СТРАНИЦА ПРЕДСЕДАТЕЛЯ ОБЩЕСТВА С. 5

ВТОРАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА С. 8

Н.В. ЖУКОВ: ПРОПРАНОЛОЛ ПРИ АНГИОСАРКОМАХ С.16

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ И АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ МЕЛАНОМЫ С. 18

МЕТАСТАТИЧЕСКАЯ МЕЛАНОМА С. 27

RUSSCO

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Официальная газета общества | Выпуск 3-4 • 2017

ТИМУР МИТИН: «АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ МОЖЕТ БЫТЬ ЭФФЕКТИВНОЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ»

Тимур Митин является асс.профессором отделения радиотерапии одного из крупнейших в США онкологических центров OHSU (Портланд, Орегон)

Доктор Митин, вы являетесь первым автором недавно опубликованной в Journal of National Cancer Institute статьи о роли адъювантной терапии у больных с резецированным раком желчного пузыря (1). Расскажите, пожалуйста, что подвигло вас на изучение данной проблемы?

Мое исследование напрямую связано с моей клинической практикой. Когда я сталкиваюсь с ситуациями, в которых не знаю правильного решения, я провожу поиск в национальных рекомендациях и углубляюсь в медицинскую литературу. Однажды ко мне была направлена 58-летняя женщина для обсуждения необходимости проведения адъювантного облучения. Первоначально она попала в отделение экстренной помощи маленькой больницы с сильными болями в правом подреберье, перенесла холецистэктомию, после чего у неё была выявлена карцинома желчного пузыря с вовлеченным лимфоузлом ворот печени. Поскольку это весьма редкая злокачественная патология, для дальнейшего лечения пациентку немедленно переадресовали в медицинский центр Oregon Health and Science University, единственное академическое учреждение штата Орегон. Ей провели дополнительное хирургическое лечение – резекцию 5 сегмента печени и лимфаденэктомию, обнаружив при этом резидуальную опухоль размером 0,5 см и еще один позитивный лимфоузел. В итоге, с произведенной R0 резекцией опухоли она была направлена для решения вопроса об адъювантной терапии. Рекомендации NCCN 2004 года приветствовали адъювантное химиолучевое лечение(2), но в современных руководствах предлагаются, кроме этого, еще и варианты наблюдения и адъювантной химиотерапии, причем без четких советов, какой подход наиболее адекватен в той или иной ситуации(3). И поскольку эти рекомендации оказались бесполезны, я обратился в Национальную онкологическую базу данных (NCDB) в надежде найти ответ там.

Расскажите, пожалуйста, об этой базе данных (NCDB) и о том, как её использовать?

Национальная онкологическая база данных, совместно спонсируемая Американским колледжем хирургов и Американским противораковым сообществом (American College of Surgeons и American Cancer Society), представляет собой информационную базу, основанную на госпитальных онкологических данных почти 1500 клиник, аккредитованных Комиссией по раку Соединённых Штатов. Так, NCDB охватывает почти 70% случаев рака в США ежегодно, что делает ее одной из наиболее мощных обобщающих баз данных в мире(4). Текущая проверка её точности осуществляется через внутренний мониторинг, оценку сайта и обзоры качества данных(5). Любой исследователь может подать заявку на получение доступа к базе для проведения клинических изысканий.

Чтобы найти правильный ответ, необходимо задать правильный вопрос. Как Вы сформулировали основной вопрос вашего исследования?

Нам было известно, что рекомендации NCCN изменились в течение десятилетия с 2004 года в сторону предоставления широкого клинического выбора. Мы также знали о существовании предыдущих анализов, опубликованных 5-10 лет назад, в отношении адъювантной терапии (лучевой или химиотерапии), продемонстрировавших улучшение в общей выживаемости(6-10). Поэтому мы отобрали 8 514 больных в возрасте старше 18 лет с диагностированным раком желчного пузыря стадии T1-3 N0-1 и запросили информацию в NCDB о полученном ими лечении между 1 января 2005 года и 31 декабря 2013 года. Из анализа были исключены 2 243 больных, которым не производилась хирургическая резекция либо информация об оперативном лечении отсутствовала, 974 больных с IV стадией, 231 больного, получившего неоадъювантное или неопределённое лечение, а также 20 больных с отсутствующей информацией в отношении статуса лимфоузлов. Количество больных в исследовании уменьшилось до 5 029. Мы проанализировали методы лечения, которые получали эти пациенты – только операция, адъювантная химиотерапия, адъювантная лучевая терапия или адъювантное химиолучевое лечение, с уточнением дат постановки диагноза и полученного лечения, а также характеристик

Продолжение на стр. 3

FDA ОДОБРИЛО АВЕЛУМАБ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ КАРЦИНОМОЙ МЕРКЕЛЯ

23 марта 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) ускоренно одобрило авелумаб (Bavencio) в лечении больных (взрослых и детей ≥12 лет) метастатической карциномой Меркеля. Препарат одобрен как у пациентов с прогрессированием заболевания после проведения химиотерапии, так и у больных, ранее не получавших лечения по поводу данной патологии. Авелумаб представляет собой полностью гуманизированное моноклональное анти-PD-L1 IgG1 антитело, эффективность которого была показана при различных видах злокачественных новообразований. Настоящее решение является первым одобрением FDA, принятым в отношении этого агрессивного заболевания.

Ранее по этому показанию FDA присваивало авелумабу статус орфанного препарата, т.е. фармацевтического лекарственного средства, разработанного для лечения редких заболеваний, а также статус принципиально нового лекарственного средства, или «прорывной терапии». Помимо этого авелумабу был присвоен статус приоритетного рассмотрения на одобрение. Обязательным условием ускоренного одобрения препарата являются предварительные данные, свидетельствующие о том, что он потенциально может продемонстрировать преимущество над существующими режимами терапии по одной или более клинически значимым конечным точкам исследования.

Несмотря на то, что рак кожи является одним из самых распространенных злокачественных новообразований, возможности терапии больных метастатической карциномой Меркеля остаются крайне ограниченными. Особенно это касается пациентов с прогрессированием заболевания после проведения 1 линии химиотерапии. По данным Национального института рака США (National Cancer Institute, NCI), ежегодно карциному Меркеля выявляют у 1600 американцев. Несмотря на то, что у большинства больных диагноз устанавливают на ранней стадии, где основным методом лечения является хирургического вмешательство, через некоторое время у половины пациентов возникает рецидив. На стадии распространенного процесса заболевание выявляют у более 30% больных.

Принятое FDA решение основано на результатах открытого многоцентрового клинического исследования 2 фазы JAVELIN Merkel 200. Его основной целью была оценка частоты и длительности объективного ответа (ЧОО) у больных метастатической карциномой Меркеля с прогрессированием заболевания после проведения химиотерапии. Всем участникам исследования назначался авелумаб в дозе 10 мг/кг в/в каждые 2 недели. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, развития непереносимой токсичности или отказа пациента от участия в исследовании. В соответствии с полученными результатами ЧОО составила 33% (95% ДИ 23,3-43,8%). Полный и частичный ответ были зарегистрированы у 11% и 22% пациентов соответственно. Длительность ответа составила 2,8-23,3+ мес. У 86% участников она сохранялась в течение ≥6 мес. Уровень экспрессии PD-L1 не влиял на частоту ответа.

Профиль безопасности был оценен у 1738 больных. Среди серьезных нежелательных явлений наиболее часто встречались иммуноопосредованные реакции (пневмония, колит, гепатит, надпочечниковая недостаточность, гипо- и гипертиреоидизм, сахарный диабет и нефрит), а также жизнеугрожающие инфузионные реакции. Из нежелательных явлений чаще всего были зарегистрированы утомляемость, скелетно-мышечная боль, диарея, тошнота, инфузионная реакция, сыпь, снижение аппетита и периферический отек.

Авелумаб одобрен в дозе 10 мг/кг в/в в течение 60 минут каждые 2 недели. Перед первыми 4 введениями авелумаба рекомендовано назначение антигистаминных препаратов и ацетаминофена.

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

РОССИЙСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ

RUSSCO-KIDNEY CANCER ASSOCIATION «РАК ПОЧКИ»

19 – 20 МАЯ 2017
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

ПРИЕМ ТЕЗИСОВ УСТНЫХ ДОКЛАДОВ ОТКРЫТ ДО 1 МАЯ 2017

WWW.ROSONCOWEB.RU

Начало на стр. 1

больных (возраст, расовая и этническая принадлежность, уровень образования, доход, страховка, тип учреждения, в котором лечились пациенты, географический регион, статус края резекции, размер первичной опухоли и степень её злокачественности, а также общий статус больного). Затем мы разделили всех больных на 3 категории по годам, в которые им был установлен диагноз - 2005-2007, 2008-2010 и 2011-2013 - чтобы узнать, насколько менялись подходы к лечению резецированного рака желчного пузыря в США на протяжении декады лет. Для анализа результатов лечения мы ограничили нашу базу данных 3 000 больных с T1-3 N0-1, которым диагноз рака желчного пузыря был установлен между 2005 и 2010 годами, чтобы иметь достаточно времени для анализа 3-летней общей выживаемости.

Вам удалось обнаружить изменения в лечении больных с резецированным раком желчного пузыря на протяжении прошедшего десятилетия в США?

Пропорция больных, не получавших адъювантного лечения, составила приблизительно 70% и не менялась с 2005 по 2013 гг. Частота применения адъювантной лучевой терапии снизилась с 4,3% до 1,7% (p<0.01), а адъювантной химиотерапии, наоборот, увеличилась с 8% до 14% (p<0.01); частота использования адъювантного химиолучевого лечения оставалась стабильной на уровне 16% (p=0.98). Адъювантная терапия использовалась чаще у больных с большей стадией заболевания, однако даже в случае T3 или N1 более половины больных не получали адъювантного лечения, согласно нашим результатам.

Вам удалось показать, что адъювантное лечение улучшает общую выживаемость у больных раком желчного пузыря после резекции?

Только проспективное рандомизированное исследование III фазы способно доказать или опровергнуть, что подобное лечение приводит к улучшению клинических результатов. Любой ретроспективный анализ, даже отлично спланированный и исполненный, с правильной корректировкой по всем известным параметрам, способным повлиять и на отбор больных для разных видов лечения, и на результаты, может лишь предполагать наличие связи между определённым видом лечения и его результатами. Мы никоим образом не можем утверждать, что наш анализ доказывает, что адъювантное лечение улучшает общую выживаемость. Однако связь вырисовывается впечатляющая: почти двукратное улучшение в 3-летней выживаемости с адъювантной химиолучевой терапией при всех стадиях, за исключением T1N0.

Итак, какое же адъювантное лечение резецированного рака желчного пузыря лучше - лучевая терапия, химиотерапия или их комбинация?

Мы сравнивали только результаты разных видов адъювантного лечения с наблюдением, но не планировали сравнивать общую выживаемость при различных вариантах терапии. Давайте посмотрим на результаты ранее опубликованных исследований, которые помогут пролить свет на эту проблему. Одной из наиболее влиятельных публикаций, которая, вероятно, повлияла на практику американских хирургов не посылать прооперированных больных раком желчного пузыря на консультацию к лучевому терапевту, стал анализ структуры рецидивов, произведенный на 97 больных после резекции в Memorial Sloan Kettering между 1990 и 2001 гг и опубликованный в 2003 году (11). Анализ показал, что локорегиональный рецидив в качестве первого очага прогрессирования наблюдался только у 15% больных, тогда как большинство пациентов прогрессировали системно. В то же время крупное рандомизированное исследование японских авторов было опубликовано в 2002 году (12), в котором больные после резекции опухолей поджелудочной железы, желчевыводящих путей, желчного пузыря и фатерова соска были рандомизированы в группы наблюдения либо адъювантной химиотерапии с митомицином и 5-фторурацилом. Только у 140 больных раком желчного пузыря адъювантная терапия улучшила 5-летнюю общую выживаемость (26% против 14%, p=0.037), тогда как при других локализациях опухолей преимуществ отмечено не было.

Можно было бы ожидать, что эти исследования приведут к значительному увеличению использования адъювантной химиотерапии на протяжении последующего десятка лет. К сожалению, наш анализ показал минимальное увеличение в реализации адъювантной химиотерапии. Из трёх рандомизированных исследований, оценивающих роль адъювантной химиотерапии при раке желчевыводящих путей (ACTICCA 1, BILCAP и PRODIGE 12), результаты последнего были представлены на конференции ASCO по гастроинтестинальным опухолям в феврале 2017 года(13). Комбинация гемцитабина и оксалиплатина не улучшила среднюю и 4-летнюю безрецидивную выживаемость (HR 0.83, p=0.3) по сравнению с наблюдением после резекции опухоли (включая интра-и экстрапеченочную холангиокарциному и рак желчного пузыря). Современных рандомизированных исследований по адъювантной лучевой терапии с одновременной химиотерапией или без неё у больных раком желчного пузыря не существует. Однако проспективное исследование SWOG S0809(14) включило 105 пациентов (из которых 32% имели рак желчного пузыря и 68% опухоль желчного протока) для получения 4 курсов гемцитабина с капецитабином и после рестадирования – в случае отсутствия отдалённых метастазов – на химиолучевое лечение с применением современных технологий, таких как IMRT, IGRT с верификацией качества облучения. Общаявыживаемость за 2 года составила 65%.

Хотя сравнение столь разных исследований не является наилучшим способом выбора клинического решения, 2-летняя выживаемость в вышеупомянутом рандомизированном японском исследовании составила 20% в случае наблюдения и 40% при проведении адъювантной химиотерапии. Для заметки: частота локальных рецидивов в исследовании SWOG S0809 имела прямое отношение к качеству проведенного облучения. Анализ отклонений от протокола лучевой терапии продемонстрировал, что если больные облучались строго по протоколу, то частота рецидивов составила 11% в отличие от 42% у больных, пролеченных с отклонениями от протокола (p=0.02). Подобный адъювантный подход – химиотерапия с последующим химиолучевым лечением – продемонстрировал хорошую толерантность и позволил 5 из 79 больных избежать ненужного облучения по причине системного прогрессирования в течение 4 курсов химиотерапии.

Вывод таков: мы не знаем, какой из подходов адъювантного лечения лучше. Имеются весьма противоречивые факты из рандомизированных исследований в отношении преимуществ адъювантной химиотерапии. В то же время, у корректно пролеченных больных адъювантной химиотерапией по протоколу SWOG S0809 результаты были обнадеживающими. Наш опубликованный анализ тоже поддерживает наличие ассоциации лучшей выживаемости с адъювантной терапией и особенно с комбинированным химиолучевым лечением для всех больных после резекции опухоли желчного пузыря, за исключением T1N0, когда результаты только хирургического лечения можно считать удовлетворительными.

Так как же вы решили лечить вашу пациентку?

Мы не решаем, как лечить больного – мы предоставляем больному все варианты для выбора, обсуждаем наиболее очевидные факты (или отсутствие таковых) в пользу различных подходов, тщательно оцениваем состояние пациента для уверенности, что пациент сможет перенести системное лечение и лучевую терапию, и только затем предоставляем ему возможность принять решение на основе полной информированности. Мне бы хотелось, чтобы в нашем центре существовал протокол клинического исследования для пациентов с резецированным раком желчного пузыря. В таком случае я бы несомненно рекомендовал своей пациентке участвовать в нем, чтобы быть еще на шаг (или – еще на одного больного) ближе к ответу. После долгого и подробного обсуждения всех возможных для неё вариантов с хирургом, медицинским онкологом и мной, пациентка предпочла пройти лечение, как в опубликованном протоколе SWOG S0809: она получила 4 курса гемцитабина (1 г/м2 внутривенно в дни 1 и8) и капецитабин (750 мг/м2 BID в 1-14 дни), каждые 21 день. КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза не выявили признаков прогрессирования, поэтому она продолжила свое лечение с лучевой терапией (52,5 Гр за 25 фракций методом IMRT) на фоне капецитабина (665 мг/м2 BID ежедневно в течение курса облучения). Лечение она перенесла хорошо, и вот уже в течение 12 месяцев находится под наблюдением без признаков рецидива.

Рак желчного пузыря – это редкая опухоль. Из каких источников наши читатели смогли бы узнать больше о мультимодальном лечении этого заболевания?

Мои коллеги, доктора Сагайдак, Назаренко, Макаров, Сергеева, Базин, и я будем обсуждать преимущества современных подходов в применении хирургического лечения, системной, интервенционной и лучевой терапии для больных с опухолями желчевыводящих путей 14 апреля 2017 года на сессии конференции RUSSCO по опухолям верхних отделов ЖКТ. Я приглашаю читателей присоединиться к участникам сессии или посмотреть её в записи на сайте rosoncoweb.ru спустя несколько недель.

Вопросы задавала Н.В. Деньгина

Ссылки:

1. Mitin T, Enestvedt CK, Jemal A, Sineshaw HM. Limited Use of Adjuvant Therapy in Patients With Resected Gallbladder Cancer Despite a Strong Association With Survival. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2017;109(7):djw324-djw.

2. NCCN 2004 Guidelines for Gallbladder Cancer 2004 [May 9, 2016]. Available from: http://www.aboutcancer.com/gallbladder_nccn.htm.

3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network, 2016.

4. Bilimoria KY, Stewart AK, Winchester DP, Ko CY. The National Cancer Data Base: a powerful initiative to improve cancer care in the United States. Annals of surgical oncology. 2008;15(3):683-90.

5. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Stewart AK, Winchester DP, Ko CY. Comparison of commission on cancer-approved and -nonapproved hospitals in the United States: implications for studies that use the National Cancer Data Base. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(25):4177-81.

6. Donohue JH, Stewart AK, Menck HR. The National Cancer Data Base report on carcinoma of the gallbladder, 1989-1995. Cancer. 1998;83(12):2618-28.

7. Mayo SC, Shore AD, Nathan H, Edil B, Wolfgang CL, Hirose K, et al. National trends in the management and survival of surgically managed gallbladder adenocarcinoma over 15 years: a population-based analysis. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2010;14(10):1578-91.

8. Mojica P, Smith D, Ellenhorn J. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival for gallbladder carcinoma with regional metastatic disease. Journal of surgical oncology. 2007;96(1):8-13.

9. Wang SJ, Fuller CD, Kim JS, Sittig DF, Thomas CR, Jr., Ravdin PM. Prediction model for estimating the survival benefit of adjuvant radiotherapy for gallbladder cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(13):2112-7.

10. Wang SJ, Lemieux A, Kalpathy-Cramer J, Ord CB, Walker GV, Fuller CD, et al. Nomogram for predicting the benefit of adjuvant chemoradiotherapy for resected gallbladder cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(35):4627-32.

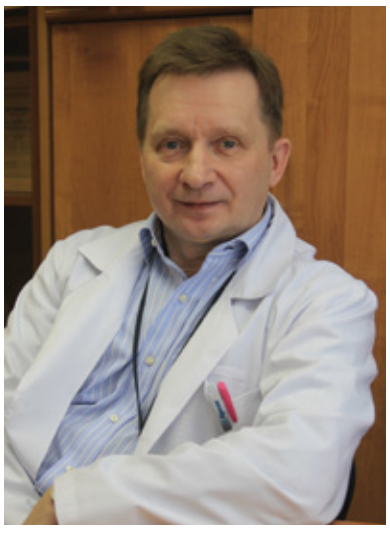
11. Jarnagin WR, Ruo L, Little SA, Klimstra D, D'Angelica M, DeMatteo RP, et al. Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma: implications for adjuvant therapeutic strategies. Cancer. 2003;98(8):1689-700.

12. Takada T, Amano H, Yasuda H, Nimura Y, Matsushiro T, Kato H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. Cancer. 2002;95(8):1685-95.

13. Julien Edeline FB, Jean Marc Phelip, Jérôme Watelet, Pascal Hammel, Jean-Paul Joly, Meher Ben Abdelghani, et al. Gemox versus surveillance following surgery of localized biliary tract cancer: Results of the PRODIGE 12-ACCORD 18 (UNICANCER GI) phase III trial. GI ASCO; San Francisco, CA. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl 4S; abstract 225)2017.

14. Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, Corless CL, Zalupski MM, Lowy AM, et al. SWOG S0809: A Phase II Intergroup Trial of Adjuvant Capecitabine and Gemcitabine Followed by Radiotherapy and Concurrent Capecitabine in Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(24):2617-22.

АДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



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

При раке поджелудочной железы примерно у 15-20% больных в момент постановки диагноза отсутствуют данные о наличии метастатического процесса и им показано выполнение оперативного вмешательства. У подавляющего большинства больных после выполнения оперативного вмешательства будет отмечено прогрессирование основного заболевания за счет развития локального рецидива или отдаленных метастазов, что делает актуальным разработку режимов адъювантной системной терапии [1]. В 2004 году Европейская группа по изучению рака поджелудочной железы провела рандомизированное исследование, которое показало, что адъювантная химиотерапия с включением 5-фторурацила и лейковорина достоверно снижает риск прогрессирования на 30% и увеличивает продолжительность жизни после хирургического лечения. Одновременно было показано, что добавление адъювантной лучевой терапии к 5-фторурацилу не приводит к увеличению продолжительности жизни. В последующем было продемонстрировано, что гемцитабин в качестве адъювантной терапии уменьшает риск прогрессирования и увеличивает продолжительность жизни больных после радикальных операций. Сравнение 5-фторурацила и гемцитабина в качестве адъювантной терапии не выявило победителя, и оба препарата рекомендованы для проведения адъювантной терапии у больных раком поджелудочной железы.

В Японии разработан препарат S-1, который представляет из себя комбинацию тегафура (предшественника 5-фторурацила), гемерацила (ингибирует фермент DPD, разрушающий 5-фторурацил в печени, что поддерживает его высокую концентрацию в крови и опухоли) и отерацила (который инактивирует 5-фторурацил в клетках эпителия желудочно-кишечного тракта, снижая токсичность). Препарат S-1 зарегистрирован в России под торговым названием «Тейсуно» производства компании Taiho Pharmaceutical (Япония). Препарат обладает умеренной токсичностью и высокой эффективностью при опухолях желудочно-кишечного тракта. В странах Азии S-1 является основным препаратом для проведения адъювантной терапии операбельного рака желудка. В исследованиях II фазы у больных с метастатическим раком поджелудочной железы было показано, что при назначении S-1 достигается частота объективного эффекта 21-37% и медиана продолжительности жизни 8-10 месяцев [2, 3, 4]. В исследовании JASPAC-01 было решено сравнить эффективность гемцитабина и S-1 в качестве адъювантной терапии больных раком поджелудочной железы после выполнения радикальной резекции опухоли [5].

В исследование включались больные с морфологически доказанным раком поджелудочной железы I-III стадий после выполнения RO (отсутствие резидуальной опухоли) или R1 (отсутствие микроскопической резидуальной опухоли) резекции, без опухолевых клеток в смывах брюшной полости и признаков отдаленных метастазов. Не разрешалось включение больных с ранее проведенной предоперационной химиотерапией. Больные рандомизировались в группу гемцитабина, который вводили в дозе 1000 мг/м2 1, 8 и 15 дни каждые 4 недели 6 курсов, или в группу S-1 в дозе 60 мг (при площади тела 1,5 м2 и более) внутрь 2 раза в день ежедневно, курс лечения 4 недели с последующим двухнедельным перерывом, всего 4 курса. Основным критерием эффективности была общая продолжительность жизни, вторичными критериями были безрецидивная выживаемость, токсичность и качество жизни. Статистическая гипотеза предполагала, что эффективность S-1 по критерию продолжительности жизни не будет уступать гемцитабину.

В исследование были включены и анализировались 377 больных. При медиане наблюдения 40,6 мес. независимый наблюдательный комитет, проводя промежуточный анализ, прекратил исследование в связи со статистически достоверными данными о преимуществе S-1. В настоящее время медиана наблюдения за включенными пациентами составила около 80 мес. Медиана продолжительности жизни составила в группе гемцитабина 25,5 мес. и в группе S-1 – 46,5 мес. (HR=0,57; p<0,0001), 5-летняя выживаемость – 24,2% и 43,6% соответственно. Полученные данные не только подтверждают статистическую гипотезу о не худшей (non-inferiority) эффективности S-1 перед гемцитабином, но также подтверждают статистическую гипотезу, что S-1 превосходит гемцитабин по эффективности, достоверно уменьшая относительный риск смерти на 47% (p<0,0001).

Медиана безрецидивной выживаемости составила 11,3 мес. в группе гемцитабина и 22,9 мес. в группе S-1, 5-летняя безрецидивная выживаемость 16,7% и 33,0% соответственно (HR=0,60; p<0,0001). За время наблюдения прогрессирование заболевания зарегистрировано у 149 (78%) больных в группе гемцитабина и у 123 (66%) в группе S-1. Основным источником прогрессирования в группе гемцитабина были метастазы в печени и локальный рецидив, в группе S-1 на первом месте был локальный рецидив и метастазы в печени – на втором. Подгрупповой анализ показал преимущество S-1 во всех группах за исключением малочисленных: стадия T2 (11 больных), pIb (4), гистологическое строение отличное от протоковой аденокарциномы (26).

