БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO «РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ»
25-26 ЯНВАРЯ 2018

КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO «МЕЛАНОМА»
9 ФЕВРАЛЯ 2018

Международная междисциплинарная конференция «НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО»
1-2 МАРТА 2018

Конференция «ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ – РАК ШЕЙКИ МАТКИ»
23-24 МАРТА 2018

КОНФЕРЕНЦИЯ «ИММУНООНКОЛОГИЯ»
6 АПРЕЛЯ 2018

RUSSCO
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ
Официальная газета общества | Выпуск 12 • 2017

XXI РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС СОБРАЛ БОЛЕЕ 4000 УЧАСТНИКОВ

14-16 ноября на территории московского международного выставочного центра Крокус Экспо проходило крупнейшее национальное мероприятие в области онкологии – XXI Российский онкологический конгресс, который проводится ежегодно с 1996 года, занимая в Европе по числу участников второе место после конгресса Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). Конгресс проводится Национальным медицинским исследовательским центром онкологии имени Н.Н. Блохина и Российским обществом клинической онкологии под эгидой Ассоциации онкологов России.



В XXI Российском онкологическом конгрессе приняли участие более 4000 онкологов и специалистов смежных специальностей со всего мира. Помимо пленарных сессий и симпозиумов традиционно в рамках онкологического конгресса проходит Всероссийский конкурс молодых ученых и сессия фонда «Сколково», на которой российские фармацевтические и диагностические компании – резиденты фонда представляют свои достижения в области онкологии.

Церемония открытия прошла с участием заместителя председателя Правительства Российской Федерации Голодец Ольги Юрьевны, она обратилась к участникам конгресса, призвав онкологов найти программу, которая в течение 3-4 лет вывела бы Россию на достойные показатели успешного лечения онкологических заболеваний. По словам Голодец, «197 (смертей на 100 тысяч населения) – цифра, абсолютно недостойная Российской Федерации». «По смертности онкологические заболевания занимают устойчиво второе место в нашей стране… 300 тысяч (смертей за 2016 год) приходится на смертность от новообразований. Мы констатируем снижение смертности от новообразований, но эти шаги слишком маленькие для сегодняшнего темпа и от сегодняшних задач, которые мы для себя ставим», – сказала Ольга Юрьевна, добавив, что смертность от онкологии в РФ существенно выше тех стран, с которыми «мы соотносим свою статистику».



Заместитель Председателя Правительства РФ Голодец Ольга Юрьевна

Заместитель Министра здравоохранения РФ Сергей Александрович Краевой передал приветственное слово Министра здравоохранения Скворцовой Вероники Игоревны и поздравил участников с открытием столь важного и масштабного мероприятия.

Хорошей традицией Конгресса стало награждение почетных российских онкологов в рамках церемонии открытия. В этом году Председатель Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), профессор Тюляндин Сергей Алексеевич наградил дипломами и денежной премией врачей, внесших большой вклад в развитие российской онкологии. Среди них Председатель Российского общества патологоанатомов и главный специалист Минздрава фото Георгий Авраамович Франк, Председатель Российского общества онкогематологии Ирина Владимировна Поддубная, легендарный специалист Российского онкологического центра им. Н.Н. Блохина, признанный эксперт в области лекарственного лечения мелкоклеточного и немелкоклеточного

Продолжение на стр. 7





Заместитель Министра здравоохранения РФ Сергей Александрович Краевой

Начало на стр. 1

раков легкого и мезотелиомы Марк Борисович Бычков, а также Давид Борисович Корман – разработчик количественных методов оценки противоопухолевого эффекта цитостатиков и нового класса противоопухолевых препаратов – производных нитрозометилмочевины и Эдуард Кузьмич Возный, специалист из когорты первых химиотерапевтов страны, основоположник и первый заведующий отделений химиотерапии в крупнейших онкологических учреждениях.

