II фаза), IMvigor210 (II фаза), IMpassion130 (III фаза), было показано значительное отличие частоты встречаемости экспрессии PD-L1 при немелкоклеточном раке легкого от других типов опухолей.



*«При НМРЛ высокая экспрессия PD-L1 встречалась примерно с одинаковой частотой, как на опухолевых клетках (ОК), так и на иммунокомпетентных клетках (ИК), инфильтрирующих ткань опухоли. В связи с этим возникает необходимость одновременно оценивать высокую экспрессию PD-L1  $\geq 50\%$  на ОК и  $\geq 10\%$  на ИК, чтобы не потерять из поля зрения часть больных с ложноотрицательными результатами, основанными только на TPS (показатель позитивности опухоли). В исследовании IMpower110 при использовании антитела SP142, зарегистрированного в РФ, порогового значения для опухолевых клеток значения в 50%, а для иммунных клеток – 10% или для антител 22C3 и SP263 TPS  $\geq 50\%$ , пациенты получали выигрыш в общей выживаемости при применении атезолизумаба независимо от того, какая тест-система использовалась для определения статуса опухоли», – рассказала Завалишина Лариса Эдуардовна, д.б.н., профессор кафедры патологической анатомии РМАПО г. Москва, специалист в области применения современных молекулярно-биологических методов в патологоанатомической диагностике.*

Результаты исследования IMpower 110 показали, что теперь в распоряжении российских врачей есть

два препарата, имеющих разнонаправленные точки приложения и, как минимум, разный профиль токсичности. Это является большим прорывом, так как теперь под конкретные задачи конкретного пациента врачи смогут подбирать препарат, принимая во внимание его эффективность и токсичность.



**Фёдор Владимирович Моисеенко**, д.м.н., заведующий онкологическим химиотерапевтическим отделением биотерапии Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологического), доцент кафедры онкологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, член RUSSCO: *«Тестирование PD-L1 должно быть проведено до начала первой линии терапии у всех пациентов, кому потенциально может быть применена иммунотерапия без активирующих мутаций. Сама иммунотерапия принципиально изменила наше отношение к перспективе лечения больных НМРЛ без активирующих мутаций. Появление этой возможности дает теперь уже не гипотетический, а вполне реальный шанс на излечение доли пациентов. Установленное ранее и подтвержденное в рамках исследования с атезолизумабом преимущество монотерапии ингибиторами контрольных точек перед химиотерапией по заложенным в исследованиях критериям, вне всякого сомнения, имеет очень высокое значение».*

Исследование IMpower110 стало 6-м положительным исследованием III фазы по изучению атезолизумаба в терапии распространенных форм рака легкого, сделав препарат Тецентрик® (атезолизумаб) первым PD-L1 ингибитором, доказавшим свою эффективность в монотерапии в 1-й линии лечения НМРЛ. В настоящее время компания «Рош» проводит еще девять исследований III фазы, в которых оценивается применение атезолизумаба при раке легкого в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами.

В России препарат Тецентрик® (атезолизумаб) – единственный PD-L1 ингибитор, доказавший увеличение ОВ при любой гистологии рака легкого и одобрен в пяти показателях, как в виде монотерапии, так и в комбинации с бевацизумабом и химиотерапией при различных формах немелкоклеточного и мелкоклеточного рака легкого.

Газета  
Российского общества  
клинической онкологии

Издается 1 раз в месяц.  
Выпуск 11. 2020 – тираж  
5000 экз. Заказ 1000.

Распространяется бесплатно.

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

При перепечатке материалов  
необходимо получить  
разрешение редакции.