При анализе токсичности в группе гемцитабина наблюдали следующие побочные эффекты 3-4 степени с частотой 5% и более: лейкопения (39%), нейтропения (72%), тромбоцитопения (9%), анемия (17%), повышение AST (5%), анорексия (6%) и слабость (5%). В группе S-1 следующие побочные эффекты 3-4 степени встречались с частотой 5% и более: лейкопения (9%), нейтропения (13%), анемия (14;), тромбоцитопения (5%), слабость (6%) и диарея (5%). Лечение досрочно по причине токсичности было прекращено у 48 (25%) больных в группе гемцитабина и у 40 (21%) в группе S-1.

Таким образом, проведенное исследование достоверно доказало улучшение отдаленных результатов хирургического лечения боль-

Продолжение на стр. 6

Начало на стр. 5

ных раком поджелудочной железы за счет проведения адъювантной терапии препаратом S-1 в течение 24 недель. Высокая эффективность препарата и хорошая переносимость явились основными причинами столь высоких результатов. Таким образом, S-1 является новой стандартной опцией при планировании проведения адъювантной химиотерапии радикально прооперированных больных раком поджелудочной железы.

Исследование JAPAC-01 вновь продемонстрировало, что фторпиримидины в качестве адъювантной терапии значительно увеличивают безрецидивную и общую выживаемость больных раком поджелудочной железы. Этот же вывод подтверждается результатами рандомизированного исследования ESPAC-4, доложенными на прошедшем конгрессе ASCO-2016 [6]. В этом исследовании сравнивали эффективность и токсичность адъювантной терапии гемцитабином (1000 мг/м2 в/в 1, 8, 15 дни каждые 4 нед. 6 курсов) и комбинации гемцитабина и капецитабина (гемцитабин в той же дозе и режиме плюс капецитабин 1660 мг/м2 внутрь в два приема ежедневно 24 недели). Основным критерием эффективности была общая продолжительность жизни. В исследование было включено по 361 больному в каждую группу, которые были хорошо сбалансированы по основным клиническим и прогностическим показателям. При медиане наблюдения более 48 мес. медиана общей продолжительности жизни составила в группе гемцитабина 25,5 мес. и 28,0 мес. в группе комбинации (HR=0,82; p=0,032). Ожидаемая 5-летняя общая выживаемость в группе комбинации составит 29%. Лечение хорошо переносилось, частота побочных эффектов 3-4 степени составила 26% в группе монотерапии и 24% в группе комбинации. Авторы сделали вывод, что комбинация гемцитабина и капецитабина в качестве адъювантной терапии умеренно, но достоверно увеличивает общую продолжительность жизни больных раком поджелудочной железы после выполнения радикальной резекции опухоли.

При сравнении двух исследований обращает на себя внимание одинаковая эффективность гемцитабина: медиана продолжительности жизни в JASPAC-01 – 25,0 мес. и 25,5 мес. в ESPAC-04. S-1 продемонстрировал значительно существенный выигрыш в увеличении продолжительности жизни в сравнении с комбинацией гемцитабина и капецитабина. Но не надо забывать, что S-1 использовали у пациентов азиатского происхождения, для которых показана большая эффективность низких доз фторпиримидинов. Однако оба исследования подчеркивают важную роль производных фторпиримидинов при выборе адъювантной терапии рака поджелудочной железы. В связи с этим большой интерес представляет оценка эффективности комбинации гемцитабина и S-1 у больных европейской популяции, а также комбинации FOLFORINOX в адъювантной терапии.

Литература

1. Liao W-C, Chien K-L, Lin Y-L, et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Oncol. 2013; 14: 1095-1103.

2. Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, Takezako Y, Morizane C. An early phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. Oncology 2005; 68: 171-78.

3. Okusaka T, Funakoshi A, Furuse J, et al. A late phase II study of S-1 for metastatic pancreatic cancer. Cancer Chemother. Pharmacol. 2008; 61: 615-21.

4. Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. J Clin. Oncol. 2013; 31: 1640-48.

5. Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, et al. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine forresected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01) Lancet 2016; 388: 248-57.

6. Neoptolemos JP, Palmer D, Ghaneh P, et al. ESPAC-4: a multicenter, international, open-label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine and capecitabine versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. ASCO annual meeting 2016, LBA 4006.

КОМБИНАЦИЯ ГЕМЦИТАБИНА И КАПЕЦИТАБИНА – НОВЫЙ СТАНДАРТ АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Современная онкология не может похвастаться успехами в лечении рака поджелудочной железы. У каждого второго больного в момент постановки диагноза имеются отдаленные метастазы. Лишь примерно 15-20% больных имеют ранние стадии процесса и могут рассматриваться кандидатами для выполнения хирургического удаления. Однако 5-летняя выживаемость больных после хирургического лечения не превышает 10%, что указывает на системный характер заболевания и делает обоснованным назначение адъювантной химиотерапии. Использование лейковорина и 5-фторурацила в качестве адъювантной терапии приблизило 5-летнюю выживаемость к 20%. Сравнение гемцитабина и лейковорина-5-фторурацила показало их равную эффективность, но лучшую переносимость последнего. Гемцитабин стал стандартным препаратом для адъювантной терапии операбельного рака поджелудочной железы. Одновременно в Японии в рандомизированном исследовании была продемонстрирована большая эффективность перорального фторпиримидина S1 в сравнении с гемцитабином в качестве адъювантной терапии рака поджелудочной железы. Все это сделало актуальным оценку эффективности гемцитабина в комбинации с пероральным фторпиримидином капецитабином у этой популяции больных.

В рандомизированном исследовании ESPAC-4 ставилась цель сравнить эффективность и токсичность гемцитабина и комбинации гемцитабина и капецитабина в качестве адъювантной терапии больных раком поджелудочной железы после радикального оперативного вмешательства. В исследование включались больные в общем удовлетворительном состоянии после выполнения полной резекции протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (резекция R0 или R1) с отсутствием признаков внутрибрюшинной диссеминации или отдаленных метастазов, послеоперационных осложнений и любым уровнем CA-19-9. Больные, которым ранее проводилась предоперационная химиотерапия, с макроскопическими остаточными проявлениями болезни (резекция R2) и стадией IV в исследование не включались. Больные были рандомизированы в группу гемцитабина 1000 мг/м2 1, 8, 15 дни и группу гемцитабина в той же дозе и капецитабина внутрь в дозе 1660 мг/м2 ежедневно 1-21 дни лечения. Курсы лечения повторяли каждые 4 недели, всего проводили 6 курсов. Стратификация проводилась по наличию или отсутствию опухолевых клеток в краях резекции. Основным критерием эффективности была медиана общей продолжительности жизни. Дополнительными критериями эффективности были 2- и 5-летняя выживаемость, безрецидивная выживаемость, токсичность и качество жизни.

За период 2008-2014 гг. в исследование было включено 730 пациентов. Медиана возраста больных составила 65 лет, мужчины составляли большинство (57%), I-II и III стадии были у 10% и 89% больных соответственно, метастазы в региональных лимфоузлах выявлены у 80%, у 60% больных определялись опухолевые клетки в краях резекции, послеоперационные осложнения зарегистрированы у 28% пациентов.

При медиане наблюдения 43,5 мес. медиана общей продолжительности жизни составила 25,5 мес. и 28,0 мес. для гемцитабина и комбинации соответственно. Это соответствует достоверному относительному уменьшению риска смерти на 18% при назначении комбинации по сравнению с гемцитабином (HR=0,82; p=0,032). Наличие опухолевых клеток по линии резекции (R1) статистически значимо ухудшало прогноз, и характер адъювантной терапии не оказывал существенного влияния на отдаленные результаты. В группе больных с R0 резекцией проведение адъювантной химиотерапии комбинацией гемцитабина и капецитабина достоверно увеличило медиану продолжительности жизни почти на год. При многофакторном анализе, кроме характеристики краев резекции, постоперационная концентрация CA 19-9, степень дифференцировки опухоли, статус лимфоузлов и максимальный размер первичной опухоли влияли на общую продолжительность жизни. При подгрупповом анализе во всех анализируемых подгруппах отмечалась достоверно лучшая или равная продолжительность жизни при использовании комбинации в сравнении с гемцитабином.

Таблица 1. *Результаты исследования ESPAC-4.*

	Гемцитабин	Гемцитабин + капецитабин	P
Медиана продолжительности жизни			
Все больные	**25,5 мес.**	**28,0 мес.**	**0,032**
R0 резекция	**27,9 мес.**	**39,5 мес.**	**0,0001**
R1 резекция	**23,0 мес.**	**23,7 мес.**	
Выживаемость			
2-летняя	**52,1%**	**53,8%**	
5-летняя (ожидаемая)	**16,3%**	**28,8%**	

В группе гемцитабина и в группе комбинации адъювантная терапия была прекращена досрочно у 35% и 46% пациентов, из них по причине токсичности – у 14% и 22%, прогрессирования заболевания – у 9% и 5%, и по другим причинам – 12% и 20% соответственно. Частота осложнений 3-4 степени зарегистрирована у 24% больных в группе гемцитабина и у 38% в группе комбинации. Основным проявлением токсичности 3-4 степени в обеих группах была нейтропения, использование комбинации несколько увеличило частоту диареи и существенно – кожную токсичность. Смерть на фоне терапии от разных причин была зафиксирована у 2% больных в каждой группе.

Таким образом, использование в качестве адъювантной терапии комбинации гемцитабина и капецитабина увеличивает продолжительность жизни в сравнении с гемцитабином только у больных раком поджелудочной железы после выполнения радикального оперативного лечения. Это улучшение достигается за счет умеренного увеличения токсичности. Использование комбинации капецитабина и гемцитабина увеличивает 5-летнюю ожидаемую выживаемость до 28,8% в сравнении с 16,3% и 15,9% при назначении гемцитабина или 5-фторурацила соответственно. Наибольший выигрыш от использования комбинации отмечен у больных с отсутствием опухолевых клеток в краях резекции (R0), хотя и у больных с R1 отмечается статистически незначительный выигрыш от ее назначения. У больных резектабельным раком поджелудочной железы комбинация гемцитабина и капецитабина становится новым стандартом проведения адъювантной терапии.

Литература

Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet, published online January 24, 2017.

ВТОРАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ РАСПРОСТРАНЁННОГО РАКА ЖЕЛУДКА: ЧТО МЫ ИМЕЕМ В 2017 ГОДУ?

Предпочтительным выбором лечения пациентов с метастатическим раком желудка является химиотерапия, а в качестве стандартных препаратов для химиотерапии первой линии используются 5-фторурацил, препараты платины и трастузумаб. С целью дальнейшего улучшения результатов лечения важно также разрабатывать химиотерапию второй и третьей линии. В 2000-х годах начались разработки иринотекана и таксанов, цитотоксических средств, а также различных таргетных препаратов для возможного применения на второй линии терапии. Предпочтительным выбором терапии второй линии стали еженедельные введения паклитаксела в комбинации с рамуцирумабом (препаратом, специфично воздействующим на рецептор 2 типа фактора роста эндотелия сосудов). В настоящее время разрабатываются ингибиторы иммунных контрольных точек, а современные подходы к лечению распространенного рака желудка в будущем могут претерпеть весьма значительные изменения. В данном обзоре обобщены те изменения, которые происходят в настоящее время, а также обсуждаются будущие перспективы клинических разработок методов терапии второй линии при распространенном раке желудка.

Введение

Рак желудка – четвёртое по частоте постановки диагноза злокачественное новообразование [1], в 2012 году ставшее третьей по распространённости причиной онкологической смертности во всём мире: за этот год было выявлено 951 600 новых случаев и произошло 723 100 смертельных исходов по всему миру. Распространённость рака желудка, оставаясь весьма значительной во всём мире, наиболее высока в странах Восточной Азии. Возможности лечения рака желудка, включающие хирургические методы, химиотерапию и лучевую терапию, зависят от статуса опухоли. Предпочтительным выбором лечения метастатического рака желудка является химиотерапия. Основные задачи химиотерапии у подобных пациентов заключаются в увеличении продолжительности жизни, достижении паллиативного контроля над имеющейся симптоматикой, а также в улучшении качества жизни. В 1990-х годах в проспективных клинических исследованиях и в мета-анализах продемонстрировано превосходство химиотерапии над оптимальным поддерживающим лечением по выживаемости [2–5]. С целью дальнейшего улучшения клинических результатов в азиатских и европейских странах, а также в США всё активнее стали проводиться клинические разработки методов терапии первой линии распространенного рака желудка (РРЖ). Результатом этих разработок стали режимы терапии, на данный момент рассматриваемые в качестве стандартных: комбинация 5-фторурацила с препаратом платины и комбинация 5-фторурацила с препаратом платины и доцетакселом / эпирубицином [6–12].

По результатам анализа единого пула данных двух исследований III фазы (JCOG 9205 и JCOG 9912) химиотерапии первой линии при распространенном раке желудка (РРЖ), который был проведен Японской группой клинической онкологии, было подтверждено, что прогноз у пациентов, получавших лечение в рамках исследования JCOG 9912, был лучше, чем у участников исследования JCOG 9205. Этот результат можно интерпретировать как сигнал о потенциально лучшей эффективности химиотерапии первой линии на основе 5-фторурацила, с применением различных новых препаратов, а также иринотекана, доцетаксела и паклитаксела, на второй и последующих линиях химиотерапии, что внесло существенный вклад в улучшение выживаемости [13]. В исследовании III фазы (SPIRITS) химиотерапии первой линии, которое проводилось для подтверждения превосходства препарата S-1 и цисплатина (SP) над S-1, медиана общей выживаемости (ОВ) составила 13,0 месяца в группе SP и 11,0 месяца в группе S-1 [отношение рисков (HR) 0,77; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,61–0,98; P = 0,04]. Терапию второй линии после завершения исследования получали 75% пациентов: последующее лечение на основе таксанов (доцетаксела или паклитаксела) получали 51% пациентов в группе SP и 40% пациентов в группе S-1, а последующее лечение на основе иринотекана получали 14% и 15% соответственно. Исходя из исторических результатов этих исследований сделан вывод о том, что выбор стратегии как химиотерапии первой линии, так и химиотерапии второй и последующих линиях весьма важен для увеличения продолжительности жизни пациентов с РРЖ.

Цитотоксические препараты

В настоящее время существует ряд исследований исследований II и III фазы, проведенных с целью изучения эффективности иринотекана, доцетаксела и паклитаксела в качестве химиотерапии второй линии при РРЖ [14–33] (см. таблицу 1).

Иринотекан и таксаны (доцетаксел, паклитаксел, nab-паклитаксел)

В Германии группой AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie – Ассоциацией специалистов по терапевтической онкологии) было проведено исследование III фазы для подтверждения превосходства иринотекана над оптимальным поддерживающим лечением по общей выживаемости с целью доказательства эффективности химиотерапии второй линии при РРЖ [28]. Хотя первоначально планировалось включить в обе терапевтические группы в общей сложности 120 пациентов, набрать более 40 пациентов не удалось, и исследование было досрочно прекращено. Медиана ОВ составила 4,0 месяца в группе иринотекана (в дозе 250 мг/м2 раз в 3 недели), а в группе оптимального поддерживающего лечения – 2,4 месяца (HR 0,48; 95% ДИ: 0,25–0,92;P = 0,012), что позволяет предполагать превосходство терапии в группе иринотекана. Это было первое клиническое исследование, результаты которого позволяют предполагать эффективность химиотерапии второй линии при РРЖ, хотя и в небольшой популяции пациентов.

В Корее было проведено исследование III фазы с целью доказательства превосходства доцетаксела или иринотекана в качестве химиотерапии второй линии при РРЖ над оптимальным поддерживающим лечением по ОВ [29]. Пациенты рандомизировались в группы либо химиотерапии «спасения», либо оптимального поддерживающего лечения в соотношении 2:1 (133 пациента в группу химиотерапии «спасения» и 69 пациентов в группу оптимального поддерживающего лечения). В группе химиотерапии «спасения» получали один из следующих видов лечения по усмотрению Исследователя: доцетаксел в дозе 60 мг/м2 раз в 3 недели либо иринотекан в дозе 150 мг/м2 раз в 2 недели. Медиана ОВ составила 5,3 месяца в группе химиотерапии «спасения» и 3,8 месяца в группе оптимального поддерживающего лечения, что говорит о существенном увеличении продолжительности жизни в группе химиотерапии «спасения» (HR 0,657; 95% ДИ: 0,485–0,891; P = 0,007). Статистически значимых различий по ОВ между подгруппой доцетаксела (5,2 месяца) и подгруппой иринотекана (6,5 месяца) не было (P = 0,116). Частота нежелательных явлений была схожа в группе доцетаксела и иринотекана (нейтропения: 15% и 18% соответственно; анемия: 30% и 32% соответственно). Это было первое крупное исследование III фазы, в котором была подтверждена эффективность химиотерапии второй линии у пациентов с РРЖ.

Ещё одно исследование III фазы, COUGAR-02, проводилось у пациентов с аденокарциномой пищевода и желудка с целью сравнения доцетаксела с контролем активной симптоматики [30]. Это также было первое исследование III фазы химиотерапии второй линии, в котором изучались медицинские компоненты качества жизни у пациентов, ранее получавших 5-фторурацил и препараты платины. В исследование включили 168 пациентов(по 84 в каждую группу) в Великобритании. ОВ составила 5,2 месяца в группе доцетаксела (75 мг/м2 раз в 3 недели; терапия продолжалась на протяжении до 6 циклов), что существенно превышало показатель в 3,6 месяца в группе, где проводился лишь активный контроль симптоматики (HR 0,67; 95% ДИ: 0,49–0,92; P = 0,01). По результатам оценки опросника EORTC Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQC30, основной 30-компонентный опросник качества жизни, разработанный EORTC) между двумя группами не наблюдалось значимых различий по функциональным показателям или общему качеству жизни, при этом оценки по некоторым подшкалам симптоматики говорили о достоверном превосходстве группы доцетаксела, по сравнению с группой контроля активной симптоматики (боль, P = 0,0008; боль в животе, P = 0,01; тошнота и рвота, P = 0,02; запор, P = 0,02).

Паклитаксел является общепринятым стандартом лечения большого числа злокачественных опухолей. При РРЖ паклитаксел разрабатывался в режиме введения раз в 3 недели. Частота объективных ответов (ЧОО) на химиотерапии паклитакселом в качестве второй линии лечения относительно невысока (26–27%), при этом данный препарат также вызывает гематологические проявления токсичности, в частности, отмечается высокая частота (37–88%) нейтропении степени 3 или более высокой степени [17, 18]. В Японии с целью снижения гематологических проявлений токсичности активно разрабатывался режим введения паклитаксела раз в неделю [19–21, 23, 24]. Поскольку его эффективность сравнима с таковой при введениях раз в 3 недели, а частота тяжёлых нежелательных явлений ниже, еженедельный режим введения паклитаксела стал широко применяться в японской клинической практике.

Для подтверждения превосходства иринотекана над еженедельным режимом введения паклитаксела было проведено исследование III фазы WJOG4007, в которое были включены 223 японских пациента [31]. ОВ составила 8,4 месяца в группе иринотекана (в дозе 150 мг/м2 в дни 1 и 15, раз в 4 недели), а в группе еженедельных введений паклитаксела (в дозе 80 мг/м2 в дни 1, 8 и 15, с повтором раз в 4 недели) – 9,5 месяца, т.е. продемонстрировать превосходство иринотекана над еженедельным режимом введения паклитаксела не удалось (HR 1,13; 95% ДИ: 0,86–1,49; P = 0,38). Выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 2,3 месяца в группе иринотекана и 3,6 месяца в группе еженедельных введений паклитаксела (HR 1,14; 95% ДИ: 0,88–1,49; P = 0,33). Ниже перечислена частота нежелательных явлений степени 3 и выше в группе еженедельного введения паклитаксела и в группе иринотекана соответственно: лейкопения (20,4% и 19,1% соответственно), нейтропения (28,7% и 39,1% соответственно), снижение гемоглобина (21,3% и 30,0% соответственно), периферическая чувствительная нейропатия (7,4% и 0% соответственно), фебрильная нейтропения (2,8% и 9,1% соответственно).

По сравнению с результатами двух ранее упомянутых исследований III фазы (исследования AIO и корейского исследования) [28, 29] отмечалась тенденция к более высоким значениям ОВ как в группе еженедельного введения паклитаксела, так и в группе иринотекана. Был сделан вывод о следующих причинах подобных наблюдений: (1) около 96% пациентов были отнесены к функциональному статусу 0 или 1; (2) примерно у половины пациентов была только одна анатомическая локализация метастатического распространения заболевания; и (3) доля пациентов с выраженным перитонеальным метастазированием была ниже, чем в ранее представленных данных (в исследовании AIO - 43%; в корейском исследовании - 45%; в исследовании WJOG4007 – 25,6%). На основании результатов исследования WJOG4007 именно еженедельные введения паклитаксела стали предпочтительным выбором химиотерапии второй линии при РРЖ, вместо иринотекана.

Nab-паклитаксел представляет собой лекарственную форму паклитаксела, основанную на наночастицах размером в 130 нм, связанных с альбумином; эта лекарственная форма не содержит ни Кремофора® EL, ни обезвоженного этанола, используемых в качестве растворителей в стандартных лекарственных формах паклитаксела, и при её применении не требуется премедикация для профилактики реакций гиперчувствительности. В Японии было проведено исследование II фазы nab-паклитаксела, вводимого раз в 3 недели (по 260 мг/м2 каждые 3 недели) в качестве второй линии химиотерапии у пациентов с РРЖ. Получены результаты: ЧОО - 27,8%, медиана ВБП - 2,9 месяца (95% ДИ: 2,4–3,6 месяца), а медиана ОВ – 9,2 месяца (95% ДИ: 6,9–11,4 месяца) [32]. На основании результатов исследования II фазы nab-паклитаксел в феврале 2013 года был зарегистрирован в Японии для лечения РРЖ в режиме введения 1 раз в 3 недели.