Молодые талантливые ученые тоже стремятся к развитию и совершенствуют свои знания и опыт. На Всероссийском конкурсе молодых ученых, который прошел в рамках Конгресса, были доложены уникальные научные работы. После завершения сессии состоялось голосование, в результате которого были определены победители и распределены места. Членами комиссии были эксперты крупнейших научных центров: к.м.н. Строяковский Даниил Львович (Москва), д.м.н. Трякин Алексей Александрович (Москва), д.м.н. Аллахвердиев Ариф Керимович (Москва), проф. Владимирова Любовь Юрьевна (Ростов-на-Дону), д.м.н. Бохян Ваган Юрьевич (Москва).

Среди множества конкурсантов почетное 3-е место было присвоено доктору Пензину Олегу Владимировичу из Москвы за интересную работу «Оценка риска развития миелотоксических осложнений в ходе химиотерапевтического лечения онкологических больных на основе клинико-лабораторных данных». В борьбе за 2-е место победил доктор Беляев Михаил Алексеевич (Санкт-Петербург) с работой «Клинико-экспериментальное обоснование эффективного режима лапароскопической внутрибрюшинной аэрозольной химиотерапии в лечении карциноматоза брюшины». Заслуженное первое место было присвоено доктору Стикиной Светлане Александровне (Воронеж) за отличную работу «Регионарная внутриартериальная химиотерапия в комплексном лечении рака ротоглотки». Все победители были награждены денежными призами и сертификатами победителя из рук главного онколога России, руководителя Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, академика РАН Михаила Ивановича Давыдова.



Церемония открытия продолжилась сессией, посвященной памяти Николая Николаевича Блохина, в которой прозвучали доклады проф. Давыдова М.И. о Национальной противораковой программе, проф. Хасанова Р.Ш. о региональных проблемах онкологии, проф. Авксеньевой М.В. о клинических рекомендациях и стандартах лечения, Репика А.Е. о программе российской фармацевтической индустрии и Петровского А.В. о наболевшей теме, посвященной проблемам подготовки специалистов в онкологии.











XXI РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС В ЦИФРАХ:

- **4 161** участник
- **570** лекторов, из которых **20** иностранных, сделали доклады
- Сессия памяти Н.Н. Блохина была посвящена важным вопросам организации онкологической помощи в России и Национальной онкологической программе
- Конгресс открыли Заместитель председателя Правительства РФ Голодец Ольга Юрьевна, заместитель Министра здравоохранения РФ Краевой Сергей Александрович, помощник Министра здравоохранения РФ Зверева Ирина Эмильевна, главный внештатный онколог, академик М.И. Давыдов
- **103** сессии, включая сателлитные симпозиумы, составляли программу, что на 14% больше по сравнению с 2016 годом
- **3** совместных симпозиума с международными обществами и **3** совместные сессии с российскими организациями были включены в программу
- На устных и постерной сессиях были представлены **70** докладов, отобранных Оргкомитетом по присланным тезисам
- Постеры молодых онкологов, состоящих в комитете RUSSCOjr, участвовали в конкурсе. Наградой является поездка на мероприятия ESMO
- Финал Всероссийского конкурса молодых ученых традиционно проходил в рамках Конгресса
- **50** фармацевтических компаний и компаний, специализирующихся на производстве медоборудования, участвовали в медицинской выставке
- Ведущие международные онкологические организации ESMO и ASCO официально поддержали конгресс
- **4 000** экземпляров 6-го издания Практических рекомендаций по лечению злокачественных новообразований RUSSCO было распространено
- **39** медицинских издательств представили свои новинки
- Конгресс занял все помещения конференц-зоны Крокус Экспо

16 НОЯБРЯ В РАМКАХ XXI РОССИЙСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО КОНГРЕССА СОСТОЯЛОСЬ НАГРАЖДЕНИЕ ПОБЕДИТЕЛЕЙ КОНКУРСА «ЛУЧШИЙ ПОСТЕР» ПО ОТОБРАННЫМ НА ПОСТЕРНУЮ СЕССИЮ ТЕЗИСАМ