Вместе с тем, поскольку во всём мире паклитаксел широко использовался в режиме введения раз в неделю, существовала высокая необходимость разработки подобного режима и для nab-паклитаксела. В связи с этим в Японии было проведено исследование III фазы ABSOLUTE, в которое был включён 741 пациент [33]. ОВ составила 11,1 месяца в группе nab-паклитаксела, вводимого раз в неделю (по 100 мг/м2; в дни 1, 8 и 15, с повтором каждые 4 недели), а в контрольной группе, где раз в неделю вводился

Продолжение на стр. 11

Таблица 1. *Обзор важнейших клинических исследований химиотерапии второй линии при распространенном раке желудка*

Название исследования / авторы	Фаза	Режимы	Количество пациентов	Медиана ОВ	HR, P	Медиана ВБП	HR, P
Graziano et al. [14]	II	Доцетаксел (по 36 мг/м^2) раз в неделю	21	3,5 месяца	NA	NR	NA
Assersohn et al. [15]	II	5-ФУ (по 400 мг/м^2)/лейковорин (125 мг/м^2) + иринотекан (по 180 мг/м^2), а далее - 5-ФУ (по 1200 мг/м^2) раз в 2 недели	38	6,4 месяца	NA	3,7 месяца (выживаемость без неудачи лечения)	NA
Giuliani et al. [16]	II	Иринотекан (по 150 мг/м^2) + митомицин С (по 8 мг/м^2), день 1; иринотекан (по 150 мг/м^2), день 15	38	8 месяцев	NA	NR	NA
Yamada et al. [17]	II	Паклитаксел (по 210 мг/м^2) раз в 3 недели	60	340 дней	NA	NR	NA
Yamaguchi et al.[18]	II	Паклитаксел (по 210 мг/м^2) раз в 3 недели	32	234 дня	NA	NR	NA
Исследование CCOG0302.Kodera et al. [19]	II	Паклитаксел (по 80 мг/м^2) раз в неделю	44	7,8 месяца	NA	2,6 месяца	NA
Matsuda et al. [20]	II	Паклитаксел (по 80 мг/м^2) раз в неделю	33	8 месяца	NA	5,6 месяца (время до прогрессирования)	NA
Im et al. [21]	II	Паклитаксел (по 70 мг/м^2) раз в неделю	52	5,1 месяца	NA	3,5 месяца	NA
Исследование JCOG0109-DI. Hamaguchietal. [22]	II	Иринотекан (по 150 мг/м^2) + митомицин С (по 5 мг/м^2) раз в 2 недели	45	10,1 месяца	NA	4,1 месяца	NA
Shitara et al. [23]	Рандомизированная	Паклитаксел (по 80 мг/м^2, день 1; 100 мг/м^2, день 8; по 120 мг/м^2, день 15) раз в неделю	45	11,8 месяца	HR 0,75, P = 0,12	4,3 месяца	HR 0,55, P = 0,017
	II фаза	Паклитаксел (по 80 мг/м^2) раз в неделю	44	9,6 месяца		2,5 месяца	
JCOG0407	II	Паклитаксел (по 80 мг/м^2) раз в неделю	51	7,7 месяца	HR 0,89, P = 0,298	3,7 месяца	HR 0,58, P = 0,005
Nishina et al. [24]		5-ФУ (по 800 мг/м^2, дни 1-5) или 5-ФУ (по 600 мг/м^2, день1) + лейковорин (по 10 мг/м^2, дни 2-3) + метотрексат (по 100 мг/м^2, день 1)	48	7,7 месяца		2,4 месяца	
TCOG GI-0801/	III	Иринотекан (по 60 мг/м^2) + цисплатин (по 30 мг/м^2) раз в 2 недели	64	10,7 месяца	HR 1,00, P = 0,9823	3,8 месяца	HR 0,68, P = 0,0398
Исследование BIRIP, Higuchi et al. [25]		Иринотекан (по 150 мг/м^2) раз в 2 недели	63	10,1 месяца		2,8 месяца	
Исследование TRICS.	III	Иринотекан (по 60 мг/м^2) + цисплатин (по 30 мг/м^2) раз в 2 недели	84	13,9 месяца	HR 0,834, P = 0,288	4,6 месяца	HR 0,860, P = 0,376
Nishikawa et al. [26]		Иринотекан (по 150 мг/м^2) раз в 2 недели	84	12,7 месяца		4,1 месяца	
JACCRO GC-05,	II/III	S-1 по (80 мг/м^2, дни 1-14) + иринотекан (по 150 мг/м^2 раз в 3 недели)	145	8,8 месяца	HR 0,99, P = 0,92	3,8 месяца	HR 0,85, P = 0,16
Tanabe et al. [27]		Иринотекан (по 150 мг/м^2) раз в 2 недели	148	9,5 месяца		3,4 месяца	
Thuss-Patience et al.[28]	III	Иринотекан (по 250-350 мг/м^2) раз в 3 недели	21	4,0 месяца	HR 0,48, P = 0,012	2,5 месяца	NA
		Оптимальное поддерживающее лечение	19	2,4 месяца		NA	
Kang et al. [29]	III	Химиотерапия «спасения» (доцетаксел по 60 мг/м^2 раз в 3 недели или иринотекан по 150 мг/м^2 раз в 2 недели)	133	5,3 месяца	HR 0,657, P = 0,007	NA	NA
		Оптимальное поддерживающее лечение	69	3,8 месяца			
COUGAR-02, Ford et al. [30]	III	Доцетаксел (по 75 мг/м^2) раз в 3 недели	84	5,2 месяца	HR 0,67, P = 0,01	12,2 недели (время до прогрессирования)	NA
WJOG4007, Hironaka et al. [31]	III	Иринотекан (по 150 мг/м^2) раз в 2 недели	108	8,4 месяца	HR 1,13, P = 0,38	2,3 месяца	HR 1,14, P = 0,33
		Паклитаксел (по 80 мг/м^2) раз в неделю	111	9,5 месяца		3,6 месяца	
Sasaki et al. [32]	II	Nab-паклитаксел (по 260 мг/м^2) раз в 3 недели	56	9,2 месяца	NA	2,9 месяца	NA
ABSOLUTE, Shitara et al. [33]	III	Nab-паклитаксел (по 100 мг/м^2) раз в неделю	240	11,1 месяца	HR 0,97, P = 0,0085	5,3 месяца	HR 0,88 (сравнение nab-паклитаксела раз в неделю и паклитаксела раз в неделю)
		Nab-паклитаксел (по 260 мг/м^2) раз в 3 недели	243	10,3 месяца	(сравнение nab-паклитакселараз в неделю и паклитакселараз в неделю)	3,8 месяца	
		Паклитаксел (по 80 мг/м^2) раз в неделю	243	10,9 месяца	HR 1,06, P = 0,062 (сравнение nab-паклитаксела раз в 3 недели и паклитаксела раз в неделю)	3,8 месяца	HR = 1,03 (сравнение nab-паклитаксела раз в 3 недели и паклитаксела раз в неделю)

5-ФУ 5-fluorouracil, HR= HR (hazard ratio), NA = не применимо (not applicable), NR = не достигнуто (not reached), ОВ = общая выживаемость, ВБП = выживаемость без прогрессирования.

Начало на стр. 9

паклитаксел - 10,9 месяца (HR 0,97; 95% ДИ: 0,76–1,23; P = 0,0085). Тем самым было доказано, что еженедельные введения nab-паклитаксела по крайней мере не уступают еженедельным введениям паклитаксела. В то же время ОВ в группе, получавшей nab-паклитаксел раз в 3 недели, составила 10,3 месяца (HR 1,06; 95% ДИ: 0,87–1,31; P = 0,062), т.е. доказать по крайней мере равную эффективность еженедельным введениям паклитаксела не удалось. Хотя в группе, получавшей nab-паклитаксел еженедельно, были распространены гематологические нежелательные явления, в частности, нейтропения, как и в группе еженедельных введений паклитаксела, частота периферической чувствительной нейропатии в группе еженедельных введений nab-паклитаксела была сравнима с таковой в группе еженедельных введений паклитаксела, а анафилаксии (явлений, вызывавших особые опасения в группе еженедельных введений паклитаксела - 2%) не было ни у одного пациента в группе еженедельных введений nab-паклитаксела. В случае регистрации режима еженедельных введений nab-паклитаксела в Японии он станет одним из вариантов химиотерапии второй линии при РРЖ.

Терапия, воздействующая на специфичные молекулярные мишени (таргетные препараты)

В течение 2000-х годов разрабатывались различные таргетные препараты для лечения РРЖ, воздействующие на разнообразные молекулярные мишени. В настоящее время единственными таргетными препаратами, чья разработка оказалась успешной и которые в настоящее время представлены на рынке по данному показанию, являются трастузумаб (моноклональ-

Продолжение на стр. 12

Таблица 2. *Обзор важнейших клинических исследований таргетной терапии второй линии при распространенном раке желудка*

Название исследования / авторы	Фаза	Молекулярная мишень	Режимы	Количество пациентов	Медиана ОВ	HR, P	Медиана ВБП	HR, P
JFMC45-1102, Nishikawa et al. [35]	II	HER2	Паклитаксел (по 80 мг/м²) раз в неделю + трастузумаб (по 8 мг/кг) раз в 3 недели	47	17,1 месяца	NA	5,1 месяца	NA
TyTAN, Satoh et al. [37]	III	HER2	Паклитаксел (по 80 мг/м²) раз в неделю + лапатиниб (по 1500 мг/сут)	132	11,0 месяца	HR 0,84, P = 0,1044	5,4 месяца	HR 0,85, P = 0,2441
			Паклитаксел по (по 80 мг/м²) раз в неделю	129	8,9 месяца		4,4 месяца	
GATSBY, Kang et al. [38]	II/III	HER2	T-DM1 (по 2,4 мг/кг) раз в неделю	228	7,9 месяца	HR 1,15, P = 0,8589	2,7 месяца	HR 1,13, P = 0,3080
			Паклитаксел (по 80 мг/м²) раз в неделю или доцетаксел (по 75 мг/м²) раз в 3 недели	117	8,6 месяца		2,9 месяца	
REGARD, Fuchs et al. [40]	III	VEGFR2	Рамуцирумаб (по 8 мг/кг) раз в 2 недели	238	5,2 месяца	HR 0,776, P = 0,047	2,1 месяца	HR 0,483, P < 0,0001
			Плацебо	117	3,8 месяца		1,3 месяца	
RAINBOW, Wilke et al. [41]	III	VEGFR2	Паклитаксел (по 80 мг/м²) раз в неделю + рамуцирумаб (по 8 мг/кг) раз в 2 недели	330	9,6 месяца	HR 0,807, P = 0,017	4,4 месяца	HR 0,635, P < 0,0001
			Паклитаксел (по 80 мг/м²) раз в неделю + плацебо	335	7,4 месяца		2,9 месяца	
RAINBOW, японская популяция, Shitara et al. [42]	III	VEGFR2	Паклитаксел (по 80 мг/м²) раз в неделю + рамуцирумаб (по 8 мг/кг) раз в 2 недели	68	11,4 месяца	HR 0,880, P = 0,5113	5,6 месяца	HR 0,503, P = 0,0002
			Паклитаксел (по 80 мг/м²) раз в неделю + плацебо	72	11,5 месяца		2,8 месяца	
GRANITE-1 [a], Ohtsu et al. [46]	III	mTOR	Эверолимус (по 10 мг/сут) + BSC	439	5,4 месяца	HR 0,90, P = 0,124	1,7 месяца	HR 0,66, P < 0,001
			Плацебо + оптимальное поддерживающее лечение	217	4,3 месяца		1,4 месяца	
Bang et al. [50]	II	PARP	Паклитаксел (по 80 мг/м²) раз в неделю + олапариб (по 100 мг/сут)	62	13,10 месяца	HR 0,56, P = 0,005	3,91 месяца	HR 0,80, P = 0,131
				62	8,30 месяца		3,55 месяца	
			Паклитаксел (по 80 мг/м²) раз в неделю + плацебо	$ATM_{низк.}$	$ATM_{низк.}$	HR 0,35, P = 0,002	$ATM_{низк.}$	HR 0,74, P = 0,157
				31	NR		5,29 месяца	
				32	8,20 месяца		3,68 месяца	
GOLD, Bang et al. [51]	III	PARP	Паклитаксел (по 80 мг/м²) раз в неделю + олапариб (по 200 мг/сут)	263	8,8 месяца	HR 0,79 [b], P = 0,0262	3,91 месяца	HR 0,80, P = 0,131
				262	6,9 месяца		3,55 месяца	
			Паклитаксел (по 80 мг/м²) раз в неделю + плацебо	$ATM_{низк.}$	$ATM_{низк.}$	HR 0,73, P = 0,2458	$ATM_{низк.}$	HR 0,74, P = 0,157
				48	12,0 месяца		5,29 месяца	
				46	10,0 месяца		3,68 месяца	
Satoh et al. [54]	II	EGFR	Иринотекан (по 150 мг/м²) раз в 2 недели + нимотузумаб (по 400 мг) раз в неделю	38	250,5 дня	HR 0,994, P = 0,9778	85,0 дня	HR 0,860, P = 0,5668
				39	232,0 дня		73,0 дня	
			Иринотекан (по 150 мг/м²) раз в 2 недели	6	EGFR 2+/	HR 0,369, P = 0,0944	EGFR 2+/	HR 0,341, P = 0,1293
					3+		3+	
					358,5 дня		118,5 дня	
				8	229,5 дня		59,0 дня	

ATMнизк. = низкий уровень гена, мутация которого встречается при атаксии и телеангиоэктазии (ataxia telangiectasia mutated), EGFR = рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor), HER2 = рецептор 2 человеческого эпидермального фактора роста (human epidermal growth factor receptor 2), HR = HR (hazard ratio), mTOR = мишень рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin), NA = не применимо (not applicable), NR = не достигнуто (not reached), ОВ = общая выживаемость, PARP = поли(АДФ-рибоза-)-полимераза (poly(ADP-ribose) polymerase), ВБП = выживаемость без прогрессирования, VEGFR2 = рецептор 2 типа фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor receptor 2).

[a] Целевая популяция данного исследования – пациенты с распространённым раком желудка на второй и третьей линии лечения.

[b] В связи с процедурой множественного тестирования по Hochberg, статистическая значимость в каждой из популяций составила менее 0,025.

Таблица 3. *Обзор важнейших исследований второй линии терапии распространённого рака желудка, продолжающихся в настоящее время*

Режимы	Название исследования / регистрация клинического исследования	Фаза	Молекулярная мишень	Количество пациентов	Регионы
Рамуцирумаб + nab-паклитаксел раз в неделю	Japic CTI-153088	II	VEGFR2	40	Япония
Рамуцирумаб + nab-паклитаксел раз в неделю	NCT02317991	II	VEGFR2	65	США
Нимотузумаб + иринотекан	ENRICH NCT01813253	III	EGFR	400	Азия
BBI-608 + паклитаксел раз в неделю	BRIGHTER NCT02178956	III	STAT3	700	Во всём мире
Пембролизумаб	KEYNOTE-061 NCT02370498	III	PD-1	720	Во всём мире
Ниволумаб + оксалиплатин + S-1 или капецитабин	NCT02746796	II	PD-1	268	Япония, Корея
Ниволумаб	NCT02267343	III	PD-1	480	Япония, Корея, Тайвань

EGFR = рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor), PD-1 = белок программируемой клеточной гибели 1 (programmed cell death 1), STAT3 = фактор 3 передачи сигналов и активации транскрипции (signal transducer and activator of transcription 3), VEGFR2 = рецептор 2 типа фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor receptor 2).

Начало на стр. 11

ное антитело к HER2) и рамуцирумаб (моноклональное антитело к рецептору 2 типа фактора роста эндотелия сосудов) (см. таблицу 2). В настоящее время разрабатывается ещё несколько типов таргетных препаратов, что может привести к появлению новых видов терапии в будущем (см. таблицу 3).

Блокада HER2

Терапия трастузумабом, представляющим собой моноклональное антитело к HER2, является общепринятым вариантом терапии первой линии при РРЖ, после того как её эффективность в качестве первой линии лечения была подтверждена у пациентов с положительным статусом экспрессии HER2 [34]. Не проводилось ни одного исследования III фазы, в котором изучались бы эффективность и безопасность трастузумаба в качестве терапии второй линии. В исследовании II фазы у HER2-положительных пациентов с РРЖ, ранее получавших какую-либо химиотерапию (но не трастузумаб), отмечены эффективность и безопасность комбинации паклитаксела (вводимого еженедельно) с трастузумабом (в дозе 8 мг/кг, раз в 3 недели) [35]. ЧОО составила 37% (95% ДИ: 23–52%), ВБП – 5,1 месяца (95% ДИ: 3,8–6,5 месяца), а ОВ - 17,1 месяца (95% ДИ: 13,5–18,6 месяца). В данном исследовании наблюдались следующие нежелательные явления степени 3 или выше: нейтропения (32,6%), лейкопения (17,4%), анемия (15,2%) и гипоальбуминемия (8,7%).

Лапатиниб представляет собой таргетный препарат, специфично воздействующий на HER2, как и трастузумаб, но в отличие от трастузумаба он также связывается и с рецептором эпидермального фактора роста. В исследовании III фазы подтверждён дополнительный эффект лапатиниба сверх эффектов капецитабина у больных распространенным раком молочной железы, ранее получавших антрациклины, таксаны и трастузумаб [36]. В исследовании III фазы на второй линии терапии HER2-положительных пациентов с РРЖ также изучалось добавление лапатиниба к еженедельным введениям паклитаксела [37]. Двести шестьдесят один пациент был рандомизирован в группу, получавшую лапатиниб в комбинации с еженедельными введениями паклитаксела (n = 132), либо в группу, получавшую только еженедельные версия паклитаксела (n = 129). Медиана ОВ составила 11,0 месяца в группе лапатиниба в комбинации с паклитакселом, вводимым еженедельно (HR 0,84; 95% ДИ: 0,64–1,11; P = 0,1044). Согласно результатам анализа в различных подгруппах, выделенных в зависимости от иммуногистохимического статуса, отмечалась тенденция к добавочному эффекту в ОВ для лапатиниба у пациентов с иммуногистохимическим статусом экспрессии HER2 3+. Результаты данного исследования могут объясняться тем фактом, что процент включённых пациентов с иммуногистохимическим статусом 0 или 1+ был достаточно высок и составил 35%. Необходимо получить дополнительные данные в подтверждающем исследовании, где участвовали бы только пациенты с иммуногистохимическим статусом 3+.

Трастузумаба эмтанзин (T-DM1) - ещё одно новое моноклональное антитело к HER2, представляет собой таргетный препарат, в состав которого входит трастузумаб, связанный с эмтанзином (DM1), который, в свою очередь, является ингибитором микротрубочек. В исследовании II/III фазы проводилось сравнение эффективности и безопасности препарата T-DM1 во второй линии терапии и таксанов у HER2-положительных пациентов с РРЖ или распространённым раком пищеводно-желудочного перехода [38]. Согласно рекомендациям независимого Комитета мониторинга данных после завершения части данного исследования, соответствующего II фазе разработки, рекомендованная доза препарата T-DM1 для изучения в той части данного исследования, которая соответствовала III фазе разработки, была определена как 2,4 мг/кг раз в неделю. Триста сорок пять пациентов были рандомизированы в группу, получавшую либо препарат T-DM1 в дозе 2,4 мг/кг (n = 228), либо в группу таксанов (n = 117); набор пациентов проводился в 28 странах. В группе таксанов 69 пациентов получали доцетаксел раз в 3 недели, а 42 пациента получали паклитаксел раз в неделю. Медиана ОВ составила 7,9 месяца в группе T-DM1 и 8,6 месяца в группе таксанов (HR 1,15; 95% ДИ: 0,87–1,51; P = 0,8589), т.е. не удалось продемонстрировать никакого превосходства клинической эффективности препарата T-DM1 над таксанами, представляющими собой стандартную терапию. На основании результатов данного исследования дальнейшая разработка препарата T-DM1 для лечения рака желудка была прекращена.

Антитела к VEGF

Бевацизумаб, представляющий собой таргетный препарат, специфично связывающийся с VEGF, продемонстрировал эффективность в лечении колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы, рака яичников, рака шейки матки и злокачественной глиомы. Данный препарат также изучается и в лечении рака желудка. В исследовании III фазы (AVAGAST) изучались эффекты добавления бевацизумаба к комбинации капецитабина и цисплатина (XP) либо 5-фторурацила и цисплатина (FP) в качестве первой линии терапии пациентов с РРЖ или распространённым раком пищеводно-желудочного перехода [39]. Медиана ОВ составила 12,1 месяца в группе XP/FP в комбинации с бевацизумабом, а в группе XP/FP в комбинации с плацебо – 10,21 месяца (HR 0,87; 95% ДИ: 0,73–1,03; P = 0,1002), т.е. значимого увеличения ОВ при добавлении бевацизумаба к терапии не произошло. Ниже перечислены проценты пациентов, получавших химиотерапию второй линии в различных регионах: 66% в Азиатско-Тихоокеанском регионе (ОВ – 12,1 месяца), 31% в европейском регионе (ОВ – 8,6 месяца) и 21% в Северной и Южной Америке (ОВ – 6,8 месяца). Эти данные распределения ОВ по различным регионам позволяют предполагать, что именно химиотерапия второй линии может оказаться фактором, определяющим увеличение выживаемости.

Рамуцирумаб – рекомбинантное человеческое моноклональное антитело класса G1, связывающееся с VEGFR2, который, в свою очередь, играет важную роль в ангиогенезе при опухолевом росте и метастазировании. Рамуцирумаб специфично связывается с внеклеточным доменом VEGFR2, ингибируя взаимодействие VEGFR2 с его лигандами (не только VEGF-A, но и VEGF-C, а также VEGF-D), тем самым ингибируя передачу сигналов и ангиогенез в опухоли, что приводит к противоопухолевому эффекту.

Было проведено 2 исследования III фазы (REGARD и RAINBOW) терапии второй линии у пациентов с РРЖ [40, 41]. В исследовании REGARD изучались эффективность и безопасность рамуцирумаба на терапии второй линии у пациентов с РРЖ или распространённым раком пищеводно-желудочного перехода, ранее получавших терапию первой линии [40]. В данное исследование были включены 355 пациентов в 29 странах, при этом Япония не участвовала: 238 в группу рамуцирумаба и 117 – в группу плацебо. Медиана ОВ составила 5,2 месяца в группе рамуцирумаба и 3,8 месяца в группе плацебо (HR 0,776; 95% ДИ: 0,603–0,998; P = 0,047), что говорит о превосходстве рамуцирумаба над плацебо. Частота нежелательных явлений любой степени тяжести составила 94% в группе рамуцирумаба, что было схожим с соответствующим показателем в группе плацебо (88%). В группе рамуцирумаба не наблюдалось нежелательных явлений степени 3 или более высокой степени. Частота артериальной гипертензии, представляющей собой специфичное для антител к VEGF нежелательное явление, составила в группе рамуцирумаба 16%, что было выше, чем в группе плацебо (8%). Применение рамуцирумаба не сопровождалось уменьшением частоты утомляемости, рвоты или иных значимых токсических эффектов. Рамуцирумаб, представляющий собой антитело к VEGFR2 – первый таргетный препарат, продемонстрировавший эффективность на терапии второй линии при РРЖ.

В исследовании RAINBOW наблюдался эффект добавления рамуцирумаба к паклитакселу, представляющему собой стандартный метод химиотерапии второй линии при РРЖ [41]. В данное исследование были включены 665 пациентов в 27 странах. Из этих 665 пациентов 330 были рандомизированы в группу паклитаксела (вводимого еженедельно) в комбинации с рамуцирумабом, а 335 пациентов были рандомизированы в группу терапии только паклитакселом (вводимым еженедельно). Медиана продолжительности наблюдения составила 7,9 месяца. Медиана ОВ составила 9,6 месяца в группе, получавшей паклитаксел (еженедельно) в комбинации с рамуцирумабом, а в группе, где проводилась только терапия паклитакселом (еженедельно) – 7,4 месяца (HR 0,807; 95% ДИ: 0,678–0,962; P = 0,017), т.е. был установлен добавочный эффект рамуцирумаба. Значение ВБП составило 4,4 месяца в группе, получавшей паклитаксел (еженедельно) в комбинации с рамуцирумабом, а в группе, где проводилась только терапия паклитакселом (еженедельно) – 2,9 месяца (HR 0,635; 95% ДИ: 0,536–0,752; P <0,0001), т.е. рамуцирумаб обладал добавочным эффектом и в отношении ВБП, как и в отношении ОВ. Также представлены результаты анализов по подгруппам, в которых сравнивались участники исследования RAINBOW в Японии и в западных странах [42]. У 68 японских пациентов в группе паклитаксела (вводимого еженедельно) в комбинации с рамуцирумабом и у 72 японских пациентов в группе паклитаксела (вводимого еженедельно) медиана ОВ составила 11,4 месяца и 11,5 месяца соответственно (HR 0,880; P = 0,5113), а медиана ВБП – 5,6 месяца и 2,8 месяца соответственно (HR 0,503; P = 0,0002). У 198 пациентов в западных странах, относившихся к группе паклитаксела (вводимого еженедельно) в комбинации с рамуцирумабом, и у 200 пациентов в западных странах, относившихся к группе паклитаксела (вводимого еженедельно), медиана ОВ составила 8,6 месяца и 5,9 месяца соответственно (HR 0,726; P = 0,0050), а медиана ВБП – 4,2 месяца и 2,8 месяца (HR 0,631; P ≤ 0,0001). Эти результаты говорят об увеличении ВБП, но не ОВ в подгруппе пациентов из Японии.

Терапия рамуцирумабом, а также комбинированная терапия паклитакселом (вводимым еженедельно) и рамуцирумабом рекомендованы в качестве стандартных видов второй линии лечения РРЖ клиническими практическими руководствами NCCN (National Comprehensive Cancer Network – Национальной онкологической сети США) [43], клиническими практическими руководствами Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) [44] и японскими руководствами по лечению рака желудка [45]. Кроме того, в Японии и в США проводятся исследования II фазы комбинированной терапии с nab-паклитакселом (вводимым еженедельно) и рамуцирумабом (JapicCTI-153088, NCT02317991); ожидается, что они внесут вклад в разработку дополнительных подходов к лечению.

Ингибитор mTOR

Мишень рапамицина у млекопитающих, являющаяся нисходящим звеном сигнального пути фосфатидилинозитол-3-киназы / Akt, вовлечена в регуляцию процессов клеточной пролиферации и гибели. Эверолимус – пероральный ингибитор mTOR (мишени рапамицина у млекопитающих), эффективность которого подтверждена в лечении различных видов злокачественных новообразований. Эффективность эверолимуса на второй и третьей линиях терапии РРЖ была изучена в исследовании GRANITE-1. Медиана ОВ составила 5,4 месяца в группе эверолимуса и 4,3 месяца в группе плацебо (HR 0,90; 95% ДИ: 0,75–1,08; P = 0,124), т.е. эффективности эверолимуса продемонстрировано не было [46]. После завершения набора в исследование GRANITE-1 было начато исследование GRANITE-2 (NCT01248403) с целью определения дополнительного эффекта эверолимуса сверх терапии паклитакселом (вводимым еженедельно). Вместе с тем, поскольку в исследовании GRANITE-1 установить эффективность эверолимуса не удалось, исследование GRANITE-2 также было прекращено, а дальнейшая разработка эверолимуса по такому показанию как лечение рака желудка была прекращена.

Ингибитор PARP

Известно, что мутация гена BRCA1/BRCA2, вовлечённого в гомологичный рекомбинантный механизм репарации ДНК, приводящая к утрате его функции, встречается при раке молочной железы и раке яичников. Поли(АДФ-рибоза-)-полимераза (PARP) вовлечена в процесс репарации вырезания оснований, представляющий собой вариант модификации ДНК. Клетки с мутациями гена BRCA1/BRCA2 неспособны осуществлять репарацию повреждений ДНК, вызываемых ингибированием PARP, что в конечном итоге вызывает их гибель.

Олапариб - пероральный ингибитор PARP, специфично воздействует на клетки с дефектами репарации ДНК и вызывает их гибель. Это первый ингибитор PARP, зарегистрированный в США и в Европейском Союзе для лечения распространённого рака яичников, положительного по мутациям гена BRCA; кроме того, он эффективен и в лечении BRCA-положительного рака предстательной железы [47, 48].