Ежегодно в рамках Российского онкологического конгресса проводится сессия, посвященная последним научным достижениям и открытиям в онкологии. Авторы присылают в Общество тезисы своих научных работ задолго до мероприятия, и в течение нескольких месяцев тексты проходят несколько этапов отбора. На начальном этапе работы оценивает группа рецензентов, которыми в этом году были Покатаев Илья Анатольевич, Федянин Михаил Юрьевич, Румянцев Алексей Александрович, после чего работа передается в экспертную комиссию, которая принимает решение о том, какие работы примут участие в конкурсе. В этом году членами комиссии экспертов были: Романов Илья Станиславович, Насхеташвили Давид Романович, Черных Марина Васильевна, Фролова Мона Александровна, Петровский Александр Валерьевич, Имянитов Евгений Наумович, Никулин Максим Петрович, Моисеенко Федор Владимирович, Зейналова Первин Айдыновна, Носов Дмитрий Александрович. Финальное решение о выборе 5 лучших постеров оставалось за Трякиным Алексеем Александровичем, национальным представителем России в ESMO, и Тюляндиной Александрой Сергеевной, которая является членом Комитета молодых онкологов ESMO и Председателем Комитета молодых онкологов RUSSCOjr.

Для презентации своих научных работ авторы готовят постер, в котором отражены ключевые моменты работы.

Одной из 5 лучших стала работа под названием «Современная тактика адъювантной лучевой терапии у больных ранним раком молочной железы» (постер №31), автором которого является Гладилина Ирина Анатольевна, профессор кафедры РНИМУ – Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова. Целью работы было выявить улучшение результатов лечения больных раком молочной железы (РМЖ) за счет разработки гипофракционированных режимов адъювантной лучевой терапии (ЛТ). Разработанный и внедренный в клиническую практику авторами ускоренный режим адъювантной ЛТ РОД 3 Гр, 13 фракций за 2,5 недели, СОД 39 Гр (53 Гр LQED2) представляет собой удачное сочетание параметров дозы за фракцию, продолжительности облучения и общей дозы и подобен ускоренному гипофракционированному режиму РОД 2,66 Гр, 15 фракций за 3 нед., СОД 40 Гр (показанный в одном из четырех наиболее крупных рандомизированных исследований, включивших более 7 тыс. больных РМЖ, – START B). В качестве награды за блестящую работу автор получил Грант в виде образовательного курса ESMO по раку молочной железы, который пройдет в ноябре 2018 г. в Лиссабоне.

Целью работы на тему «Результаты хирургического лечения пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени» (постер под №44) под руководством заведующего хирургическим отделением опухолей печени и поджелудочной железы московского ФГБУ «Национальный исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ России, к.м.н. Подлужного Даниила Викторовича, была оценка отдаленных результатов хирургического лечения пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени. В ходе исследования сделан вывод о том, что хирургическое лечение пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени имеет приемлемый уровень послеоперационный осложнений и летальности, а вопрос о необходимости выполнения циторедуктивных вмешательств и их оптимальном объеме, а также о показаниях к проведению операции при низкодифференцированном нейроэндокринном раке требует дальнейшего изучения. Работа удостоена Гранта в виде образовательного курса ESMO по нейроэндокринным опухолям, который пройдет в апреле 2018 г. в Лугано.

Работа «Изменение профиля экспрессии ключевых генов онкогенеза при различных стадиях колоректального рака» (постер №51) под руководством старшего научного сотрудника научно-исследовательского отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии Российского научного центра рентгенорадиологии МЗ РФ, к.м.н. Станоевич Углеша Спасоевича также заслуживает особого внимания. Целью своей работы авторы определили поиск молекулярно-генетических факторов прогноза клинического течения колоректального рака (КРР). В ходе работы был установлен профиль экспрессии генов, ассоциированный с глубиной инвазии, наличием регионарных и отдаленных метастазов и прогрессированием, как в ткани самой первичной опухоли, так и в слизистой оболочке толстой кишки без морфологических признаков опухолевого роста больного КРР. Работа удостоена Гранта на образовательный курс ESMO по колоректальному раку, который пройдет в мае 2018 г. в Валенсии.