Доклинические данные позволяют предполагать эффективность олапариба в лечении больных раком желудка с низкими уровнями белка, кодируемого геном ATM (ataxia telangiectasia mutated – ген, мутация которого встречается при атаксии и телеангиоэктазии) [49].

В Корее проводилось исследование с целью оценки эффектов добавления олапариба к терапии паклитакселом (еженедельно) в качестве второй линии лечения пациентов с РРЖ [50]. В этом исследовании 124 пациента получали либо комбинацию паклитаксела (вводимого еженедельно) с олапарибом, либо комбинацию паклитаксела (вводимого еженедельно) с плацебо. Медиана длительности наблюдения в общей популяции составила 8,4 месяца (0,3–26,2 месяца). ВБП, являвшаяся первичной конечной точкой, была 3,91 месяца в группе с олапарибом и 3,55 месяца в группе паклитаксела с плацебо (HR 0,80; 80% ДИ: 0,62–1,03; P = 0,131). ОВ, являвшаяся вторичной конечной точкой, составила 13,1 месяца в группе с олапарибом и 8,3 месяца в группе паклитаксела с плацебо (HR 0,56; 95% ДИ: 0,35–0,87; P = 0,010; 80% ДИ: 0,41–0,75; P = 0,005). В популяции с низкой экспрессией ATM ОВ в группе комбинации паклитаксела (вводимого еженедельно) с олапарибом не была достигнута в связи с отсутствием таких событий, а в группе паклитаксела (вводимого еженедельно) с плацебо она составила 8,2 месяца (HR 0,35; 80% ДИ: 0,22–0,56; P = 0,002). На основании этих результатов в 4 азиатских странах было проведено исследование III фазы (GOLD) [51]. В экспериментальной группе проводилась терапия паклитакселом (вводимым еженедельно) с олапарибом (в таблетках по 100 мг 2 раза в сутки), а в контрольной группе проводилась терапия паклитакселом (водимым еженедельно) с плацебо. Конечными точками в этом исследовании были ОВ у всех пациентов и ОВ у пациентов с отрицательным статусом экспрессии белка ATM. Медиана ОВ в общей популяции пациентов составила 8,8 месяца в группе паклитаксела (вводимого еженедельно) с олапарибом и 6,9 месяца в группе паклитаксела (вводимого еженедельно) с плацебо (HR 0,79; 97,5% ДИ: 0,63–1,00; P = 0,0262). ОВ среди пациентов с отрицательным статусом экспрессии белка ATM составила 12,0 месяцев в группе паклитаксела (вводимого еженедельно) с олапарибом и 10,0 месяцев в группе паклитаксела (вводимого еженедельно) с плацебо (HR 0,73; 97,5% ДИ: 0,40–1,34; P = 0,2458), т.е. статистически значимых различий между этими популяциями пациентов продемонстрировано не было. В связи с этими результатами в настоящее время представляется затруднительным говорить о целесообразности дальнейшей разработки олапариба в лечении РРЖ.

Ингибитор EGFR

С целью разработки антитела к EGFR в лечении РРЖ были проведены два исследования III фазы (REAL-3 и EXPAND). В то время как исследование REAL-3 проводилось с целью выявления эффекта панитумумаба в комбинации с эпирубицином, оксалиплатином и капецитабином, исследование EXPAND проводилось с целью выявления дополнительного эффекта цетуксимаба сверх режима XP. Ни в одном из исследований не удалось подтвердить наличие каких-либо добавочных эффектов антител к EGFR [52, 53].

Нимотузумаб представляет собой гуманизированное человеческое антитело к EGFR, являющееся иммуноглобулином класса G1. В рандомизированном исследовании II фазы проводилось сравнение эффекта комбинаций иринотекана с нимотузумабом и монотерапии иринотеканом на второй линии лечения РРЖ [54]. ВБП составила 73,0 дней в группе иринотекана и 85,0 дней в группе комбинации иринотекана с нимотузумабом (HR 0,860; P = 0,5668), а значения ОВ составили 250,5 дней и 232,0 дней соответственно (HR 0,994; P = 0,9778), что говорит об отсутствии статистически значимых различий между 2 терапевтическими группами. Вместе с тем, в подгруппе пациентов с максимальным уровнем экспрессии EGFR (2+/3+) ВБП составила 59,0 дней в группе иринотекана и 118,5 дней в группе комбинации иринотекана с нимотузумабом (HR 0,341; P = 0,1293), а значения ОВ составили 229,5 дней и 358,5 дней соответственно (HR 0,369; P = 0,0944). На основании анализа в данной подгруппе участников рандомизированного исследования II фазы в настоящее время проводится исследование III фазы (NCT01813253) эффективности второй линии терапии РРЖ со статусом экспрессии EGFR 2+/3+.

Ингибитор STAT3

Во многих злокачественных клетках отмечается постоянная активация STAT3 (Signal transducer and activator of transcription 3 - фактор 3 передачи сигналов и активации транскрипции), представляющего собой фактор транскрипции. Известно, что подавление активации STAT3 замедляет рост линий злокачественных клеток [55, 56]. BBI-608, пероральный противоопухолевый препарат, действующий в отношении STAT3 и специально разработанный для подавления сигнальных путей в стволовых злокачественных клетках, изучается в качестве возможного метода лечения различных видов злокачественных новообразований.

В исследование I фазы комбинация паклитаксела (вводимого еженедельно) и препарата BBI-608 у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями были включены 5 больных раком желудка или пищеводно-желудочного перехода. У 3 из этих 5 пациентов отмечалось уменьшение размеров опухоли (на 45%, 48% и 24% соответственно), а у 2 пациентов наблюдалось стабильное течение заболевания на протяжении, по крайней мере, 5 месяцев [57].

В исследовании I фазы, проведенном у 6 японских больных раком желудка или пищеводно-желудочного перехода частота ответов составила 33,3%, и у 1 из 6 пациентов описано сохранение ответа на протяжении не менее 7,5 месяца [58]. В настоящее время проводится международное исследование III фазы (NCT02178956) с целью сравнения комбинации паклитаксела с препаратом BBI-608 и монотерапии паклитакселом (вводимым еженедельно) на второй линии лечения РРЖ.

Ингибиторы иммунных контрольных точек

Сигнальный путь, связанный с белком 1 программируемой клеточной гибели (programmed cell death 1, PD-1) / его лигандом (programmed death ligand 1, PD-L1), представляющий собой иммунную контрольную точку, вовлечён в регуляцию функциональной активности клеточного иммунитета. В последние годы происходит активная разработка антител к PD-1 и к PD-L1, подавляющих этот сигнальный путь. В частности, установлена высокая эффективность антител к PD-1, по сравнению со стандартными цитотоксическими противоопухолевыми препаратами или ипилимумабом, представляющим собой антитело к белку 4 цитотоксических Т-лимфоцитов и зарегистрированным в США в 2011 году. Подобные препараты уже широко используются в клинической практике. В настоящее время для лечения РРЖ разрабатываются такие антитела к PD-1 как пембролизумаб и ниволумаб (см. таблицу 3).

Пембролизумаб изучался в исследовании Ib фазы (KEYNOTE-012) у пациентов, ранее получавших интенсивное лечение, с PD-L1-положительным РРЖ. Из 162 пациентов, прошедших скрининг, положительный статус по PD-L1 был определён у 65 пациентов (40%). В это исследование были включены 39 из 65 пациентов, а частота объективных ответов составила 22% (ответы были достигнуты у 8 из 36 пациентов). Медиана ВБП составила 1,9 месяца (95% ДИ: 1,8–3,5 месяца), а медиана ОВ – 11,4 месяца (95% ДИ: от 5,7 месяца, верхняя граница не достигнута) [59].

Проводится исследование III фазы (KEYNOTE-061) терапии второй линии у пациентов с положительным статусом экспрессии PD-L1 с целью сравнения паклитаксела (вводимого еженедельно) и пембролизумаба (исследование

Продолжение на стр. 14

Лучшее по материалам международных конференций и симпозиумов 2017:
ЗАПАД
7-9 июля, Сочи

Место проведения:
г. Сочи, ул. Орджоникидзе, 11А, гостиница Mercure
www.rosoncoweb.ru

Начало на стр. 13

NCT02370498). Если в этом исследовании будет продемонстрировано превосходство пембролизумаба над паклитакселом (вводимым еженедельно), предпочтительная химиотерапия второй линии при РРЖ у пациентов с положительным статусом экспрессии PD-L1 может быть заменена на пембролизумаб, с возможным изменением стандартных подходов к лечению. Поскольку клиническое позиционирование пембролизумаба относительно современного стандарта терапии (паклитаксела, вводимого еженедельно, в комбинации с рамуцирумабом), неизвестно, требуется дальнейшее изучение данного препарата.

В исследовании I/II фазы (CheckMate-032) изучались эффективность и безопасность ниволумаба в виде монотерапии и в комбинации с ипилимумабом у пациентов с РРЖ и с распространённым раком пищеводно-желудочного перехода [60]. Ниволумаб получили 59 пациентов, и частота объективных ответов составила 14% (1 полный ответ, 7 частичных ответов), а медиана ОВ – 5,0 месяца (95% ДИ: 3,4–12,4 месяца). Пациенты включались в исследование вне зависимости от статуса PD-L1. При выборе 1% в качестве порогового уровня, начиная с которого статус экспрессии PD-L1 считался положительным, частота объективных ответов составила 27%, а при выборе 5% в качестве порогового уровня – 33%. Ниволумаб изучается в исследовании II фазы (NCT02746796) в качестве иммунотерапии первой линии, а в исследовании III фазы (NCT02267343) – в качестве иммунотерапии третьей линии. Вместе с тем, не проведено ни одного клинического исследования ниволумаба в качестве иммунотерапии второй линии.

Авелумаб, представляющий собой антитело к PD-L1, также разрабатывается для лечения РРЖ. Хотя проводятся исследования JAVELIN Gastric 100 (NCT02625610) иммунотерапии первой линии и JAVELIN Gastric 300 (NCT02625623) иммунотерапии третьей линии, не проводятся клинические исследования авелумаба в качестве иммунотерапии второй линии.

Будущие перспективы

Пациентам, сохраняющим хороший функциональный статус, следует предлагать химиотерапию второй линии, учитывая её превосходство над оптимальной поддерживающей терапии, о чём говорят данные нескольких исследований III фазы [30–32].

Хотя стратегии терапии первой линии при РРЖ зависят от конкретной страны, на основании данных ранее проведенных клинических исследований стандартами терапии второй линии стали комбинация паклитаксела (вводимого еженедельно) с рамуцирумабом (таргетным препаратом).

Сохраняет актуальность дальнейшая разработка цитотоксических противоопухолевых препаратов. В настоящее время в клинических исследованиях изучается химиотерапия первой линии препаратом TAS-118 (SOLAR; NCT02322593), препаратом IMAB362 (FAST; NCT01630083), а также паклитакселом вводимым интраперитонеально (Phoenix-GC; UMIN000005930) и химиотерапия третьей линии препаратом TAS-102 (TAGS; NCT02500043). В зависимости от результатов этих исследований, в нашем распоряжении могут появиться многообещающие методы химиотерапии второй линии. Ингибиторы иммунных контрольных точек также разрабатываются в первую очередь для применения во второй и третьей линиях. В зависимости от результатов исследования KEYNOTE-061 стандартные подходы к терапии второй линии могут претерпеть изменения; кроме того, может активизироваться разработка и других ингибиторов иммунных контрольных точек.

Самым последним перспективным направлением является изучение ингибиторов фактора роста фибробластов и, главным образом, рецептора 2 типа фактора роста фибробластов (FGFR2), который играет важную роль в патогенезе рака желудка.

Литература

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A, et al. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015;65:87–108.

2. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. Cancer (Phila). 1993;72:37–41.

3. Glimelius B, EkstrO¨m K, Hoffman K, Graf W, SjO¨ de´n PO, Haglund U, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. Ann Oncol. 1997;8:163–8.

4. Pyrho¨nen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. Br J Cancer. 1995;71:587–91.

5. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. J Clin Oncol. 2006;24:2903–9.

6. Kim NK, Park YS, Heo DS, Suh C, Kim SY, Park KC, et al. A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer. Cancer. 1993;71:3813–8.

7. Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H, Ducreux MP, Lacave AJ, Van Cutsem E, et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol. 2000;18:2648–57.

8. Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, Boku N, Hyodo I, Saito H, et al. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: the Japan Clinical Oncology Group study (JCOG9205). J Clin Oncol. 2003;21:54–9.

9. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as firstline therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. J Clin Oncol. 2006;24:4991–7.

10. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med. 2008;358:36–46.

11. Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, Shirao K, Doi T, Sawaki A, et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. Lancet Oncol. 2009;10:1063–9.

12. Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. Lancet Oncol. 2008;9:215–21.

13. Takashima A, Boku N, Kato K, Nakamura K, Mizusawa J, Fukuda H, et al. Survival prolongation after treatment failure of first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer: combined analysis of the Japan Clinical Oncology Group trials JCOG9205 and JCOG9912. Gastric Cancer. 2014;17:522–8.

14. Graziano F, Catalano V, Baldelli AM, Giordani P, Testa E, Lai V, et al. A phase II study of weekly docetaxel as salvage chemotherapy for advanced gastric cancer. Ann Oncol. 2000;11:1263–6.

15. Assersohn L, Brown G, Cunningham D, Ward C, Oates J, Waters JS, et al. Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma. Ann Oncol. 2004;15:64–9.

16. Giuliani F, Molica S, Maiello E, Battaglia C, Gebbia V, Di Bisceglie M, et al. Irinotecan (CPT-11) and mitomycin-C (MMC) as second-line therapy in advanced gastric cancer: a phase II study of the Gruppo Oncologico dell' Italia Meridionale (prot. 2106). Am J Clin Oncol. 2005;28:581–5.

17. Yamada Y, Shirao K, Ohtsu A, Boku N, Hyodo I, Saitoh H, et al. Phase II trial of paclitaxel by three-hour infusion for advanced gastric cancer with short premedication for prophylaxis against paclitaxel-associated hypersensitivity reactions. Ann Oncol. 2001;12:1133–7.

18. Yamaguchi K, Tada M, Horikoshi N, Otani T, Takiuchi H, Saitoh S. Phase II study of paclitaxel with 3-h infusion in patients with advanced gastric cancer. Gastric Cancer. 2002;5:90–5.

19. Kodera Y, Ito S, Mochizuki Y, Fujitake S, Koshikawa K, Kanyama Y, et al. A phase II study of weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced gastric cancer (CCOG0302 study). Anticancer Res. 2007;27:2667–71.

20. Matsuda G, Kunisaki C, Makino H, Fukahori M, Kimura J, Sato T, et al. Phase II study of weekly paclitaxel as a second-line treatment for S-1-refractory advanced gastric cancer.

Продолжение на стр. 15

РОЛЬ НОВОГО МОНОКЛОНАЛЬНОГО АНТИТЕЛА MABP1 В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ (результаты клинического исследования 3 фазы)

В соответствии с результатами клинического исследования 3 фазы, представленного Hickish и соавторами, терапия MABp1 способствует стабилизации веса и положительно влияет на общие симптомы, характерные для онкологического процесса, у больных метастатическим колоректальным раком. Реализация противоопухолевого эффекта данного антитела происходит за счет воздействия на интерлейкин-1 альфа. Результаты работы были опубликованы в февральском номере журнала The Lancet Oncology.

В проведенном двойном слепом клиническом исследовании приняли участие 333 пациента из 42 клиник Европы и России. У всех участников исследования был диагностирован метастатический или нерезектабельный колоректальный рак. Помимо этого у них были выявлены такие факторы неблагоприятного прогноза, как общесоматический статус по шкале ECOG 1 или 2, системное воспаление, низкий вес. Все пациенты были рефрактерны к терапии оксалиплатином и иринотеканом. С мая 2014 г. по сентябрь 2015 г. участники были рандомизированы в соотношении 2:1 на 2 группы, одна из которых получала MABp1 (7,5 мг/кг внутривенно), а вторая – плацебо. Терапия продолжалась каждые 2 недели в течение 8 недель.

Основной целью исследования была стабилизация массы тела больных, а также стабилизация или улучшение как минимум 2 из 3 параметров качества их жизни (утомляемость, боль и анорексия). Качество жизни больных оценивалось с помощью опросника EORTC QLQ-C30 на 8-й неделе терапии и сравнивалось с началом лечения. После 8 недель терапии больные могли продолжить получать MABp1.

Как минимум одно введение исследуемого препарата было выполнено 207 больным, плацебо – 102 пациентам. В общей сложности первичная цель исследования была достигнута у 33% пациентов, получавших MABp1, и 19% участников в группе плацебо (ОР=1,76; p=0,0045). Стабилизация или увеличение веса тела были зарегистрированы у 51% и 45% больных соответственно (p=0,18). Стабилизация или уменьшение болевого синдрома были выявлены у 45% и 44% пациентов соответственно (p=0,45), утомляемости – у 45% и 45% соответственно (p=0,48), анорексии – у 55% и 48% больных соответственно (p=0,12).

Через 8 недель терапии стабилизация заболевания была зарегистрирована у 17% и 12% больных соответственно (HR=1,26; p=0,14). Данные по общей выживаемости (ОВ) были доступны у 116 пациентов, получавших MABp1, и 59 участников, находившихся в группе плацебо. После 8 недель терапии 36 (61%) больных из группы плацебо стали получать MABp1. Среди больных, получавших плацебо, медиана ОВ составила 6,1 мес. в группе, впоследствии переведенной на терапию MABp1, тогда как в группе больных, получавших только плацебо, – 2,4 мес. (p=0,0002). Среди пациентов, находившихся на терапии MABp1, медиана ОВ составила 11,5 мес. в группе тех, у кого первичная цель исследования была достигнута, и 4,2 мес. – у кого она не была достигнута (p<0,0001).

Среди нежелательных явлений 3-4 степени чаще всего встречались анемия (4% в группе MABp1 и 5% в группе плацебо), увеличение уровня щелочной фосфатазы (4% и 2% соответственно), утомляемость (3% и 7% соответственно) и увеличение уровня АСТ (3% и 2% соответственно). Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 23% и 32% больных соответственно (p=0,07). Спустя 8 недель терапии у 8% больных в группе MABp1 и 11% пациентов в группе плацебо был зарегистрирован летальный исход, не связанный с проводимым лечением.

Источник: *веб-сайт ASCO; Hickish T, Andre T, Wyrwicz L, et al. MABp1 as a novel antibody treatment for advanced colorectal cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. The Lancet Oncology. Volume 18, No 2, p.192-201, February 2017.*

Начало на стр. 14

Anticancer Res. 2009;29:2863–7.
21. Im CK, Rha SY, Jeung HC, Jeong J, Lee SH, Noh SH, et al. A phase II feasibility study of weekly paclitaxel in heavily pretreated advanced gastric cancer patients with poor performance status. Oncology. 2009;77:349–57.
22. Hamaguchi T, Shirao K, Ohtsu A, Hyodo I, Arai Y, Takiuchi H, et al. A phase II study of biweekly mitomycin C and irinotecan combination therapy in patients with fluoropyrimidine-resistant advanced gastric cancer: a report from the Gastrointestinal Oncology Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0109-DI trial). Gastric Cancer. 2011;14:226–33.
23. Shitara K, Yuki S, Takahari D, Nakamura M, Kondo C, Tsuda T, et al. Randomised phase II study comparing dose-escalated weekly paclitaxel vs standard-dose weekly paclitaxel for patients with previously treated advanced gastric cancer. Br J Cancer. 2014;110:271–7.
24. Nishina T, Boku N, Gotoh M, Shimada Y, Hamamoto Y, Yasui H, et al. Randomized phase II study of second-line chemotherapy with the best available 5-fluorouracil regimen versus weekly administration of paclitaxel in far advanced gastric cancer withm severe peritoneal metastases refractory to 5-fluorouracil-containing regimens (JCOG0407). Gastric Cancer. 2016;19:902–10.
25. Higuchi K, Tanabe S, Shimada K, Hosaka H, Sasaki E, Nakayama N, et al. Biweekly irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone as second-line treatment for advanced gastric cancer: a randomised phase III trial (TCOG GI-0801/BIRIP trial). Eur J Cancer. 2014;50:1437–45.
26. Nishikawa K, Fujitani K, Inagaki H, Akamaru Y, Tokunaga S, Takagi M, et al. Randomised phase III trial of second-line irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone in patients with advanced gastric cancer refractory to S-1 monotherapy: tRICS trial. Eur J Cancer. 2015;51:808–16.
27. Tanabe K, Fujii M, Nishikawa K, Kunisaki C, Tsuji A, Matsuhashi N, et al. Phase II/III study of second-line chemotherapy comparing irinotecan-alone with S-1 plus irinotecan in advanced gastric cancer refractory to first-line treatment with S-1 (JACCRO GC-05). Ann Oncol. 2015;26:1916–22.
28. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer: a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). Eur J Cancer. 2011;47:2306–14.
29. Kang JH, Lee SI, Lim DH, Park KW, Oh SY, Kwon HC, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. J Clin Oncol. 2012;30:1513–8.
30. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014;15(1):78–86.
31. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. J Clin Oncol. 2013;31:4438–44.
32. Sasaki Y, Nishina T, Yasui H, Goto M, Muro K, Tsuji A, et al. Phase II trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel as secondline chemotherapy for unresectable or recurrent gastric cancer. Cancer Sci. 2014;105:812–7.
33. Shitara K, Takashima A, Fujitani K, Koeda K, Hara H, Nakayama N, et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric cancer (ABSOLUTE): an open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017. doi:10.1016/S2468-1253(16)30219-9.
34. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastrooesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2010;376:687–97.
35. Nishikawa K, Takahashi T, Takaishi H, Miki A, Noshiro H, Yoshikawa T, et al. Phase II study of the effectiveness and safety of trastuzumab and paclitaxel for taxane- and trastuzumab-naï¨ve patients with HER2-positive, previously treated, advanced gastric cancer (JFMC45-1102). Int J Cancer. 2016. doi:10.1002/ijc. 30383.
36. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2006;355:2733–43.
37. Satoh T, Xu RH, Chung HC, Sun GP, Doi T, Xu JM, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the secondline treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN-a randomized, phase III study. J Clin Oncol. 2014;32:2039–49.
38. Kang YK, Shah MA, Ohtsu A, Van Cutsem E, Ajani JA, van der Horst F, et al. A randomized, open-label, multicenter, adaptive phase 2/3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus a taxane (TAX) in patients (pts) with previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (LA/MGC/GEJC). J Clin Oncol. 2016;34(4 Suppl 4):5.
39. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as firstline therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. J Clin Oncol. 2011;29:3968–76.
40. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma(REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2014;383:31–9.
41. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastrooesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a doubleblind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15:1224–35.
42. Shitara K, Muro K, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Komatsu Y, et al. Subgroup analyses of the safety and efficacy of ramucirumab in Japanese and Western patients in RAINBOW: a randomized clinical trial in second-line treatment of gastric cancer. Gastric Cancer. 2016;19:927–38.
43. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines for gastric cancer 2016 (ver. 3). https://www.nccn.org/professionals/ physician_gls/pdf/gastric.pdf. Accessed 3 Mar 2017
44. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27(Suppl 5):v38–49.
45. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). Gastric Cancer. 2017;20:1–19 .
46. Ohtsu A, Ajani JA, Bai YX, Bang YJ, Chung HC, Pan HM, et al. Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study. J Clin Oncol. 2013;31:3935–43.
47. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med. 2012;366:1382–92.
48. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2015;373:1697–708.
49. Kubota E, Williamson CT, Ye R, et al. Low ATM protein expression and depletion of p53 correlates with olaparib sensitivity in gastric cancer cell lines. Cell Cycle. 2014;13:2129–37.
50. Bang YJ, Im SA, Lee KW, Cho JY, Song EK, Lee KH, et al. Randomized, double-blind phase II trial with prospective classification by ATM protein level to evaluate the efficacy and tolerability of olaparib plus paclitaxel in patients with recurrent or metastatic gastric cancer. J Clin Oncol. 2015;33:3858–65.
51. Bang YJ, Boku N, Chin K, Lee KW, Park SH, Qin S, et al. Olaparib in combination with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer who have progressed following first-line therapy: phase III GOLD study. Ann Oncol. 2016:27(6):1–36.
52. Waddell T, Chau I, Cunningham D, Gonzalez D, Okines AF, Okines C, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14:481–9.
53. Lordick F, Kang YK, Chung HC, Salman P, Oh SC, Bodoky G, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14:490–9.
54. Satoh T, Lee KH, Rha SY, Sasaki Y, Park SH, Komatsu Y, et al. Randomized phase II trial of nimotuzumab plus irinotecan versus irinotecan alone as second-line therapy for patients with advanced gastric cancer. Gastric Cancer. 2015;18:824–32.
55. Bromberg JF, Wrzeszczynska MH, Devgan G, Zhao Y, Pestell RG, Albanese C, et al. The JAK-STAT pathway: summary of initial studies and recent advances. Stat3 as an oncogene. Cell. 1999;98:295–303.
56. Bromberg JF, Horvath CM, Besser D, Lathem WW, Darnell JE Jr. Stat3 activation is required for cellular transformation by v-src. Mol Cell Biol. 1998;18:2553–8.
57. Hitron M, Stephenson J, Chi KN, Edenfield WJ, Leggett D, Li Y, et al. A phase Ib study of the cancer stem cell inhibitor BBI608 administered with paclitaxel in pts with advanced malignancies. J Clin Oncol. 2014;32(15 Suppl):2530.
58. Shitara K, Kuboki Y, Nakamura Y, Doi A, Harada K, Kawazoe A, et al. A phase I study of BBI608, a cancer stemness inhibitor, administered with paclitaxel (PTX) as combination therapy (Rx) for pretreated unresectable or recurrent gastric cancer. J Clin Oncol. 2015;33(15 Suppl):3023.
59. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, openlabel, phase 1b trial. Lancet Oncol. 2016;17:717–26.
60. Le DT, Bendell JC, Calvo E, Kim JW, Ascierto PA, Sharma P, et al. Safety and activity of nivolumab monotherapy in advanced and metastatic (A/M) gastric or gastroesophageal junction cancer (GC/GEC): results from the CheckMate-032 study. J Clin Oncol. 2016;34(4 Suppl):6.