Научная работа аспиранта кафедры Томского государственного университета, младшего научного сотрудника НИИ онкологии Томского НИМЦ Ибрагимовой Марины Константиновны на тему «Назначение неоадъювантной химиотерапии больным РМЖ в зависимости от наличия в опухоли клонов с амплификациями регионов локализации генов сомато-стволового перехода» (постер №8) была посвящена определению прогностической и предиктивной значимости наличия в первичной опухоли молочной железы клонов с амплификациями в регионах: 5p, 6p, 7q, 8q, 13q, 9p, 9q, 10p, 10q21.1, 16p, 19p, 18chr и оценки экспрессии генов сомато-стволового перехода, локализованных в этих регионах. По итогам проведенного исследования авторами был сделан вывод о том, что у больных без метастазов до лечения гиперэкспрессированы 5 генов, у больных с метастазами до лечения гиперэкспрессированы 7 генов. После проведения НХТ в остаточной резидуальной опухоли больных без гематогенных метастазов частота гиперэкспрессированных генов не меняется. У больных с метастазами после НАХТ гиперэкспрессированы 14 из 16 изученных генов. Работа поддержана грантом РНФ 17-15-01203, а в рамках нашего конкурса автор получила Грант на образовательный курс ESMO по раку молочной железы, который пройдет в ноябре 2018 г. в Лиссабоне.

Также в числе лучших была отмечена работа, посвященная изучению экспрессии PD-L1 в клетках плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта (постер №18) под руководством врача-онколога Санкт-Петербургского Городского клинического онкологического диспансера, к.м.н. Кутуковой Светланы Игоревны. Целью данной работы стало изучение экспрессии PD-L1 в опухолевых и иммунных клетках плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта, а также влияние уровня экспрессии на общую выживаемость пациентов рассматриваемой когорты. В результате научного исследования был определен уровень экспрессии PD-L1 в опухолевых и иммунных клетках пациентов с плоскоклеточной карциномой слизистой оболочки полости рта, показывающий довольно высокую гетерогенность по данному признаку, а проведенный анализ выживаемости позволил выявить прогностическую ценность определения количественного уровня экспрессии PD-L1 в опухолевых и иммунных клетках. Работа награждена Грантом на образовательный курс ESMO по опухолям головы и шеи, который пройдет в марте 2018 г. в Гонконге.

Молодые онкологи и члены молодежного комитета RUSSCO, являющиеся авторами или соавторами данных научных работ, получат гранты на участие в образовательных курсах Европейского общества медицинской онкологии (ESMO).

Поздравляем победителей с полученными наградами и желаем им успехов!

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ И РАКФОНД ПОДПИСАЛИ СОГЛАШЕНИЕ О СОТРУДНИЧЕСТВЕ

16 ноября 2017 года в рамках XXI Российского онкологического конгресса состоялось подписание соглашения о сотрудничестве между Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO) и Фондом поддержки научных исследований в онкологии (РакФонд). В соглашении закреплены условия сотрудничества организаций в виде проведения совместных мероприятий, конкурсных отборов и иных инициатив для поддержки и продвижения фундаментальных, прикладных, трансляционных и клинических исследований в области онкологии, реализации совместных проектов, подготовки публикаций и развития международного сотрудничества.

Подписание соглашения состоялось в ходе ежегодного общего собрания членов RUSSCO. Учредитель и председатель Совета РакФонда Кристина Закурдаева представила участникам общую стратегию РакФонда, его миссию и задачи, назвав сотрудничество с самой успешной организацией, объединяющей клинических онкологов в России, одновременно и большой честью, и значительной ответственностью. В своем выступлении Кристина отметила, что главной ценностью РакФонда являются люди, объединение усилий которых сделает возможным достижение амбициозных целей, и особое внимание обратила на уникальный Экспертный совет РакФонда, состоящий из ведущих онкологов России и мира и созданный для определения исследовательских приоритетов и максимально объективной оценки научных проектов.