Лучшее по материалам международных конференций и симпозиумов 2017:
ВОСТОК
15-17 сентября, Иркутск

Место проведения:
г. Иркутск, ул. Чкалова, 15 Отель «Кортъярд Марриотт Иркутск Сити Центр»
www.rosoncoweb.ru

ПРОПРАНОЛОЛ ПРИ АНГИОСАРКОМАХ. КОГДА ОБИДНО, ЧТО НЕ ДОГАДАЛСЯ САМ...

Жуков Николай Владимирович
ФГБУ ФНКЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва

В последние годы в онкологии происходит интересный процесс – попытка исследования и последующего использования с противоопухолевой целью препаратов, зарегистрированных по другим (не онкологическим) показаниям. Большинство из таких препаратов уже давно «вышли в тираж», имеют массу дженериков и, соответственно, их перенацеливание не интересует фармацевтические компании. Более того, эти дешевые препараты могут представлять конкуренцию для новых, дорогостоящих противоопухолевых препаратов. Так, например, уже давно используемый противогрибковый препарат итраконазол оказался ингибитором сигнального пути Hedgehog и показал достаточно высокую активность при базально-клеточном раке кожи [1]. До настоящего времени доказанная активность в отношении базально-клеточного рака кожи, ассоциированная с ингибированием Hedgehog, имелась лишь у препарата висмодегиб, который относительно недавно был зарегистрирован по этому показанию. Потенциальная активность аспирина, других нестероидных противовоспалительных препаратов при опухолях ЖКТ также обсуждается достаточно давно. Однако, несмотря на то, что в данной области был даже начат научный проект по «перенацеливанию» – Repurposing Drugs in Oncology (ReDO) project (www.redo-project.org), активность исследований пока не слишком велика. С одной стороны, это объясняется очевидной нехваткой финансирования (как говорилось выше, большинство исследуемых препаратов давно не относятся к категории дорогостоящих), с другой – отсутствием очевидной связи между механизмом действия исследуемых препаратов и противоопухолевой активностью (в большинстве случаев начало исследований опирается на эмпирически полученные исторические данные). Кроме того, магнитуда выигрыша от «перенацеленных» препаратов часто не столь велика, чтобы быть заметной без проведения больших исследований.

Однако ошеломляющие результаты исследования в области использования пропранолола (неселективный бета-блокатор, зарегистрированный для лечения ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии) при ангиосаркоме лично у меня вызывают не только радость от возможного появления новой терапевтической опции в лечении заболевания, где этих опций до этого явно было очень немного, но и немножко чувство досады (почему эта мысль пришла не тебе и почему она пришла столь поздно).

Ведь теоретические предпосылки для попытки использования бета-блокаторов при ангиосаркоме сейчас (ретроспективно) представляются более чем очевидными. Прежде всего, катехоламины явно задействованы в «жизнедеятельности» нормальных клеток сосудов, являющихся предшественниками ангиосаркомы [2-3]. Более того, препараты этой группы (адреноблокаторы) имеют определенную активность при доброкачественных сосудистых опухолях у детей (ангиомы) [4].

Ранние результаты клинических исследований по использованию пропранолола для лечения распространенной ангиосаркомы оказались столь позитивны, что интернациональная группа исследователей решила проинформировать клиницистов о появлении новой терапевтической опции, основываясь на результатах относительно небольшого исследования.

Исследовательская группа сообщила результаты исследования, показавшие, что пропранолол и основанная на винбластине метрономная терапия привели к 100% ответу у 7 больных с неоперабельной ангиосаркомой, в начале января 2017 года [5]. Однако уже к настоящему времени эта статья имеет 7 цитирований в медицинской литературе и бесчисленное количество ссылок в зарубежной «околонаучной» прессе. Более того, это исследование привело к получению пропрананолом орфанного статуса в Европе. Безусловно, эти данные заслуживают освещения и на сайте нашего Общества.

Началом исследования явилось наблюдение доктора Shripad D. Banavali, MD, главы отдела медицинской и детской онкологии в Tata Memorial Hospital in Mumbai, India, описавшего достижение значимого противоопухолевого эффекта у пациентки с рецидивом метастатической ангиосаркомы на фоне комбинации метрономной химиотерапии и пропранолола [6]. Этой пациентке бетаблокаторы были назначены, т.к. опухоль экспрессировала адренергические рецепторы. На фоне терапии очень быстро была достигнута полная ремиссия, которая длилась 20 месяцев, что послужило поводом для дальнейшего исследования.

Обзор исследований in vitro, приведенных в публикации, свидетельствует, что пропранолол может быть эффективен при комбинации с наиболее часто используемыми препаратами для лечения ангиосаркомы, включая таксаны, антрациклины и гемцитабин. Однако наибольшим синергизмом они обладают в комбинации с антимикротрубочковыми агентами, особенно винка-алкалоидами (винкристин, винбластин, винорельбин). Это и послужило поводом для выбора режима, применявшегося в исследовании: пропранолол 40 мг 2 раза в сутки per os, в комбинации с еженедельным введением винбластина 6 мг/м2 (максимально 10 мг на введение) и метотрексата 35 мг/м2 (максимум 50 мг на введение). После 12 месяцев терапии по запросу пациентов терапия заменялась на поддерживающее лечение в режиме пропранолол 40 мг 2 раза в сутки в комбинации с циклофосфамидом и этопозидом (оба препарата в суточной дозе 50 мг) в течение 20 дней, с 10-дневным перерывом. В целом лечение хорошо переносилось пациентами, однако в течение примерно 6 месяцев первой инъекционной фазы терапии у всех больных отмечалась постоянная слабость II степени, что привело к 50% редукции дозы цитостатиков (винбластин до 5 мг, метотрексат до 25 мг – фиксированная доза). Гематологическая токсичность лечения была умеренной – не было отмечено фебрильной нейтропении и/или потребности в заместительных трансфузиях. Та или иная степень регрессии размеров опухоли отмечена у всех 7 пациентов, включенных в исследование. Согласно критериям RECIST ответ был расценен: полная ремиссия – у 1 пациента, выраженная частичная ремиссия – у 3. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 11 месяцев (от 5 до 24 месяцев), общей выживаемости – 16 месяцев (от 10 до 30 месяцев). У двух пациентов контроль опухоли сохранялся на момент публикации.

В своей статье, опубликованной в ноябре 2015 года в JAMA, авторы предположили, что «в случае подтверждения успеха первоначального исследования бета-блокаторы могут оказаться первым большим достижением в лечении ангиосаркомы на протяжении нескольких десятилетий» [7].

В свете этих данных по новому начинают звучать публикации, посвященные активности бета-блокаторов при других нозологиях. Так, например, в ретроспективном исследовании на материале 404 женщин с ранним раком молочной железы было показано, что неселективные бетаблокаторы могут значимо снижать пролиферативную активность опухоли [8].

В настоящее время во Франции стартовало исследование 1/2 фазы по оценке безопасности и эффективности комбинации пропранолола и циклофосфамида при распространенной ангиосаркоме. Кроме того, один из членов авторского коллектива – Dr Pasquier's – планирует инициировать второе исследование с включением детей с рефрактерными солидными опухолями (предполагается использование комбинации пропранолола и метрономного винорельбина). Группа планирует инициировать исследование эффективности бета-блокаторов при разнообразных солидных опухолях у взрослых и, как заявляет Dr Bryan's, ранние результаты свидетельствуют о наличии активности при раке яичников, молочной железы и множественной миеломе (по данным портала Medscape).

Ссылки

1. Kim DJ, et al. Open-Label, exploratory phase II trial of oral Itraconazole for the treatment of basal cell carcinoma. J Clinic Oncol. 2014. 32(8): 745-51. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.9525.

2. Chen L, Xin X, Eckhart AD, Yang N, Faber JE. Regulation of vascular smooth muscle growth by α1-adrenoreceptor subtypes in vitro and in situ. J Biol Chem. 1995; 270: 30980-30988.

3. Erami C, Zhang H, Ho JG, French DM, Faber JE. α1-adrenoceptor stimulation directly induces growth of vascular wall in vivo. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2002; 283: H1577-H1587.

4. Shayan YR, Prendiville JS, Goldman RD. Use of propranolol in treating hemangiomas. Canadian Family Physician 2011. 57(3): 302-303.

5. Pasquier E, André N, Street J, Chougule A, Rekhi B, Ghosh J, et al. Effective management of advanced angiosarcoma by the synergistic combination of propranolol and vinblastine-based metronomic chemotherapy: a bench to bedside study. EBioMedicine 2016. 6: 87-95.

6. Banavali S, Pasquier E, Andre N. Targeted therapy with propranolol andmetronomic chemotherapy combination: sustained complete response of a relapsing metastatic angiosarcoma. Ecancer medical science 2015. 9: 499.

7. Chow W, Amaya CN, Rains S, Chow M, Dickerson EB, Bryan BA. Growth attenuation of cutaneous angiosarcoma with propranolol-mediated β-blockade. JAMA Dermatol. 2015; 151(11): 1226-1229. doi:10.1001/jamadermatol.2015.2554.

8. Montoya A, Amaya C N, Belmont A, Diab N, Trevino R, Villanueva G, et al. Use of non-selective β-blockers is associated with decreased tumor proliferative indices in early stage breast cancer. Oncotarget 2016.

НОВОСТИ С ЕССО 2017: ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ, ПРОВОДИМАЯ 2 РАЗА В ДЕНЬ, СПОСОБСТВУЕТ СНИЖЕНИЮ РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Сочетанное проведение гиперфракционированной лучевой терапии 2 р/д и химиотерапии снижает риск летального исхода у больных раком головы и шеи. Такие результаты были получены Petit и соавторами и представлены ими на Европейском онкологическом конгрессе (ECCO 2017, абстракт 823).

В проведенном ими исследовании приняли участие больные местно-распространенным раком головы и шеи. Известно, что продолжительность жизни этой группы пациентов ниже, чем у больных на ранних стадиях данного заболевания.

Исследователи предположили, что при разделении однодневной дозы лучевой терапии на 2 раза можно достичь более высокого эффекта без нарастания токсичности.

С целью проверки своей гипотезы они проанализировали 117 клинических исследований, куда вошли в общей сложности 28 804 больных. Подобный метод позволил им провести сравнение между 16 различными режимами лечения и выявить, какой из них в наибольшей степени способствует увеличению продолжительности жизни и снижению риска летального исхода этих пациентов.

Оказалось, что в сравнении со стандартным режимом однократной лучевой терапии и химиотерапии сочетанное проведение лучевой терапии 2 р/д и химиотерапии снижает риск летального исхода на 20%. Более того, подобный подход снижает риск прогрессирования заболевания на 23%. Сравнительные данные о профиле безопасности режимов пока не доступны. В связи с этим авторы работы не спешат делать окончательные выводы и говорят о необходимости проведения дополнительных исследований с целью их подтверждения.

Источник: *Petit C, Pignon JP, Landias C, et al. What is the most effective treatment for head and neck squamous cell carcinoma? An individual patient data network meta-analysis from the MACH-NC and MARCH collaborative groups. ECCO 2017. Abstract 823.*

ФОКУС НА МЕЛАНОМУ

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ И АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Стандартным подходом к лечению первичной меланомы после постановки диагноза с целью снижения риска локальных рецидивов является широкое локальное иссечение, однако этот метод не улучшает выживаемость. При меланомах промежуточной толщины рекомендуется оценка сторожевых лимфатических узлов, но какого-либо явного эффекта в отношении выживаемости для такого подхода также не установлено. Прогностическая значимость оценки статуса сторожевых лимфатических узлов известна уже давно, в связи с чем подобная процедура считается стандартной, в особенности учитывая критерии включения для участия в исследованиях адъювантной терапии. Вопрос о том, улучшается ли выживаемость при выполнении полной лимфодиссекции после положительного результата биопсии сторожевых лимфатических узлов, в настоящее время изучается в исследованиях. Оптимальная статистическая мощность, позволяющая выявить потенциальный благоприятный эффект, имеется у исследования MSLT-2, однако никаких данных к настоящему времени не получено. В немецком исследовании DECOG, данные которого были представлены на ежегодном конгрессе Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) в 2015 году, не было продемонстрировано никакого превосходства, хотя оно было подвергнуто критике за недостаточную статистическую мощность и недостаточную продолжительность наблюдения. По вопросу об адъювантной терапии интерфероном при меланоме консенсус также отсутствует. Данный вопрос изучался во множестве исследований с использованием различных режимов (низкими, промежуточными и высокими дозами, с короткой или длительной продолжительностью лечения). Установлено, что адъювантная терапия интерфероном улучшает безрецидивную выживаемость, однако не выявлено увеличения общей выживаемости. Недавно было показано, что адъювантная терапия ипилимумабом улучшает безрецидивную выживаемость. В настоящее время проводятся исследования с целью анализа применения антител к PD-1 и низкомолекулярных таргетных препаратов (вемурафениба, дабрафениба и траметиниба) в качестве адъювантной терапии. В случае отсутствия явных благоприятных эффектов с регистрацией соответствующих препаратов приоритетом останется участие таких пациентов в клинических исследованиях. Эта ситуация может измениться в ближайшем будущем.

Показатели выживаемости зависят от стадии меланомы, но даже на ранних стадиях отмечается высокая вариабельность 10-летней выживаемости, от 93% на стадии IA до 39% на стадии IIC [1]. С момента внесения последних изменений в систему стадирования AJCC (разработанную Американским совместным онкологическим комитетом - American Joint Committee on Cancer) открыт ряд новых методов системной терапии (например, ингибиторами иммунных контрольных точек, ингибиторами BRAF/MEK) [2-12], которые в конечном итоге могут изменить эти показатели выживаемости. Как бы то ни было, эти цифры отражают тот факт, что у некоторых пациентов с меланомой при наличии лишь первичных опухолевых очагов без метастазирования в лимфатические узлы уже достаточно высока вероятность прогрессирования и они могут быть отнесены к категории высокого риска. Кроме того, эти данные отражают тот факт, что оперативное вмешательство может привести к излечению большинства пациентов с меланомой на ранних стадиях.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА С МЕЛАНОМОЙ ВЫСОКОГО РИСКА: СУЩЕСТВУЕТ ЛИ СТАНДАРТНЫЙ ПОДХОД?

Первичный опухолевый очаг

После постановки диагноза большинством врачей рекомендуется расширенное локальное иссечение, выдерживая при этом необходимые края резекции. Важный вопрос заключается в том, влияет ли увеличение краёв резекции на улучшение общей выживаемости (ОВ). Этот вопрос был рассмотрен в нескольких проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях, где сравнивались следующие значения отступа от краёв резекции: 1 см и 3 см, 2 см и 5 см, а также 2 см и 4 см [13-15].

В исследовании Всемирной Организации Здравоохранения, проведенном Cascinelli с соавт, проводилось сравнение отступа в 1 см и 3 см в двух группах пациентов с толщиной меланомы по Breslow, менее 1 мм и 1,01–2,00 мм, при этом не было выявлено никаких значимых различий по частоте локального рецидивирования или по ОВ, при медиане продолжительности наблюдения в 12 лет и размере выборки в 612 пациентов [13,14].

Шведской группой проведено сравнение краёв резекции в 2 см и 5 см при опухолях толщиной 0,8–2,0 мм по Breslow у 989 пациентов. Значения отношения рисков в 0,96 для ОВ и 1,02 для безрецидивной выживаемости оказались недостоверными при медиане продолжительности наблюдения в 11 лет (с разбросом от 7 до 17 лет) [15]. Схожие результаты были получены и в других исследованиях, проведенных Khayat с соавт., Karakousis с соавт., Thomas с соавт. и Gillgren с соавт. [16-19].

В отличие от этих рандомизированных контролируемых исследований в работе Haydu был проведен анализ 2131 пациента с опухолями стадии pT2 в рамках одного лечебного учреждения [20]. В анализе были выявлены существенно более низкие значения безрецидивной выживаемости при выборе отступа менее 8 мм на основании патоморфологического анализа (что соответствует <1 см на клиническом уровне) в сравнении с краем резекции в 8-16 мм (что соответствует 1-2 см на клиническом уровне; p = 0,044). Однако это не вылилось ни в какие различия по ОВ [20].

Интересно отметить, что при анализе дополнительных данных проспективного рандомизированного исследования, проведенного Thomas [19], и обсуждаемого на ежегодном конгрессе ASCO в 2015 году Hayes [21,22] впервые продемонстрировал различие в выживаемости, специфичной для меланомы (отношение рисков 1,27; p = 0,036) в пользу группы с краем резекции в 3 см по сравнению с группой с краем резекции в 1 см. У всех пациентов в этом исследовании, проводимом в Великобритании, толщина очагов меланомы по Breslow превышала 2 мм, и у 453 пациентов были проведены резекции с краями в 1 см, в то время как у 457 пациентов резекции были проведены с краями в 3 см. Хотя смертельных исходов, связанных с меланомой, было больше в группе с краями резекции в 1 см, количество смертельных исходов, не связанных с меланомой, было выше в группе с краями резекции в 3 см. Таким образом, значимых различий по ОВ между 2 группами не наблюдалось [22].

В то же время, это исследование было подвергнуто критике за отсутствие стадирования пациентов на основании сторожевых лимфатических узлов, в связи с чем потенциальный невыявленный дисбаланс по такому важному показателю мог бы объяснить отличия в результатах выживаемости [23].

Таким образом, вывод авторов об ухудшении выживаемости при выборе меньших краёв резекции, который потенциально мог бы обосновать пересмотр сложившейся практики, на данный момент принять не представляется возможным.

Продолжение на стр. 19

ПРИСЛУШИВАТЬСЯ К ПАЦИЕНТАМ: НАИБОЛЕЕ РАННИМ ИНДИКАТОРОМ РЕЦИДИВА МЕЛАНОМЫ II СТАДИИ ЯВЛЯЮТСЯ ЖАЛОБЫ БОЛЬНЫХ

У пациентов с меланомой II стадии риск рецидива сохраняется. Имеющиеся методические рекомендации не содержат точных инструкций относительно оптимальной схемы последующего наблюдения. Исследователи из Университета Томаса Джефферсона (Филадельфия) предположили, что, изучив данные по рецидивам, смогут усовершенствовать методические рекомендации.

В исследовании были использованы базы данных по меланоме Университета Томаса Джефферсона и Университета Северной Каролины, из которых отобрали 581 пациента с меланомой II стадии, получавших лечение за период с 1996 по 2015 годы и с последующим наблюдением не менее одного года. Данные включали в себя локализацию первого рецидива и способ обнаружения рецидива (симптомы, сообщенные пациентом, осмотр врача или инструментальное обследование). Для многофакторного анализа использовалась регрессия Кокса с обратным исключением.

Рецидив был выявлен у 171 пациента (29,4%), причем процент значительно возрастал в зависимости от стадии. К существенным прогностическим факторам рецидива относились мужской пол (p=0,003), изъязвление (p=0,03) и стадия (p<0,001). В многофакторном анализе мужской пол и стадия оставались значимыми факторами (p<0,01). В отношении общей выживаемости изъязвление, стадия и возраст оказались существенными прогностическими факторами, определяющими продолжительность жизни.

Симптомы, на которые обращал внимание сам пациент, оказались наиболее частым способом выявления рецидива (40%). У трети пациентов рецидив был выявлен при осмотре врача (30%), а в 26% случаев – при инструментальном обследовании. Это соотношение существенно не менялось в зависимости от стадии. Регионарные лимфоузлы оказались наиболее распространенным местом рецидива (30%); за ними следовали легкие (27%) и транзитные метастазы (18%).

Большинство рецидивов меланомы II стадии обнаружены пациентами и их врачами. Таким образом, последующее клиническое наблюдение и просвещение пациента являются ключевыми факторами раннего обнаружения рецидива. Учитывая частоту рецидивов в региональных лимфатических узлах, ультразвуковое обследование может быть включено в алгоритм обследования как важный стратегический шаг для выявления рецидива на ранней стадии.

Источник: *Berger AC, Ollila DW, Christopher A, et al. Patient Symptoms Are the Most Frequent Indicators of Recurrence in Patients with American Joint Committee on Cancer Stage II Melanoma. J Am Coll Surg. 2017 Feb 8.*

Начало на стр. 18

Сторожевые лимфатические узлы

Во многих исследованиях, как проводимых в единственном центре, так и в многоцентровых, выполнялась верификация прогностической информации, полученной на основании оценки сторожевых лимфатических узлов, не только при меланоме промежуточной толщины, но и в случае очагов большой толщины [24-30].

Продолжает обсуждаться вопрос об интерпретации как промежуточных, так и окончательных результатов исследования MSLT-1 (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-1 – многоцентрового исследования 1 для оценки селективной лимфодиссекции [28,31-34]. Вывод авторов исследования MSLT-1 был следующим: «У пациентов с очагами первичной опухоли промежуточной и большой толщины, которая была оценена при биопсии, оценка сторожевых узлов позволяет получить важную прогностическую информацию и выявить пациентов с метастазами в лимфатических узлах, которым может принести пользу немедленное выполнение полной лимфодиссекции. Ведение пациентов, основанное на результатах биопсии, увеличивает безрецидивную выживаемость во всех случаях, а у пациентов с меланомами промежуточной или большой толщины при наличии метастазов в лимфатические узлы увеличивает как безрецидивную выживаемость, так и опухолеспецифическую выживаемость» [28]. Формально этот вывод справедлив, учитывая явное улучшение опухолеспецифической выживаемости на 12,3% через 10 лет: 69,8% [± 4,4%] при положительном статусе сторожевых лимфатических узлов и 57,5% при наблюдении (отношение рисков 0,56; p = 0,006) [28].

Тем не менее, это исследование было подвергнуто критике в силу ряда причин. Во-первых, благоприятный эффект наблюдался только в ретроспективном анализе по подгруппам, без различий в выживаемости между первичными рандомизированными группами исследования (расширенного локального иссечения с наблюдением и расширенного локального иссечения с биопсией сторожевых лимфатических узлов). Опухолеспецифическая 10-летняя выживаемость составила 78,3% (± 2,0%), по сравнению с 81,4% (± 1,5%) соответственно (p = 0,18) [28,34].

В связи с этим вопрос о пользе биопсии сторожевых лимфатических узлов остаётся открытым. Тем не менее, на сегодняшний день большинство хирургов, дерматологов и иных специалистов, занимающихся лечением пациентов с меланомой во всём мире, рассматривают биопсию сторожевых лимфатических узлов в качестве стандартного подхода к оптимальному стадированию. Биопсия сторожевых лимфатических узлов является обязательным компонентом обследования при меланомах промежуточной и большой толщины (≥pT1b = ≥1,00 мм по Breslow, а при толщине <1,00 мм по Breslow – в случаях изъязвления опухоли, либо при выявлении по крайней мере одного митоза в дерме) у пациентов с отсутствием клинически выявляемых метастазов. С учётом разработок потенциально более эффективных методов адъювантной терапии, которые могут быть зарегистрированы для применения на IV стадии, а также после завершения программы их изучения на III стадии, необходимость в оптимальном стадировании лишь увеличится.

Лимфодиссекция

Можно выделить три категории лимфодиссекции: (1) выборочная (элективная или профилактическая) лимфодиссекция, (2) терапевтическая лимфодиссекция и (3) полная лимфодиссекция.

Процедура выборочной лимфодиссекции в настоящее время не применяется. Поиск преимуществ для выживаемости после выполнения выборочной лимфодиссекции проводился в ходе четырех проспективных рандомизированных контролируемых исследований, выполненных в период с 1970-х по 1990-е годы, однако такие преимущества выявлены не были [35-38]. Частота осложнений после выборочной лимфодиссекции была высокой, а в случае меланомы кожи туловища или кожи головы и шеи могло быть неясно, какой из бассейнов лимфооттока должен быть удален. При анализах в подгруппах, проведенных в исследованиях Cascinelli et al и Balch et al, была выявлена тенденция к наличию потенциальной пользы для пациентов с меланомой промежуточной толщины, у которых действительно было поражение лимфатических узлов [37,38]. Это явилось отправной точкой для проведения исследования MSLT-1.