Председатель RUSSCO профессор Сергей Алексеевич Тюляндин высоко оценил важность создания РакФонда, как инструмента поддержки онкологической науки, и отметил, что одними из главных доноров подобных инициатив часто являются сами онкологи. Это подтвердилось результатами сбора средств в ходе Онкоконгресса: 500 тысяч рублей, полученные от платных регистраций участников и продажи брендированных товаров RUSSCO со знаком поддержки научных исследований, будут использованы для проведения первого совместного конкурса поддержки ученых, объявление которого состоится в начале 2018 года.



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЕКТ «ONCOLOGY PUZZLES»

Уважаемые коллеги!

Российское общество клинической онкологии (RUSSCO) и компания UNIM представляют новый междисциплинарный образовательный проект, направленный на развитие, повышение квалификации практикующих специалистов в области онкологии. На регулярной основе лидеры раундов будут готовить интересный клинический случай из своей практики для того, чтобы у специалистов была возможность поучаствовать в обсуждении диагностической и терапевтической стратегии.

Проект «Oncology Puzzles» реализуется на основе технологической онлайн платформы Digital Pathology©, позволяющей практикующим онкологам, рентгенологам, патоморфологам и другим специалистам одновременно обсуждать клинический случай с возможностью просмотра гистологических препаратов, изображений КТ и МРТ. Все данные пациента представлены в виде полноценных первичных источников (оцифрованные препараты и DICOM файлы). В комфортном режиме вне зависимости от того, в каком городе или стране находится специалист, он сможет принять участие в дискуссии удаленно. Это позволяет обмениваться знаниями, опытом, приобретать новые профессиональные контакты и постоянно находиться на связи с коллегами.

Участие в проекте бесплатное, необходима предварительная регистрация.

Лидером первого раунда проекта «Oncology Puzzles» станет заведующий отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, национальный представитель России в ESMO, доктор медицинских наук Трякин Алексей Александрович.

Участники, прошедшие весь раунд проекта и давшие правильные ответы на каждом его этапе, получат 4 кредита по программе непрерывного медицинского образования Министерства здравоохранения РФ.

Основная врачебная специальность учебного мероприятия – онкология.

Целевая аудитория: генетика, клиническая лабораторная диагностика, клиническая фармакология, лабораторная генетика, лечебное дело, онкология, патологическая анатомия, радиология, радиотерапия, фармацевтическая технология, функциональная диагностика, хирургия.

Все подробности вы можете найти на сайте oncologypuzzles.ru.

ПЕРЕСМОТР КРИТЕРИЕВ ДЛЯ УЧАСТИЯ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Введение критериев включения для участия в клинических исследованиях необходимо для отбора потенциальных участников и повышения безопасности проводимого исследования. Тем не менее, ряд ученых считают, что критерии включения для онкологических больных являются слишком строгими, что приводит к ограничению числа потенциальных участников. Не так давно была предпринята попытка пересмотреть и модернизировать критерии включения для участия в исследованиях больных злокачественными новообразованиями. С целью оценки существующих к ним требований авторами настоящей работы был выполнен обзор критериев включения для проведения клинических исследований с участием новых исследовательских препаратов, представленных FDA в 2015 г.

На основании полученных результатов был сделан вывод о том, что существующие критерии для участия больных злокачественными новообразованиями в клинических исследованиях сужают популяцию потенциальных участников и ограничиваются включением пациентов, имеющих низкий риск прогрессирования заболевания. Авторы анализа обсудили потенциальные возможности расширения критериев включения с целью вовлечения большего числа больных в клинические исследования. Это позволит не только отразить истинный профиль пациентов, но и повысит их участие в клинических исследованиях и, как следствие этого, увеличит возможность их доступа к новым исследовательским препаратам.