Терапевтическая лимфодиссекция выполняется при клинически определяемых метастазах в лимфатических узлах, выявленных при постановке диагноза или во время последующего наблюдения. Показатели пятилетней выживаемости различаются в зависимости от типа диссекции (на шее, в подмышечной или в паховой области), количества пораженных лимфатических узлов и наличия прорастания опухоли за пределы капсулы лимфатического узла. В базе данных AJCC показатели выживаемости составляют от 59% при IIIB стадии до 40% при IIIC стадии [1]. Результаты в базах данных некоторых учреждений могут быть хуже и составлять от 20% до 40% [39-45].

В ходе проспективного рандомизированного контролируемого исследования MSLT-2 (NCT00297895) проводится оценка лечебного значения полной лимфодиссекции после положительных результатов биопсии сторожевых лимфатических узлов, которая сравнивается с наблюдением за состоянием лимфатических узлов посредством периодического ультразвукового сканирования [46-47]. Набор больных в это исследование завершен, однако перед получением первичной информации по результатам необходимо завершить контрольное наблюдение. Таким образом, согласия по данному вопросу еще нет, что видно по нескольким исследованиям, распределение в которых составляет приблизительно 50% для полной лимфодиссекции и 50% для наблюдения за лимфатическими узлами, проводящихся в США/ Северной Америке, Европе и Австралии [48,49].

На ежегодной конференции ASCO в 2015 году Leiter с соавт. сообщали о результатах проспективного рандомизированного контролируемого исследования, проведенного группой DECOG из Германии, в ходе которого также проводилось сравнение лимфодиссекции с наблюдением за состоянием лимфатических узлов. В популяции, составляющей 483 пациента (242 из которых была выполнена полная лимфодиссекция, а у 241 проводилось наблюдение за состоянием лимфатических узлов), при медиане контрольного наблюдения 34 месяца не было выявлено различий по безрецидивной выживаемости, выживаемости без удаленных метастазов или по выживаемости, специфичной для меланомы. Однако данное исследование было подвергнуто критике за недостаток полноценных данных контрольного наблюдения и за то, что оно, по всей видимости, не обладало такой же мощностью как исследование MSLT-2, в которое было набрано почти 2000 пациентов. Самые последние результаты исследования меланомы Sunbelt, в которых снова не было выявлено разницы в показателях общей выживаемости после полной лимфодиссекции, подтверждают результаты исследования DECOG. Однако, это не являлось основной целью данного исследования и мощность оценки может быть потенциально недостаточна [51]. Наконец, остается вопрос о том, могут ли пациенты с пораженными опухолью сторожевыми лимфатическими узлами получить пользу от полной лимфодиссекции, или некоторые пациенты с минимальным опухолевым поражением сторожевых лимфатических узлов не получат пользу от данного вмешательства, поскольку их прогноз сравним с таковым для пациентов без поражения сторожевых лимфатических узлов [52-54]. Этот вопрос предлагается изучить в ходе проспективного регистрового исследования EORTC 1208 Minitub (NCT01942603).

Транзитные / удаленные метастазы

Самая последняя версия системы оценки стадии заболевания AJCC наличие транзитных метастазов расценивает как стадию IIIC, поскольку показатели 5-летней выживаемости при ней плохие и составляют от 46% до 69% (при наличии поражения регионарных лимфатических узлов и при его отсутствии соответственно) [1]. Read с соавт. сообщали о показателях, составляющих 40% или 59% (при поражении регионарных лимфатических узлов и без такого поражения соответственно) [55], а Pawlik сообщал о 5-летней выживаемости, составляющей 54% [56]. Ни в одном из этих исследований не говорилось о типе транзитных метастазов (в коже или подкожные) или об их количестве (единичные или множественные), а кроме того, не сообщалось и о типе лечения (иссечение, ампутация, лучевая терапия, изолированная химиоперфузия конечности или изолированная инфузия, системная терапия).

Тем не менее, вне зависимости от такой неоднородности, большинство хирургов и других специалистов в области лечения меланомы согласятся, что, при отсутствии удаленных метастазов по результатам оценки распространенности заболевания (компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография или магнитно-резонансная томография) предпочтительным методом лечения является радикальное местно-регионарное вмешательство. При появлении более эффективных вариантов системной терапии может оказаться более правильным начать лечение таких пациентов с системной терапии (в частности, с иммунотерапии) и оставить хирургическое вмешательство в качестве дополнительного лечения остаточного заболевания.

Хирургическое лечение удаленных метастазов является редким, поскольку обычно количество метастазов слишком велико для их полного иссечения с получением потенциальной клинической пользы. Тем не менее, существует несколько сценариев, при которых можно рассмотреть вопрос о хирургическом лечении у пациентов с заболеванием IV стадии. Очевидными причинами для проведения паллиативного хирургического вмешательства является наличие таких симптомов заболевания, как кишечная непроходимость, кровотечение и боль. Однако в избранной узкой когорте пациентов потенциально возможно и радикальное лечение.

Обычными критериями здесь являются один, два, три или больше очагов, заболевание M1a, M1b или M1c, а также наличие интервала без проявлений заболевания до развития этих удаленных метастазов. 4-летняя выживаемость у Howard с соавт. в таких случаях составила 20,8% у пациентов, которым в рамках лечения было выполнено хирургическое вмешательство, и 7,0% у пациентов, которым хирургическое лечение не было показано и которые получили только системную терапию (до начала применения ингибиторов контрольной точки/BRAFi/MEKi) [57]. В избранной подгруппе пациентов, получавших только хирургическое лечение, 4-летняя выживаемость могла составить 47,5% [57]. Аналогичные показатели были получены Sosman (31% за 4 года) [58].

В целом для этой избранной узкой (необъективной) когорты хирургическое лечение остается резервным методом.

Будущие перспективы

С введением в практику эффективной системной терапии (например, ингибиторов иммунных контрольных точек, BRAFi/MEKi), роль хирургического лечения придется пересмотреть. Прежде всего, перестанет быть предметом спора определение стадии заболевания посредством стандартной биопсии сторожевых лимфатических узлов для проведения адъювантной терапии.

Продолжение на стр. 21

ВАЖНЕЙШИЕ ВЫВОДЫ

- **Стадирование на основании сторожевых лимфатических узлов – оптимальный подход к определению стадии заболевания, являющийся обязательным условием для участия в исследованиях адъювантной терапии.**
- **Оперативное вмешательство без дополнительных методов может привести к излечению при первичных очагах меланомы, в случае локорегионарного распространения заболевания, и даже в отдельных случаях на IV стадии.**
- **Результаты применения интерферона в качестве адъювантной терапии неоднозначны, однако во многих странах это единственный зарегистрированный вид адъювантной терапии.**
- **В настоящее время проводятся исследования ингибиторов иммунных контрольных точек (антител к CLTA-4 и к PD-1) и таргетных препаратов в качестве адъювантной терапии; ожидаются их результаты.**
- **При применении антител к CTLA-4 продемонстрировано превосходство по выживаемости без прогрессирования.**

Начало на стр. 19

Главным предметом спора в течение ближайших 10-20 лет будет вопрос о том, необходима ли полная лимфодиссекция после положительных результатов биопсии сторожевых узлов, однако вероятно, что, как и в ситуации с раком молочной железы, при котором лимфодиссекция была оставлена для случаев, когда пациент не отвечает на системную терапию или в качестве паллиативной процедуры после прогрессирования заболевания, он будет пересмотрен.

В то же самое время будет пересмотрен и вопрос о хирургическом лечении у пациентов с заболеванием IV стадии: хирургическая резекция будет показана пациентам с остаточными солитарными очагами заболевания (с почти полным ответом на системную терапию) или со смешанным ответом (прогрессирование солитарных очагов при ответе всех остальных).

Наконец, местнораспространенная (нерезектабельная) меланома будет являться показанием для проведения неоадъювантной индукционной терапии, которая позволит провести полную резекцию.

Выводы, касающиеся хирургического лечения

Широкое локальное иссечение рекомендовано для снижения частоты местных рецидивов, однако данный метод не влияет на выживаемость. В целом, в мире нет полного согласия по вопросу о проведении процедуры биопсии сторожевых лимфатических узлов и/или по доказанной клинической пользе от выполнения лимфодиссекции. Определение стадии заболевания по поражению сторожевых лимфатических узлов и последующее выполнение лимфодиссекции в случае наличия такого поражения дает оптимальную информацию по стадии заболевания и является необходимым для включения пациентов в исследования адъювантной терапии. При наличии транзитных метастазов следует провести радикальное местно-регионарное лечение. Узкая категория пациентов с заболеванием IV стадии может получить пользу от хирургического лечения. Роль хирургического лечения при меланоме будет меняться в связи с появлением эффективной системной терапии, увеличением потребности в оптимальном определении стадии заболевания, увеличением частоты паллиативных вмешательств после почти полного ответа или смешанного ответа, а также в связи с применением неоадъювантной терапии после индукционной при местно-распространенном заболевании.

АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ, КОТОРЫМ ПРОВОДИТСЯ РЕЗЕКЦИЯ ПО ПОВОДУ МЕЛАНОМЫ ВЫСОКОГО РИСКА И IV СТАДИИ

За последние 5 лет существенно улучшились результаты лечения метастатической меланомы, о чём говорит увеличение медианы ожидаемой выживаемости, с 9 месяцев до примерно 25-30 месяцев, а частота стойких ответов без дальнейшего лечения возросла с 10% до 50%, за достаточно короткий промежуток времени [59,60].

В этой связи следует обратить внимание на регистрацию ряда новых препаратов для применения как в виде монотерапии, так и в составе комбинаций. На основании продолжающегося изучения новых препаратов и быстрого углубления понимания молекулярных основ резистентности как к таргетной терапии, так и к иммунотерапевтическим препаратам, наряду с пониманием возможных путей решения этой проблемы, имеются большие ожидания дальнейшего улучшения результатов лечения.

Достижения в разработках методов адъювантной терапии меланомы на сегодняшний день были гораздо менее впечатляющими, чем успехи, достигнутые в лечении метастатической меланомы. Несмотря на регистрацию двух новых препаратов (ипилимумаба и пегилированного интерферона [PEG-IFN]), за последние 5 лет ни в одном из исследований адъювантной терапии не наблюдалось увеличения общей выживаемости (ОВ). Вместе с тем, пока ещё слишком рано делать какие-либо выводы о возможностях применения таргетных препаратов или ингибиторов иммунных контрольных точек в качестве адъювантной терапии, поскольку либо продолжается набор в соответствующие исследования, либо ещё не представлены полные отчёты по ним. До получения новых данных одним из возможных видов терапии в США и во многих европейских странах остаётся интерферон, несмотря на отсутствие консенсуса по точному определению показаний, доз и/или длительности лечения. В октябре 2015 года FDA принято решение о регистрации ипилимумаба, на основании улучшения безрецидивной выживаемости и ипилимумаб вошел в практику онкологов в качестве препарата адъювантной терапии.

Ниже обсуждается современная роль адъювантной терапии меланомы, при этом особое внимание уделяется потенциальным разработкам, ожидаемым в течение следующих 5 лет.

Факторы, затрудняющие интерпретацию исследований адъювантной терапии

При изучении отдельных исследований, а также в ходе сравнения различных исследований адъювантной терапии друг с другом выявляется ряд сложностей. Система стадирования AJCC отражает понимание подходов к стадированию, существовавшее на момент этой публикации; вместе с тем, следует учитывать быстрое развитие технологий, а также различия в подходах к использованию этой классификации как между исследованиями, так и в пределах одних и тех же исследований. Убедительно подтверждено, что результаты биопсии сторожевых лимфатических узлов являются мощным прогностическим фактором при первичной меланоме [1,28]. Вместе с тем, появление молекулярных диагностических методик означает возможность выявления опухолевых клеток в лимфатических узлах даже при их гораздо меньшем количестве, в то время как клиническая значимость и оптимальные подходы к лечению при выявлении микрометастазов в лимфатических узлах ещё не установлены [40].

Кроме того, возвращаясь на более общий уровень, не во всех ранее проведенных исследованиях в обязательном порядке требовалось проведение биопсии сторожевых лимфатических узлов, что определяет существенную вариабельность прогноза у пациентов с II стадией заболевания, в силу чего именно эта популяция пациентов становится наиболее гетерогенной. Использование биопсии сторожевых лимфатических узлов и более чувствительные методы визуализации отдалённых метастазов привели к пересмотру стадий, что вылилось в увеличение медианы выживаемости пациентов с II, III и IV стадиями заболевания, тем самым затрудняя сравнение исследований, где использовались различные методы стадирования.

Изъязвление опухоли является независимым прогностическим фактором, определяющим выживаемость на всех стадиях. Несмотря на наличие общепринятого определения изъязвления опухоли, сохраняется ряд факторов, потенциально вызывающих различия в интерпретации морфологических характеристик, определяющих изъязвление опухоли. В клинических исследованиях, проводимых в недавнее время, требуется централизованная оценка патоморфологических образцов для минимизации неопределённости и с целью стандартизации стадирования; это имеет большое значение именно для оценки изъязвления, а также подтверждения распространения заболевания в сторожевые лимфатические узлы на основании их биопсии. В то же время этого не требовалось в ранее проводившихся исследованиях, на основании которых и были разработаны многие практические руководства.

Всё более сложным становится определение адекватых клинических критериев для исследования адъювантной терапии при меланоме. До недавнего времени отсутствовали опасения о возможном ограничении интерпретации потенциальных благоприятных эффектов адъювантной терапии с проведением последующей терапии на распространённых стадиях заболевания; вместе с тем на сегодняшний день эта ситуация изменилась. Сохраняет актуальность обсуждение вопроса об обоснованности использования безрецидивной выживаемости в качестве главного критерия и о том, насколько эта конечная точка сама по себе позволяет получить информацию, полезную для клинической практики [61]. Безусловно, для пациентов представляет ценность продолжительность промежутка времени без проявлений заболевания, даже если это достигается за счёт токсичности, связанной с терапией [62]. Важно обратить внимание на такой феномен как желание ряда пациентов максимально увеличить продолжительность интервала без проявлений заболевания в попытке «дождаться» появления новых (потенциально – более эффективных) препаратов и/или клинических исследований, в которых изучалось бы лечение метастатического заболевания.

Другие вопросы, которые также требуется учитывать, включают потенциальную токсичность адъювантной терапии, связанные с этим финансовые затраты, а также вопрос о том, когда именно эти препараты наиболее эффективны, в том числе с экономической точки зрения – в качестве адъювантной терапии или при метастатическом заболевании. Хотя некоторые из этих ограничений преодолеть достаточно легко, для решения других вопросов потребуется проведение клинических исследований с оценкой качества жизни и экономической эффективности в качестве отдельных конечных точек.

Интерферон в качестве адъювантной терапии

Роль интерферона в качестве адъювантной терапии меланомы остаётся неясной, в связи с чем в Европе и в США отсутствует общий консенсус. В ряде рандомизированных исследований изучалось применение интерферона-α (IFN-α) в качестве адъювантной терапии при меланоме высокого риска после хирургической резекции. Результаты этих исследований, однако, оказались гетерогенными: некоторые позволяли говорить о благоприятном эффекте IFN-α в отношении выживаемости, в то время как другие говорили об отсутствии различий.

IFN-α в высоких дозах зарегистрирован с 1996 года, на основании результатов исследования ECOG 1684, в котором участвовали 287 пациентов с меланомой IIB/III стадии, и где было продемонстрировано увеличение как безрецидивной выживаемости, так и ОВ при применении высоких доз IFN-α. После учёта дополнительных данных с медианой продолжительности наблюдения в 12,6 года подтверждено сохранение благоприятного эффекта в отношении безрецидивной выживаемости (отношение рисков 0,72; p = 0,02), но показатель отношения рисков для общей выживаемости ухудшился с 0,67 до 0,82 и утратил статистическую значимость (p = 0,18), хотя это могло быть обусловлено и другими причинами смертельных исходов [64].

В исследовании ECOG 1690 проводилось сравнение высоких и низких доз IFN-α путём наблюдения за 624 пациентами с IIB/III стадией заболевания, при этом было выявлено лишь пограничное улучшение безрецидивной выживаемости в обоих режимах, без какого-либо увеличения ОВ на любом из них [65]. Поскольку в данное исследование включались пациенты с первичными опухолями T4 (на II стадии), а стадирование регионарных лимфатических узлов не требовалось, у многих пациентов были рецидивы именно со стороны регионарных лимфатических узлов. В качестве возможной причины, которая внесла свой вклад в подобное отсутствие различий, был отмечен переход пациентов из группы наблюдения на терапию интерфероном в высоких дозах (который на тот момент уже был зарегистрирован FDA) после выявления рецидива со стороны лимфатических узлов.

В исследовании E1694, проводимом несколькими группами, сравнивались высокие дозы IFN-α-2b с вакциной GM2-KLH у пациентов, которым была проведена резекция меланомы IIB и III стадии – в такой же популяции, что и в исследованиях ECOG 1684, а также 1690 [66]. Данное исследование было преждевременно прекращено после выявления по результатам промежуточного анализа достоверно худших значений безрецидивной выживаемости и ОВ у пациентов, получавших вакцину GM2-KLH, по сравнению с высокими дозами IFN-α (отношение рисков 1,47 и 1,52 соответственно). Несмотря на первоначальные опасения о возможно худших исходах у пациентов, получавших вакцину GM2-KLH вместо наблюдения, в последующем исследовании, где проводилось сравнение между этой вакциной и наблюдением у пациентов с меланомой II стадии не было выявлено значимых различий по ОВ, что, возможно, позволило устранить подобные опасения.

Совсем недавно были опубликованы результаты исследования Sunbelt Melanoma Trial. В данном исследовании проводилось сравнение адъювантной терапии интерфероном в высоких дозах после положительного статуса одного из сторожевых лимфатических узлов, наблюдения, и назначения высоких доз интерферона при положительном статусе более чем одного лимфатического узла. Кроме того, пациенты с отрицательным статусом сторожевых лимфатических узлов на основании иммуногистохимического исследования при положительном статусе на основании полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией случайным образом распределялись в 3 группы: наблюдение, полная лимфодиссекция или полная лимфодиссекция с применением высоких доз интерферона. Концепция данного исследования, разработанная в 1997 году, заключалась в решении вопроса о том, не будет ли польза наиболее выраженной у пациентов с минимальными проявлениями заболевания (с отрицательным статусом в сторожевых лимфатических узлах при положительных результатах ПЦР с обратной транскриптазой). Никакого увеличения ОВ в этом исследовании выявлено не было [51]. В подгруппе пациентов с изъязвлением было отмечено увеличение выживаемости без проявлений заболевания, но не ОВ. Доля пациентов с изъязвлением опухоли в этом исследовании была минимальной, что может объяснять отсутствие увеличения ОВ в данной группе.

В Европе IFN-α в низких дозах был зарегистрирован на основании французского исследования с участием 499 пациентов со II стадией заболевания, где было установлено увеличение безрецидивной выжи-

Продолжение на стр. 22

Начало на стр. 21

ваемости (p = 0,035), с тенденцией к улучшению ОВ (p = 0,059) [67]. Позже, в 2011 году, FDA было принято решение о регистрации PEG-IFN для применения на III стадии меланомы, по результатам исследования EORTC 18991 с участием 1256 пациентов [68]. Первые результаты данного исследования были представлены в 2007 году, при медиане продолжительности наблюдения в 3,8 года. Отмечалось существенное увеличение безрецидивной выживаемости в пользу PEG-IFN-α-2b (отношение рисков 0,82; p = 0,011), однако отсутствовал значимый эффект как в отношении выживаемости без отдалённых метастазов, так и в отношении ОВ. По результатам анализа подгрупп установлено, что благоприятный эффект наблюдался только у пациентов с микроскопическими метастазами в лимфатических узлах, при этом также улучшалась и выживаемость без отдалённых метастазов. В пересмотренных результатах после медианы продолжительности наблюдения в 7,6 года эффект в отношении безрецидивной выживаемости был менее выраженным: значение отношения рисков ухудшилось с 0,82 до 0,87 [69]. Кроме того, наиболее выраженный благоприятный эффект наблюдался у пациентов с микроскопическими метастазами в лимфатических узлах (N1) и изъязвлением первичной опухоли (отношение рисков для безрецидивной выживаемости 0,72; отношение рисков для ОВ - 0,59), в то время как благоприятного эффекта при опухолях без изъязвления не наблюдалось.

В других исследованиях оценивалась доза и длительность терапии, при этом во многих отсутствовала контрольная группа без лечения. Сокращение режима до месяца терапии в высоких дозах (однократно или с несколькими повторами) не привело к успеху [70-73]. Опубликованы 5 мета-анализов [74-78]. В двух мета-анализах, проведенных Mocellin, были включены исследования, где не было контрольной группы с активной терапией [74,75]. В недавний мета-анализ были включены 17 исследований, опубликованных с 1995 по 2011 год [76]. Адъювантная терапия интерфероном сопровождалась достоверным увеличением выживаемости без проявлений заболевания (отношение рисков 0,83; 95% ДИ: 0,78–87; p = 0,00001) и общей выживаемости (отношение рисков 0,91; 95% ДИ: 0,85–97; p = 0,003). Это означало увеличение общей выживаемости с 46,1% до 49,1% за 5 лет и с 37,1% до 39,9% за 10 лет. Отсутствовали явные признаки различий в благоприятных эффектах в зависимости от дозы или длительности лечения, либо по подгруппам пациентов. Вместе с тем, улучшение выживаемости без событий и ОВ на терапии интерфероном зависело от наличия изъязвления опухоли. При меланоме с изъязвлением терапия интерфероном увеличивала выживаемость без признаков заболевания с 26,9% до 32,9% за 5 лет и с 20,4% до 27,3% за 10 лет (см. таблицу 1).

При этом вывод о зависимости ответов на интерферон и наличием изъязвления не является общепринятым. В исследованиях, проведенных ECOG (доклад Kirkwood) или Скандинавской группы подобного взаимодействия не наблюдалось [79]. Данный вопрос изучается в проспективном исследовании EORTC 18081 (NCT01502696).

С целью дополнительного изучения вопроса о том, позволяет ли выживаемость без прогрессирования прогнозировать ОВ на терапии интерфероном, Suciu и коллегами изучено 12 исследований с участием 6708 пациентов, по которым имелись индивидуальные данные, с целью подготовки обучающего материала. Проведена валидация на основании опубликованных данных по 5774 пациентам из ещё 13 исследований, включая исследования, в которых имелась контрольная группа с активной терапией. Полученные результаты говорят о близости корреляций как на уровне индивидуальных пациентов, так и на уровне исследований в целом, позволяя предполагать возможность достаточно успешного использования безрецидивной выживаемости в качестве суррогатного фактора прогноза ОВ в исследованиях адъювантной терапии интерфероном [80].

Подходы к адъювантной терапии без интерферона

За последние 2 десятилетия были изучены другие подходы к адъювантной терапии, и результаты большинства из них оказались смешанными. Подобные подходы включали биохимиотерапию, применение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора с пептидными вакцинами или без них, а также бевацизумаба. Наиболее многообещающие результаты были получены при применении ипилимумаба, ингибитора иммунных контрольных точек; кроме того, имеются весьма оптимистичные ожидания потенциальной пользы, которую принесут ингибиторы сигнального пути PD-1. Эти подходы описаны ниже.

Биохимиотерапия. Биохимиотерапия на основе цисплатина и интерлейкина-2 (IL-2) позволила добиться многообещающих результатов в ряде исследований II фазы с IV стадией меланомы. На основании этих результатов Юго-Западная онкологическая группа (Southwest Oncology Group, SWOG) приняла решение о проведении совместного исследования III фазы (S0008), где проводилось сравнение биохимиотерапии с интерфероном в высоких дозах [81]. В рамках данного исследования 432 пациента с меланомой высокого риска были рандомизированы для проведения либо трёх циклов терапии цисплатином, винбластином, дакарбазином, интерлейкином-2 и интерфероном-α на протяжении 9 недель, либо терапии высокими дозами интерферона-α на протяжении 1 года. При медиане продолжительности наблюдения в 7,2 года безрецидивная выживаемость в группе биохимиотерапии оказалась достоверно выше (медиана – 4,0 и 1,9 года, а 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 48% и 39% соответственно; отношение рисков 0,75; 95% ДИ: 0,58–0,97) [81]. Вместе с тем, значимые различия по ОВ отсутствовали (5-летняя ОВ в обеих терапевтических группах составила 56%; отношение рисков 0,98; 95% ДИ: 0,74–1,31) [81]. Биохимиотерапия отличалась существенно большей токсичностью, с побочными эффектами степени 3 и 4, заключавшимися в первую очередь в виде гематологической и желудочно-кишечной токсичности, наблюдавшимися у 76% участников. На высоких дозах интерферона-α наиболее распространёнными проявлениями токсичности были неврологические, психиатрические, а также гепатотоксичность. Токсичность биохимиотерапии была ограничена 9-недельным периодом лечения, в то время как проявления токсичности интерферона-α распределялись по всему году, в течение которого проводилось лечение. Хотя биохимиотерапия вначале вызывала существенное улучшение безрецидивной выживаемости, по сравнению с группой активного контроля, отсутствие увеличения ОВ, учитывая также тот факт, что для данного режима не было продемонстрировано увеличения ОВ на IV стадии заболевания по сравнению с проведением только лишь химиотерапии, ограничивает роль данного метода адъювантной терапии.

Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

В исследовании с единственной группой пациентов было установлено, что применение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) увеличивает выживаемость после резекции на IV стадии заболевания [82], поэтому данная терапия была изучена в условиях рандомизированного контролируемого исследования (E4697) [83].

В этом многоцентровом исследовании 815 пациентов с меланомой III стадии высокого риска или IV стадии после полной резекции рандомизировались в группы GM-CSF или плацебо. При положительном статусе HLA-A2 пациенты рандомизировались, помимо этого, в группы пептидной вакцинации или плацебо, в комбинации с GM-CSF или плацебо; при отрицательном статусе по HLA-A2 пациенты получали только GM-CSF или плацебо. Применение пептидной вакцины не сопровождалось благоприятными эффектами [83]. При сравнении GM-CSF с плацебо отсутствовали значимые различия как по ОВ (5-летняя ОВ 52% и 49% соответственно; отношение рисков 0,94; 95% ДИ: 0,77–1,15), так и по безрецидивной выживаемости (медиана БРВ 11,4 и 8,8 месяца, 5-летняя БРВ составила 31% и 27%; отношение рисков 0,88; 95% ДИ: 0,74–1,04; p = 0,131). В поисковых анализах отмечена тенденция к улучшению ОВ у получавших GM-CSF пациентов, которым была проведена резекция висцеральных метастазов, однако это наблюдение требовалось валидировать в независимых условиях, особенно учитывая тот факт, что это не было предусмотрено протоколом исследования в качестве фактора стратификации [83]. На основании этих противоречивых результатов применение GM-CSF в качестве адъювантной терапии в целом не рекомендуется.

Продолжение на стр. 23

Таблица 1. *Результаты терапии интерфероном в зависимости от его доз*

Доза	Общий риск (95% ДИ)	
	Безрецидивная выживаемость	ОВ
Высокая (1196 пациентов)	0,83 (0,72–0,96)	0,93 (0,80–1,08)
PEG-IFN (1256 пациентов)	0,83 (0,76–1,00)	0,96 (0,82–1,11)
Промежуточная (2243 пациента)	0,84 (0,74–0,95)	0,91 (0,79–1,04)
Низкая (2732 пациентов)	0,85 (0,77–0,94)	0,86 (0,77–0,96)
Очень низкая (484 пациента)	0,99 (0,80–1,23)	0,96 (0,76–1,21)
Всего (95% ДИ)	0,99 (0,80–1,23)	0,96 (0,76–1,21)

Сокращения: ОВ = общая выживаемость; PEG-IFN = пегилированный интерферон.

РИСК ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В СЕМЬЯХ С МЕЛАНОМОЙ: НОВЫЕ ДАННЫЕ В ОТНОШЕНИИ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

Семейная история меланомы кожи (меланомы) – хорошо известный фактор риска заболевания меланомой. Однако о возможной связи меланомы с другими злокачественными образованиями в семье известно гораздо меньше. Риск злокачественных образований может предоставить полезную информацию об общих генетических и экологических факторах риска, а также стать существенным фактором в рамках клинического генетического консультирования.

С помощью Базы данных по заболеванию раком в семьях Швеции, включающей 79 060 меланом, Christoph Frank с соавторами рассчитали относительный риск (ОР) заболевания любой формой рака в семьях пациентов с диагнозом «меланома», включая множественную меланому, и, в обратном порядке, относительный риск заболевания меланомой в семьях с несколькими случаями различных злокачественных образований.

Примерно 9% случаев меланомы оказались наследственными; среди них 92% возникали в семьях с 2 случаями заболевания и 8% – с тремя случаями или больше. Виды рака, ассоциированные с меланомой, по меньшей мере, по результатам двух независимых анализов, включали в себя рак молочной железы, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак кожи и опухоли нервной системы. Также была отмечена связь с опухолями без выявленного первичного очага, острым миелолейкозом/миелофиброзом и макроглобулинемией Вальденстрема/миеломой. Значимые биологически вероятные результаты также были получены в отношении редкой меланомы слизистой полости носа и мезотелиомы.

Несмотря на то, что разнородность выборки могла повлиять на результаты, многие из вышеописанных связей оказались значимыми и позволяют предположить наличие связи развития меланомы с семейной историей других злокачественных образований.

Источник: *Frank C, Sundquist J, Hemminki A, Hemminki K. Risk of other Cancers in Families with Melanoma: Novel Familial Links. Scientific Reports 7, Article number: 42601 (2017).*

Начало на стр. 22

Бевацизумаб. Описана некоторая активность бевацизумаба у пациентов с распространённой меланомой, в связи с чем он был изучен и в качестве адъювантной терапии. В многоцентровом исследовании III фазы, проведенном в Великобритании, 1343 пациента со стадиями IIB, IIC или III после резекции были рандомизированы для проведения терапии бевацизумабом на протяжении 1 года (в дозе 7,5 мг/кг раз в 3 недели) или в группу наблюдения [84]. При медиане продолжительности наблюдения в 25 месяцев не было выявлено значимых различий в ОВ, которая являлась первичной конечной точкой данного исследования (отношение рисков 0,97; 95% ДИ: 0,78–1,22; p = 0,76) [84]. Вместе с тем, в этом исследовании было выявлено значимое увеличение выживаемости без проявлений заболевания (проявления заболевания за 1 год отсутствовали у 77% и 70% пациентов, соответственно, а за 2 года – у 59% и 57% пациентов соответственно; отношение рисков 0,83; 95% ДИ: 0,70–0,98), а также была выявлена незначительная тенденция к лучшей выживаемости без отдалённых метастазов (отношение рисков 0,88; 95% ДИ: 0,73–1,06; p = 0,18) [84]. Для интерпретации результатов данного исследования и определения потенциальной роли бевацизумаба требуется дополнительное наблюдение с оценкой 5-летней ОВ. Пока этих данных не получено, применять бевацизумаб для адъювантной терапии распространённой меланомы не рекомендуется.

Ипилимумаб. Ипилимумаб зарегистрирован для применения у пациентов с IV стадией в 2011 году, учитывая увеличение медианы ОВ [2]. Установлено, что зарегистрированный режим для применения на IV стадии заболевания (3 мг/кг раз в 3 недели, 4 раза) оказывает стойкий эффект в отношении ОВ, увеличивая её вплоть до 10 лет [85]. На основании многообещающих результатов первоначальных исследований применения ипилимумаба на IV стадии заболевания было принято решение о его изучении в качестве адъювантной терапии. В 2 рандомизированных исследованиях III фазы проводилось сравнение с плацебо (EORTC 18071) или высокими дозами интерферона (ECOG 1609); набор в эти исследования завершён.

В исследовании EORTC 18071 пациенты, которым проводилась резекция меланомы III стадии, рандомизировались в группы ипилимумаба по 10 мг/кг или плацебо, раз в 3 недели 4 раза, а далее – раз в 3 месяца на протяжении до 3 лет [86]. Результаты говорили об увеличении медианы безрецидивной выживаемости до 26,1 месяца в группе ипилимумаба, по сравнению с 17,1 месяца в группе плацебо (отношение рисков 0,75; p = 0,0013) [86]. По результатам анализов в подгруппах установлено, что наиболее выраженный благоприятный эффект был зарегистрирован у пациентов с микроскопическими метастазами в лимфатических узлах или с изъязвлением первичных очагов. Важно отметить высокую частоту иммуноопосредованных нежелательных явлений степени 3-5 у пациентов, получавших ипилимумаб (43% по сравнению с 2% в группе плацебо) [86].

На основании результатов этого исследования FDA приняло решение о регистрации ипилимумаба для применения у пациентов III стадии меланомы после резекции.

Зарегистрированная для адъювантной терапии доза в 10 мг/кг в 3 раза выше дозы, зарегистрированной для лечения метастатической меланомы, что означает потенциальную возможность более выраженных проявлений токсичности. Эти вопросы рассматриваются в совместном исследовании E1609, проводимом несколькими онкологическими группами в США. В данном исследовании пациенты с меланомой III-IV стадии после резекции были рандомизированы в группы ипилимумаба по 10 мг/кг или 3 мг/кг, либо интерферона в высоких дозах [87]. В сентябре 2014 года был завершён набор в это исследование (включено более 1500 пациентов), и ожидаются результаты анализа равноправных первичных конечных точек, которыми являются БРВ и ОВ. В конечном итоге для определения истинной эффективности адъювантной терапии ипилимумабом, по сравнению с высокими дозами интерферона или тактикой наблюдения, потребуются долгосрочные данные выживаемости каждого из этих исследований адъювантной терапии.

Вакцина MAGE-A3. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы DERMA (ADjuvant ImmunothERapy with MAGE3 in MelanomA – адъювантная иммунотерапия вакциной MAGE3 при меланоме) изучалась рекомбинантная вакцина MAGE-A3 с антиген-специфичным противоопухолевым иммунотерапевтическим средством AS15 у пациентов с меланомой IIIB/C стадии после резекции при положительном статусе по MAGE-A3. Экспрессия MAGE-A3 встречается приблизительно в 60% образцов меланомы. Данное исследование было основано на ранее проведенном исследовании II фазы EORTC, где на IV стадии заболевания (M1A) было выявлено увеличение выживаемости у пациентов, получающих вакцину MAGE-A3 с AS15 вместо ASO2B в качестве адъювантной терапии (отношение рисков 0,55; 95% ДИ: 0,28–1,06) [88]. Более того, был определён генетический предиктор, позволяющий выявить группу пациентов, где были достигнуты ещё лучшие показатели ОВ при применении MAGE-A3 с антиген-специфичным противоопухолевым иммунотерапевтическим средством AS15 (отношение рисков 0,27; 95% ДИ: 0,08–0,89) [88]. В данное исследование были скринированы 3914 пациентов, из них 1344 пациентов были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы 13 внутримышечных инъекций вакцины или плацебо. К сожалению, первичные конечные точки, которыми являлись выживаемость без проявлений заболевания в общей исследуемой популяции или у пациентов с потенциально предиктивной генной сигнатурой, не были достигнуты [88].

Исследования адъювантной терапии, продолжающиеся в настоящее время

Блокаторы сигнального пути PD-1. В настоящее время отмечается высокий интерес к изучению ещё более многообещающих ингибиторов иммунных контрольных точек – препаратов, блокирующих сигнальный путь PD-1. Доказано, что ингибиторы PD-1 менее токсичны, чем ипилимумаб, при этом превосходя его по активности у пациентов с установленным диагнозом нерезектабельной метастатической меланомы [9,89]. Учитывая благоприятное отношение пользы к риску и способность вызывать стойкие ответы без последующего лечения при распространённой меланоме, большой интерес к изучению данного класса препаратов для адъювантной терапии у пациентов с меланомой высокого риска после резекции.

Результаты исследования I фазы применения ниволумаба в комбинации с мультипептидной вакциной у 33 пациентов с меланомой IIIC или IV стадии после резекции говорят об относительно низкой частоте рецидивирования (30%), при медиане продолжительности наблюдения в 32,1 месяца от включения в исследование. Расчётная медиана БРВ составила 47,1 месяца [90].

Также проводятся исследования III фазы ниволумаба и пембролизумаба у пациентов с III и IV стадиями меланомы после резекции. Сюда относятся следующие исследования: Checkmate-238 (NCT02388906), где проводится сравнение ипилимумаба в дозе 10 мг/кг (согласно схеме, использованной в исследовании EORTC 18071) и ниволумаба в дозе 3 мг/кг внутривенно раз в 2 недели; протокол EORTC 1325 (KEYNOTE-054; NCT02362594), где сравнивается пембролизумаб (в фиксированной дозе 200 мг) и плацебо; а также протокол SWOG S1404, где сравнивается пембролизумаб (в фиксированной дозе 200 мг) с высокими дозами интерферона (исследование NCT02506153). Набор в исследование Checkmate-238 завершён в сентябре 2015 года.

Таргетные препараты. Установлено, что селективные ингибиторы мутантной BRAF-киназы (вемурафениб и дабрафениб) превосходят дакарбазин у пациентов с IV стадией меланомы при наличии мутаций BRAFV600, на основании чего эти препараты были зарегистрированы FDA [3,8]. Позже установлено превосходство комбинации дабрафениба с ингибитором MEK, траметинибом, по частоте ответов, медиане выживаемости без прогрессирования и медиане ОВ, по сравнению с монотерапией дабрафенибом или вемурафенибом, в этой популяции [7,8].

На основании этих многообещающих результатов начались клинические исследования этих препаратов у пациентов с мутацией BRAF и меланомой высокого риска после резекции.

В исследовании COMBI-AD 850 пациентов были рандомизированы в группы дабрафениба с траметинибом или плацебо, при продолжительности лечения до 1 года (исследование NCT01682083). Набор в данное исследование завершён в декабре 2014 года и в настоящее время ожидается анализ данных.

В исследовании BRIM 8 до 755 пациентов с меланомой IIC или IIIC стадии после резекции будут рандомизированы в группы вемурафениба или плацебо с продолжительностью терапии до 1 года. В настоящее время продолжается набор в это исследование в 187 центрах, расположенных в 29 странах (исследование NCT01667419).

Результаты этих исследований ожидаются с нетерпением, в особенности крайне важно понять, позволяют ли эти активные препараты устранить присутствие последних опухолевых клеток в тех ситуациях, когда адъювантная терапия проводится при минимальных остаточных проявлениях заболевания, что потенциально позволило не просто отсрочить, но и предотвратить рецидивы.

Выводы по адъювантной терапии

Адъювантная терапия может применяться у больных меланомой. Имеющих высокий риск прогрессирования после хирургического лечения. В настоящее время 2 препарата были одобрены в США и Европе – интерферон и ипилимумаб. В России адъювантный режим ипилимумаба еще проходит одобрение.

Несмотря на сохраняющиеся вопросы относительно способности антител к PD-1 эффективно активировать Т-лимфоциты в отсутствие измеримых метастатических очагов, можно надеяться, что эти препараты позволят добиться лучших результатов, чем современные методы терапии, как уже произошло на IV стадии заболевания, что в конечном итоге позволит выработать общепринятые подходы к адъювантной терапии при меланоме высокого риска.

Литература

1. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol. 2009;27:6199-6206.

2. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363: 711-723.

3. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med. 2011;364:2507-2516.

4. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. N Engl J Med. 2012; 367:1694-1703.

5. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2012;367: 107-114.

6. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2012;380:358-365.

7. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. N Engl J Med. 2014;371:1877-1888.

8. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med. 2015;372:30-39.

9. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med. 2015;373:23-34.

10. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. N Engl J Med. 2015;372: 2006-2017.

11. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015;372:320-330.

12. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med. 2013;369:122-133.

13. Bono A, Bartoli C, Clemente C, et al. Ambulatory narrow excision for thin melanoma (, or = 2 mm): results of a prospective study. Eur J Cancer. 1997;33:1330-1332.

14. Cascinelli N. Margin of resection in the management of primary melanoma. Semin Surg Oncol. 1998;14:272-275.

15. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, et al. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. Cancer. 2000;89:1495-1501.

16. Gillgren P, Drzewiecki KT, Niin M, et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: a randomised, multicentre trial. Lancet. 2011;378:1635-1642.

17. Karakousis CP, Balch CM, Urist MM, et al. Local recurrence in malignant melanoma: long-term results of the multiinstitutional randomized surgical trial. Ann Surg Oncol. 1996;3:446-452.

18. Khayat D, Rixe O, Martin G, et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cmfor lesions measuring less than 2.1-mm thick). Cancer. 2003;97:1941-1946.

19. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, et al. Excision margins in highriskmalignant melanoma. N Engl J Med. 2004;350:757-766.

20. Haydu LE, Stollman JT, Scolyer RA, et al. Minimum safe pathologic excision margins for primary cutaneous melanomas (1-2 mm in thickness): analysis of 2131 patients treated at a single center. Ann Surg Oncol. Epub 2015 May 9.

21. Hayes AJ, Maynard L, A'Hern R, et al. Long term follow up of survival in a randomised trial of wide or narrow excision margins in high risk primary melanoma. J Clin Oncol. 2015;33 (suppl; abstr 9001).

22. Hayes AJ, Maynard L, Coombes G, et al. Wide versus narrow excision margins for high-risk, primary cutaneous melanomas: long-term follow-up of survival in a randomised trial. Lancet Oncol. 2016;17: 184-192.

Продолжение на стр. 25

Начало на стр. 23

23. Moncrieff M. Excision margins for melanomas: how wide is enough? Lancet Oncol. 2016;17:127-128.

24. Cascinelli N, Bombardieri E, Bufalino R, et al. Sentinel and nonsentinel node status in stage IB and II melanoma patients: two-step prognostic indicators of survival. J Clin Oncol. 2006;24:4464-4471.

25. Doubrovsky A, De Wilt JH, Scolyer RA, et al. Sentinel node biopsy provides more accurate staging than elective lymph node dissection in patients with cutaneous melanoma. Ann Surg Oncol. 2004;11: 829-836.

26. Estourgie SH, Nieweg OE, Vald´es Olmos RA, et al. Review and evaluation of sentinel node procedures in 250 melanoma patients with a median follow-up of 6 years. Ann Surg Oncol. 2003;10:681-688.

27. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. J Clin Oncol. 1999;17:976-983.

28. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final trial report of sentinelnode biopsy versus nodal observation in melanoma.N Engl J Med. 2014; 370:599-609.

29. Roulin D, Matter M, Bady P, et al. Prognostic value of sentinel node biopsy in 327 prospective melanoma patients from a single institution. Eur J Surg Oncol. 2008;34:673-679.

30. van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Schmitz PI, et al. EORTC Melanoma Group sentinel node protocol identifies high rate of submicrometastases according to Rotterdam Criteria. Eur J Cancer. 2010; 46:2414-2421.

31. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. N Engl J Med. 2006;355:1307-1317.

32. Thomas JM. Prognostic false-positivity of the sentinel node in melanoma. Nat Clin Pract Oncol. 2008;5:18-23.

33. Torjesen I. Sentinel node biopsy for melanoma: unnecessary treatment? BMJ. 2013;346:e8645.

34. van Akkooi AC. Sentinel node followed by completion lymph node dissection versus nodal observation: staging or therapeutic? Controversy continues despite final results of MSLT-1. Melanoma Res. 2014; 24:291-294.

35. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al. Inefficacy of immediate node dissection in stage 1 melanoma of the limbs. N Engl J Med. 1977;297: 627-630.

36. Sim FH, Taylor WF, Ivins JC, et al. A prospective randomized study of the efficacy of routine elective lymphadenectomy in management of malignant melanoma. Preliminary results. Cancer. 1978;41:948-956.

37. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, et al. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. WHO Melanoma Programme. Lancet. 1998;351: 793-796.

38. Balch CM, Soong S, Ross MI, et al. Long-term results of a multiinstitutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm). Intergroup Melanoma Surgical Trial. Ann Surg Oncol. 2000;7:87-97.

39. Badgwell B, Xing Y, Gershenwald JE, et al. Pelvic lymph node dissection is beneficial in subsets of patients with node-positive melanoma. Ann Surg Oncol. 2007;14:2867-2875.

40. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. J Clin Oncol. 2010;28:2452-2459.

41. Jonk A, Kroon BB, R¨umke P, et al. Results of radical dissection of the groin in patients with stage II melanoma and histologically proved metastases of the iliac or obturator lymph nodes, or both. Surg Gynecol Obstet. 1988;167:28-32.

42. Karakousis CP, Driscoll DL. Positive deep nodes in the groin and survival in malignant melanoma. Am J Surg. 1996;171:421-422.

43. Karakousis CP, Driscoll DL, Rose B, et al. Groin dissection in malignant melanoma. Ann Surg Oncol. 1994;1:271-277.

44. Spillane AJ, Pasquali S, Haydu LE, et al. Patterns of recurrence and survival after lymphadenectomy in melanoma patients: clarifying the effects of timing of surgery and lymph node tumor burden. Ann Surg Oncol. 2014;21:292-299.

45. van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Schmitz PI, et al. Therapeutic surgical management of palpable melanoma groin metastases: superficial or combined superficial and deep groin lymph node dissection. Ann Surg Oncol. 2011;18:3300-3308.

46. Morton DL. Overview and update of the phase III Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials (MSLT-I and MSLT-II) in melanoma. Clin Exp Metastasis. 2012;29:699-706.

47. van Akkooi AC. Comments and controversies: sentinel node and lymphadenectomy in melanoma: staging or therapeutical?: what to expect from the multicenter selective lymphadenectomy trial-1 results in melanoma? Melanoma Res. 2013;23:181-184.

48. Bilimoria KY, Balch CM, Bentrem DJ, et al. Complete lymph node dissection for sentinel node-positive melanoma: assessment of practice patterns in the United States. Ann Surg Oncol. 2008;15:1566-1576.

49. Pasquali S, Spillane AJ, de Wilt JH, et al. Surgeons' opinions on lymphadenectomy in melanoma patients with positive sentinel nodes: a worldwide web-based survey. Ann Surg Oncol. 2012;19:4322-4329.

50. Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. Survival of SLNB-positive melanoma patients with and without complete lymph node dissection: a multicenter, randomized DECOG trial. J Clin Oncol. 2015;33 (suppl; abstr LBA9002).

51. McMasters KM, Egger ME, Edwards MJ, et al. Fianl results of the Sunbelt Melanoma Trial: a multi-institutional prospective randomized phase III study evaluating the role of adjuvant high-dose interferon alfa-2b and completion lymph node dissection for patients staged by sentinel lymphm node biopsy. J Clin Oncol. Epub 2016 Feb 8.

52. van Akkooi AC, de Wilt JH, Verhoef C, et al. Clinical relevance of melanoma micrometastases (,0.1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative? Ann Oncol. 2006;17:1578-1585.

53. van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Haydu LE, et al. The prognostic significance of sentinel node tumour burden in melanoma patients: an international, multicenter study of 1539 sentinel node-positive melanoma patients. Eur J Cancer. 2014;50:111-120.

54. van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Rutkowski P, et al. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma is accurately defined by the combined Rotterdam tumor load and Dewar topography criteria. J Clin Oncol. 2011;29:2206-2214.

55. Read RL, Haydu L, Saw RP, et al. In-transit melanoma metastases: incidence, prognosis, and the role of lymphadenectomy. Ann Surg Oncol. 2015;22:475-481.

56. Pawlik TM, Ross MI, JohnsonMM,et al. Predictors and natural history of in-transit melanoma after sentinel lymphadenectomy. Ann Surg Oncol. 2005;12:587-596.

57. Howard JH, Thompson JF, Mozzillo N, et al. Metastasectomy for distant metastatic melanoma: analysis of data from the first Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-I). Ann Surg Oncol. 2012;19: 2547-2555.

58. Sosman JA, Moon J, Tuthill RJ, et al. A phase 2 trial of complete resection for stage IV melanoma: results of Southwest Oncology Group Clinical Trial S9430. Cancer. 2011;117:4740-06.

59. Daud A, Ribas A, Robert C, et al. Long-term efficacy of pembrolizumab (pembro; MK-3475) in a pooled analysis of 655 patients (pts) with advanced melanoma (MEL) enrolled in KEYNOTE-001. J Clin Oncol. 2015; 33 (suppl; abstr 9005).

60. Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. Lancet Oncol. 2015;16:1389-1398.

61. Flaherty KT, Hennig M, Lee SJ, et al. Surrogate endpoints for overall survival in metastatic melanoma: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Oncol. 2014;15:297-304.

62. Kilbridge KL, Cole BF, Kirkwood JM, et al. Quality-of-life-adjusted survival analysis of high-dose adjuvant interferon alpha-2b for high-risk melanoma patients using intergroup clinical trial data. J Clin Oncol. 2002;20:1311-1318.

63. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. J Clin Oncol. 1996; 14:7-17.

64. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, et al. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. Clin Cancer Res. 2004;10:1670-1677.

65. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. J Clin Oncol. 2000;18:2444-2458.

66. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. J Clin Oncol. 2001;19:2370-2380.

67. Grob JJ, Dreno B, de la Salmoni`ere P, et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. Lancet. 1998;351:1905-1910.

68. Eggermont AM, Suciu S, Santinami M, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. Lancet. 2008;372:117-126.

69. Eggermont AM, Suciu S, Testori A, et al. Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. J Clin Oncol. 2012;30:3810-3818.

70. Agarwala SS, Lee SJ, Flaherty K, et al. Randomized phase III trial of highdose interferon alfa-2b (HDI) for 4 weeks induction only in patients with intermediate- and high-risk melanoma (Intergroup trial E 1697). J Clin Oncol. 2011;29 (suppl; abstr 8505).

71. Payne MJ, Argyropoulou K, Lorigan P, et al. Phase II pilot study of intravenous high-dose interferon with or without maintenance treatment in melanoma at high risk of recurrence. J Clin Oncol. 2014;32:185-190.

72. Pectasides D, Dafni U, Bafaloukos D, et al. Randomized phase III study of 1 month versus 1 year of adjuvant high-dose interferon alfa-2b in patients with resected high-risk melanoma. J Clin Oncol. 2009;27: 939-944.

73. Hauschild A, Weichenthal M, Rass K, et al. Efficacy of low-dose interferon alpha2a 18 versus 60 months of treatment in patients with primary melanoma of .= 1.5 mm tumor thickness: results of a randomized phase III DeCOG trial. J Clin Oncol. 2010;28:841-846.

74. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, et al. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 6:CD008955.

75. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, et al. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and metaanalysis. J Natl Cancer Inst. 2010;102:493-501.

76. Suciu S, Ives N, Eggermont A, et al. Predictive importance of ulceration on the efficacy of adjuvant interferon-a (IFN): An individual patient data (IPD) meta-analysis of 15 randomized trials in more than 7,500 melanoma patients (pts). J Clin Oncol. 2014;32:5s (suppl; abstr 9067).

77. Wheatley K, Ives N, Eggermont A, et al. Interferon-alpha as adjuvant therapy for melanoma: an individual patient data meta-analysis of randomised trials. J Clin Oncol. 2007;25 (suppl; abstr 8526).

78. Wheatley K, Ives N, Hancock B, et al. Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. Cancer Treat Rev. 2003;29:241-252.

79. Hansson J, Aamdal S, Bastholt L, et al. Two different durations of adjuvant therapy with intermediate-dose interferon alfa-2b in patients with high-risk melanoma (Nordic IFN trial): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2011;12:144-152.

80. Suciu S, Eggermont A, Lorigan P, et al. Relapse-free survival (RFS) as a surrogate endpoint for overall survival in adjuvant Interferon trials in patients with resectable cutaneous melanoma: an individual patient data meta-analysis. In: ESMO 2014 Congress. Madrid, Spain; 2014. Abstract 1089PD.

81. Flaherty LE, Othus M, Atkins MB, et al. Southwest Oncology Group S0008: a phase III trial of high-dose interferon Alfa-2b versus cisplatin, vinblastine, and dacarbazine, plus interleukin-2 and interferon in patients with high-risk melanoma–an intergroup study of cancer and leukemia Group B, Children's Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. J Clin Oncol. 2014;32: 3771-3778.

82. Spitler LE, Weber RW, Allen RE, et al. Recombinant human granulocytemacrophage colony-stimulating factor (GM-CSF, sargramostim) administered for 3 years as adjuvant therapy of stages II(T4), III, and IV melanoma. J Immunother. 2009;32:632-637.

83. Lawson DH, Lee S, Zhao F, et al. Randomized, placebo-controlled, phase III trial of yeast-derived granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) versus peptide vaccination versus GM-CSF plus peptide vaccination versus placebo in patients with no evidence of disease after complete surgical resection of locally advanced and/or stage IV melanoma: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network Cancer Research Group (E4697). J Clin Oncol. 2015;33:4066-4076.

84. Corrie PG, Marshall A, Dunn JA, et al. Adjuvant bevacizumab in patients with melanoma at high risk of recurrence (AVAST-M): preplanned interim results from a multicentre, open-label, randomised controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2014;15:620-630.

85. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. J Clin Oncol. 2015;33:1889-1894.

86. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16:522-530.

87. Tarhini AA. Melanoma and Skin Cancer: Adjuvant Therapy for High-Risk Melanoma. Physicians' Education Resource, LLC. http://www.gotoper.com/publications/ajho/2014/2014nov/adjuvant-therapy-for-high-riskmelanoma. Accessed March 16, 2016.

88. Dreno B, Thompson JA, Smithers BM. DERMA, a double-blind, placebo controlled Phase III study to assess the efficacy of MAGE-A3 cancer immunotherapeutic adjuvant therapy in patients with resected MAGEA3 positive Stage III melanoma. Proc SMR. 2015.

89. Robert C, Schachter J, Long GV, et al; KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med. 2015;372:2521-2532.

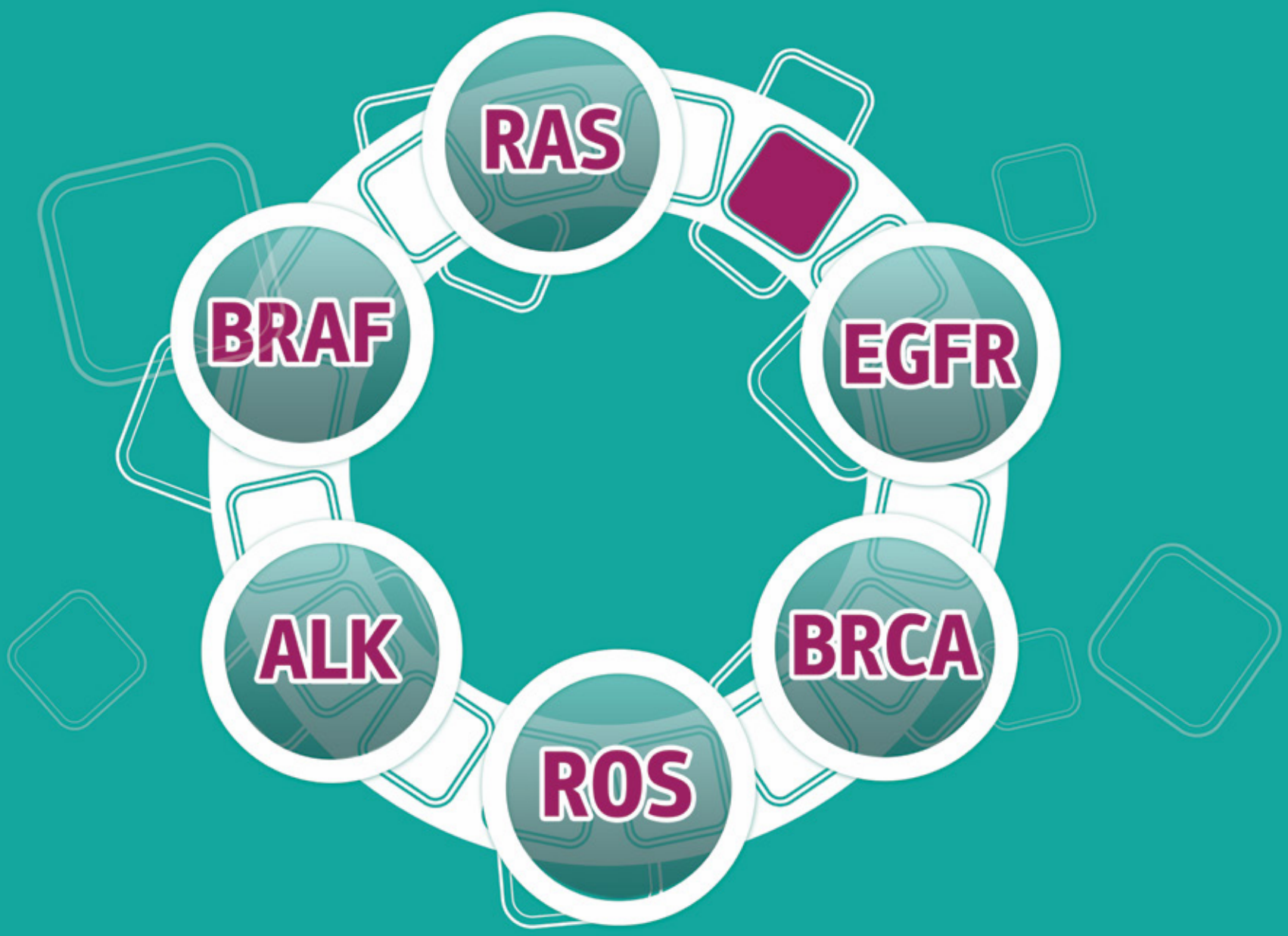
90. Gibney GT, Kudchadkar RR, DeConti RC, et al. Safety, correlative markers, and clinical results of adjuvant nivolumab in combination with vaccine in resected high-risk metastatic melanoma. Clin Cancer Res. 2015;21:712-720.

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

RUSSCO

Национальная программа Российского общества клинической онкологии

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



WWW.CANCERGENOME.RU

Roche AstraZeneca AMGEN MERCK Pfizer Здоровое будущее некоммерческое партнерство

LANCET ONCOLOGY: «ПОВТОРНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ BRAF/MEK МОЖЕТ БЫТЬ ЭФФЕКТИВНЫМ У БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ»

Пациенты с метастатической меланомой и мутацией BRAF V600 отвечают на комбинированную терапию ингибиторами BRAF и MEK, но у большинства больных отмечается развитие резистентности к препаратам через некоторое время. Задачей проспективного исследования 2 фазы была оценка эффекта на повторное назначение ингибиторов BRAF/MEK у больных диссеминированной меланомой, ранее получавших ингибиторы BRAF/MEK.

В открытое нерандомизированное исследование 2 фазы, проводившееся на базе 2 центров в Бельгии, включались пациенты с метастатической меланомой и мутацией BRAF V600, которые имели прогрессирование болезни на ингибиторах BRAF (± ингибиторах MEK) и оставались без лечения 12 недель и более. В рамках исследования пациенты получали терапию дабрафенибом 150 мг перорально дважды в день и траметинибом 2 мг перорально 1 раз в день. Главным критерием была подтвержденная частота объективных ответов на терапию.

25 пациентов было включено. Частичный ответ был зафиксирован у 8 пациентов (32%). Стабилизация болезни отмечена у 10 человек (40%). Переносимость терапии была удовлетворительной. Токсичность 4-5 степени не встречалась. Только у двух пациентов терапия сопровождалась 3 степенью токсичности (панникулит и лихорадка).

Авторы делают выводы, что назначение дабрафениба и траметиниба у больных диссеминированной меланомой кожи с прогрессированием на предшествующей терапии ингибиторами BRAF может быть эффективным и представляется потенциально новой возможностью лечения.

Источник: *Max Schreuer, et al. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAFV600-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. Lancet Oncol. 2017 Mar 3.*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ПЕМБРОЛИЗУМАБОМ У БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК (ПОДГРУППОВОЙ АНАЛИЗ БОЛЬНЫХ, ПРИНЯВШИХ УЧАСТИЕ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ KEYNOTE)

В соответствии с результатами 3 клинических исследований по изучению пембролизумаба (Кейтруда), препарат является эффективным при лечении больных меланомой слизистых оболочек (полости рта, назофарингеальной, вульвовагинальной, аноректальной областей, а также губ и конечного отдела мочеиспускательного канала). Такая информация была представлена на прошедшем недавно Европейском онкологическом конгрессе (ECCO 2017; abstract 1142).

Вплоть до настоящего времени больных данной патологией исключали при проведении клинических исследований по иммунотерапевтическим препаратам. На слизистых оболочках меланома развивается лишь в 1% случаев. Заболевание характеризуется неблагоприятным прогнозом, зачастую связанным с его поздней диагностикой. Несмотря на лечение, продолжительность жизни больных, имеющих метастазы, составляет менее 1 года. Причины развития меланомы слизистых оболочек неизвестны.

Представляя результаты по больным метастатической меланомой, получавших пембролизумаб в рамках 3 клинических исследований (KEYNOTE-001, KEYNOTE-002 и KEYNOTE-006), Marcus Butler (онкологический центр принцессы Маргарет, Торонто) сообщил, что в них приняли участие 84/1567 (5,3%) больных метастатической меланомой слизистых оболочек.

Терапия пембролизумабом проводилась внутривенно в дозах 2 мг/кг или 10 мг/кг каждые 3 недели или 10 мг/кг каждые 2 недели. Подавляющее большинство (90%) больных меланомой слизистых оболочек ранее получали как минимум один вид предшествующей терапии. Треть (39%) пациентов ранее находились на терапии ипилимумабом (Ервой).

«На терапию пембролизумабом ответили 16/84 (19%) больных. Из них 12 живы и не имеют признаков прогрессирования заболевания. Таким образом, на сегодняшний день максимальная продолжительность жизни больных данной патологией составляет более 27 мес.», – отметил Marcus Butler.

Эффективность терапии пембролизумабом не зависела от предшествующего лечения ипилимумабом.

Из 1483 больных, принявших участие в исследованиях KEYNOTE, имевших другие формы метастатической меланомы и получивших как минимум 1 введение пембролизумаба, 33% пациентов ответили на лечение. На момент среза данных 72% участников были живы и не имели признаков прогрессирования заболевания. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 2 года. Медиана ОВ больных меланомой слизистых оболочек составила 11,3 мес.

«Иммунотерапия стала настоящей революцией в лечении больных меланомой. Известны случаи, когда пациенты, имеющие меланому слизистых оболочек, получили полный ответ на терапию пембролизумабом. Конечно, у большинства больных ответ является не таким выраженным. Тем не менее, больные данной патологией выигрывают от проведения терапии пембролизумабом. Ранее пациенты с меланомой слизистых оболочек не могли участвовать в клинических исследованиях. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что больные этой формой заболевания не должны являться критерием исключения. Более того, им следует назначать иммунотерапевтические препараты».

Источник: *веб-сайт ASCO.*

СТРАДАЕТ ЛИ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ АДЪЮВАНТНУЮ ТЕРАПИЮ ИПИЛИМУМАБОМ?

В рамках 3 фазы исследования EORTC (Европейской организации по исследованию и лечению рака) было проведено сравнение эффективности адъювантного применения ипилимумаба по сравнению с плацебо у пациентов с меланомой III стадии. Основным критерием оценки являлась безрецидивная выживаемость, которая оказалась значительно более высокой в группе, получавшей ипилимумаб, чем в группе плацебо. В этой связи адъювантное лечение ипилимумабом было одобрено Управлением по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в октябре 2014 года. По данным исследователей токсичность ипилимумаба в основном проявлялась в виде иммунноопосредованных нежелательных явлений, затрагивающих кожу, желудочно-кишечный тракт, эндокринную систему и печень. Вторичные результаты данного исследования включали оценку качества жизни (HRQoL), которая была представлена недавно.

EORTC 18071 – международное, двойное слепое, рандомизированное исследование 3 фазы у пациентов с меланомой кожи III стадии, проводившееся в 19 странах. Пациентам случайным образом (1:1) централизованно с помощью интерактивной голосовой системы был назначен либо ипилимумаб 10 мг/кг, либо плацебо. Введение осуществлялось по одной дозе каждые 3 недели, всего 4 дозы, затем 1 раз в 3 месяца на протяжении 3 лет. С помощью метода минимизации была произведена стратификация по стадии заболевания и по географическому региону. Показатель HRQoL оценивался по шкале измерения качества жизни EORTC QLQ-C30 на 4, 7, 10 и 24 неделях и далее каждые 12 недель на протяжении 2 лет вне зависимости от развития заболевания. Результаты были суммированы по временным точкам и по динамике у всех рандомизированных пациентов. Для каждой шкалы HRQoL были рассчитаны два итоговых результата: средний результат, полученный во время индукционной терапии (ипилимумаб или плацебо в дозировке 10 мг/кг, вводимые одной дозой в начале 1, 22, 43 и 64 дня, то есть 4 дозы за 3 недели), и средний результат, полученный после индукционной терапии. Предварительно была установлена минимальная клинически значимая разница между группами в 10 баллов. В качестве основного критерия оценки HRQoL использовалась международная шкала состояния здоровья и была принята предварительная гипотеза об отсутствии клинически значимой разницы между группами после индукционной терапии.

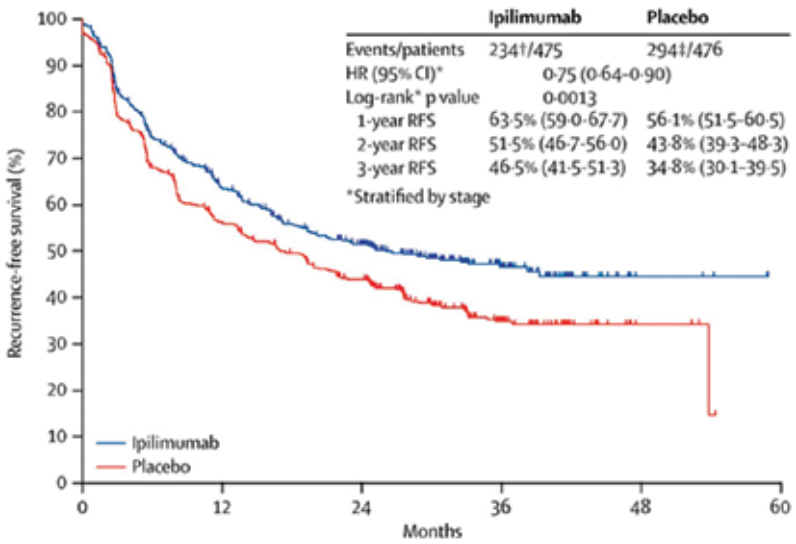


Рисунок 1. *Безрецидивная выживаемость больных меланомой высокого риска, получавших ипилимумаб или плацебо (Eggermont et al. Lancet Oncology 2015).*

В период 2008 по 2011 гг. 951 пациент был рандомизирован и отобран для лечения: 475 в группу ипилимумаба и 476 в группу плацебо. Требования по заполнению анкеты HRQoL выполнили 893 пациента (94%) из 951 на исходном уровне, 693 (75%) из 924 на 24 неделе и 354 (51%) из 697 на 108 неделе. Средний балл пациентов по международной шкале здоровья во время индукционной терапии (77,32 [SD 17,36] и 72,96 [17,82]; p=0,00011) и после индукционной терапии (76,48 [17,52] и 72,32 [18,60]; p=0,00067) статистически значительно различался в группах ипилимумаба и плацебо, однако разница не была клинически значимой. Больше всего средние баллы по международной шкале здоровья различались на 7 неделе (77 [SD 19] баллов в группе плацебо и 72 [22] балла в группе ипилимумаба) и на 10 неделе (77 [20] и 70 [23]). Средние баллы HRQoL различались между группами более чем на 10 балов на 10 неделе в отношении диареи (7,67 [SD 17,05] у плацебо и 18,17 [28,35] у ипилимумаба) и бессонницы (15,17 [22,53] и 25,60 [29,19]).

Несмотря на возросшую токсичность, в результате чего пришлось прекратить лечение у большинства пациентов на стадии индукционной терапии ипилимумабом, общий уровень HRQoL, измеренный по EORTC QLQ-C30, был сходным в обеих группах, поскольку во время или после индукции клинически значимой разницы (от 10 баллов) по международной шкале состояния здоровья не наблюдалось. Клинически значимое ухудшение некоторых симптомов наблюдалось на 10 неделе, однако после индукционной терапии клинически значимых различий не осталось.

Авторы заключили, что в совокупности с первичным анализом результаты исследования показывают, что лечение ипилимумабом приводит к более продолжительной безрецидивной выживаемости по сравнению с лечением плацебо с незначительным ухудшением HRQoL, несмотря на нежелательные явления 3-4 степени.

Источник: *Coens C, Suciu S, Chiarion-Sileni V, et al. Health-related quality of life with adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): secondary outcomes of a multinational, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Mar; 18(3): 393-403.*

НАСКОЛЬКО БЕЗОПАСНА МОНОТЕРАПИЯ НИВОЛУМАБОМ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ?

В марте этого года в журнале Journal of Clinical Oncology были опубликованы результаты ретроспективного анализа, целью которого являлась оценка токсичности монотерапии ниволумабом (Опдиво) у больных метастатической меланомой. Наиболее пристальное внимание уделялось иммуноопосредованным нежелательным явлениям (НЯ).

Профиль безопасности препарата был изучен у пациентов, получавших лечение в рамках 4 клинических исследований, включая 2 исследования 3 фазы. Терапия ниволумабом проводилась в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели. В общей сложности в анализе приняли участие 576 больных.

Нежелательные явления различной степени тяжести были зарегистрированы у 71% пациентов. Среди них чаще всего встречались утомляемость (25%), кожный зуд (17%), диарея (13%) и кожная сыпь (13%). У 10% пациентов они были 3-4 степени тяжести. У 3% участников НЯ послужили поводом прекращения лечения. Ни у одного пациента не был зарегистрирован летальный исход, обусловленный назначением ниволумаба.

Иммуноопосредованные НЯ различной степени тяжести были зарегистрированы у 255 (49%) пациентов. Среди них чаще всего встречались кожная (34,0%) и гастроинтестинальная (13,4%) токсичность. У 3,6% пациентов они были 3-4 степени тяжести. Медиана времени до развития иммуноопосредованных НЯ варьировала от 5 недель (кожная токсичность) до 15 недель (поражение почек). В общей сложности 114/474 (24%) больных, принявших участие в 2 клинических исследованиях 3 фазы, получали системную терапию в связи с развитием тех или иных НЯ.

Показатель частоты объективного ответа (ЧОО) был выше у тех пациентов, у кого развились иммуноопосредованные НЯ. Сравнение было выполнено с участниками, у кого их не было (48,6% vs 17,8%; p<0,001). У 18 пациентов с НЯ 3-4 степени показатель ЧОО составил 27,8%.

Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 14,6 мес. у больных с иммуноопосредованными НЯ любой степени тяжести, 9,7 мес. – у больных с НЯ 3-4 степени и 15,6 мес. – у всех пациентов, вошедших в анализ. При проведении последнего были исключены участники, у которых прогрессирование заболевания наступило в течение первых 12 недель лечения. Показатель ЧОО составил 29,8% у 114 больных, получавших иммуномодулирующие препараты, и 31,8% – у 462 больных, их не применявших.

На основании полученных результатов исследователи сделали вывод о том, что НЯ, обусловленные монотерапией ниволумабом, были преимущественно легкой/умеренной степени тяжести и в большинстве случаев были купированы. Прием иммуномодулирующих препаратов не влиял на ЧОО. Развитие иммуноопосредованных НЯ любой степени тяжести коррелировало с высокой ЧОО. Напротив, преимуществ в ВБП у больных с иммуноопосредованными НЯ выявлено не было.

Источник: *Weber J, Hodi FS, Wolchok J, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. Journal of Clinical Oncology 35, no. 7 (March 2017), 785-792.*

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ
RUSSCO

III Российская конференция
по поддерживающей терапии
в онкологии

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ И СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ СЕГОДНЯ: ХОРОШО ЗАБЫТОЕ СТАРОЕ ИЛИ НЕИЗВЕСТНОЕ НОВОЕ?

18-19 мая 2017, Санкт-Петербург

Санкт-Петербург, Solo Sokos Hotel Palace Bridge
(Василеостровский район, Биржевой переулок 2-4).

www.rosoncoweb.ru

КАКОЕ ВЛИЯНИЕ МОЖЕТ ОКАЗАТЬ ПРИЕМ АНТИДЕПРЕССАНТОВ НА СТАНДАРТЫ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАННИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ?

По данным одного крупного исследования, проведенного в Дании, больным ранним раком молочной железы (РМЖ), получавшим прежде лечение по поводу депрессии, чаще назначалась терапия РМЖ, не соответствующая современным требованиям и руководствам. По мнению авторов исследования, причиной этому могли служить более низкие показатели общей выживаемости (ОВ), а также выживаемости, специфичной для заболевания, у этой категории пациенток. Результаты работы были опубликованы Suppli и соавторами в журнале the Journal of Clinical Oncology.

В общей сложности в исследование вошло 45 325 больных ранним РМЖ, который был выявлен в период с 1998 по 2011 гг. Обращение за помощью в клинику по поводу депрессии было зарегистрировано у 744 (2%) пациенток. Терапия антидепрессантами была назначена 6068 (13%) больным.

В соответствии с полученными результатами, у пациенток, находившихся на терапии антидепрессантами до выявления злокачественного новообразования, был более высоким риск назначения терапии по поводу РМЖ, не соответствующей современным рекомендациям (OR=1,14; 95% CI 1,03-1,27). Помимо этого, у них были более низкие показатели выживаемости, специфичной для РМЖ (HR=1,11; 95% CI 1,03-1,20) и ОВ (HR=1,21; 95% CI 1,14-1,28).

Риск получения лечения, не соответствующего современным стандартам, был незначительно повышен в группе больных, обращавшихся за помощью в клинику по поводу депрессии (OR=1,32; 95% CI 0,99-1,77). Разницы в показателях выживаемости, специфичной для РМЖ, между этой группой больных и пациентками, не получавшими терапию антидепрессантами, выявлено не было.

При проведении подгруппового анализа среди больных, имеющих высокий риск рецидива заболевания и не получавших адъювантное лечение в соответствии с современными стандартами, показатели ОВ были ниже у женщин, находившихся на терапии антидепрессантами (HR=1,51; 95% CI 1,26-1,82), и незначительно ниже у тех пациенток, кто ранее обращался в клинику по поводу депрессии (HR=1,57; 95% CI 0,99-2,49).

На основании полученных результатов исследователи пришли к выводу о том, что больные РМЖ, находившиеся на терапии антидепрессантами, потенциально входят в группу риска получения терапии, не соответствующей современным требованиям и руководствам. Последнее может быть обусловлено более низкими показателями ОВ, а также выживаемости, специфичной для РМЖ.

Источники: *веб-сайт ASCO; Suppli N, Johansen C, Kessing L, et al. Survival after early-stage breast cancer of women previously treated for depression: a nationwide Danish cohort study. Journal of Clinical Oncology – published online before print November 14, 2016.*

Газета
Российского общества
клинической онкологии

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

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 3-4. 2017 – тираж
2500 экз. Заказ 500.

Распространяется
бесплатно.

При перепечатке материалов
необходимо получить
разрешение редакции.