Источник: *Jin S, Pazdur R, SridharaShow R, et al. Re-evaluating eligibility criteria for oncology clinical trials: analysis of investigational new drug applications in 2015. Journal of Clinical Oncology – published online before print October 2, 2017.*



PALOMA-2: Рандомизированное двойное слепое исследование III фазы[3] (N=666)				PALOMA-3: Рандомизированное двойное слепое исследование III фазы[4] (N=521)
ИБРАНСА® + ингибитор ароматазы у больных в постменопаузе в 1-й линии терапии > 2-х лет мВБП[3]		Пре-/перименопауза*	✓	ИБРАНСА® + фулвестрант после прогрессии на предшествующей терапии В 2 раза снижает риск прогрессирования, сохраняя качество жизни[2,4]
	✓	Постменопауза	✓	
	✓	1-я линия	✓	
		Последующие линии	✓	
	✓	Предшествующая химиотерапия	✓	
	✓	Висцеральные метастазы	✓	

*Женщинам в пре- или перименопаузе должны назначаться агонисты рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона

Список литературы: 1. Rugo HS, et al. J Clin Oncol. 23 May 2016. Epub ahead of print. **2.** Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ИБРАНСА® (ЛП-003878 от 03.03.2017). **3.** Finn RS, et al. N Engl JMed. 2016;375(20):1925-1936. **4.** Cristofanilli M, et al. Lancet Oncol.2016;17(4):425-439.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИБРАНСА®[2]

Регистрационный номер: ЛП-003878. **Международное непатентованное название:** палбоциклиб. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав** 1 капсула содержит: *Активное вещество:* палбоциклиб 75мг, 100мг, 125мг. **Фармакотерапевтическая группа:** ингибитор протеинтирозинкиназы. **Код АТХ:** L01XE33. **Показания к применению:** Препарат Ибранса в сочетании с гормонотерапией показан для лечения местнораспространенного или метастатического рака молочной железы положительного по гормональным рецепторам (HR+), отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-): - в сочетании с ингибитором ароматазы в качестве 1-й линии терапии у женщин в постменопаузе; - в сочетании с фулвестрантом у женщин, получавших предшествующую терапию. **Противопоказания:** - повышенная чувствительность к палбоциклибу и другим компонентам препарата; - умеренное или тяжелое нарушение функции печени (общий билирубин > 1,5 × ВГН при любом уровне активности АСТ) (применение при данных состояниях не изучалось); - тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина (КК) < 30 мл/мин) (применение при данном состоянии не изучалось); - необходимость в проведении гемодиализа (применение при данном состоянии не изучалось); - беременность и период грудного вскармливания (надлежащих и строго контролируемых исследований не проводилось); - детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены). **С осторожностью:** Препарат Ибранса следует применять с осторожностью у пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Следует избегать одновременного приема палбоциклиба с мощными индукторами и ингибиторами изофермента CYP3A, а также ингибиторами протонной помпы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). **Способ применения и дозы:** препарат Ибранса следует принимать внутрь вместе с пищей, приблизительно в одно и то же время каждый день. Капсулы следует проглатывать целиком (не разжевывая, не разламывая и не открывая их перед проглатыванием). Нельзя проглатывать капсулы, если они разломаны, имеют трещины или их целостность нарушена иным образом. Рекомендуемая схема приема: 125 мг один раз в сутки в течение 21 дня с последующим перерывом на 7 дней (схема 3/1) (таким образом, полный цикл составляет 28 дней) в сочетании с фулвестрантом в дозе 500 мг, внутримышечно в 1, 15 и 29 день и далее 1 раз в месяц. Терапию продолжают до тех пор, пока наблюдается положительный эффект от лечения. При развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время. Перед началом и во время лечения препаратом Ибранса в сочетании с фулвестрантом, женщины в пери- и перименопаузе должны пройти курс лечения агонистом рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона (ЛГ-РГ) в соответствии с локальной клинической практикой. **Модификация дозы:** Модификация дозы препарата Ибранса рекомендуется с учетом индивидуальной безопасности и переносимости. Лечение некоторых нежелательных реакций может потребовать временного прекращения приема препарата/переноса приема на более поздний срок и/или снижения дозы, либо полной отмены препарата в соответствии с графиком снижения дозы, приведенным в полной инструкции по медицинскому применению (также см. разделы «Особые указания» и «Побочное действие»). Перед применением необходимо внимательно изучить инструкцию по применению лекарственного препарата для медицинского применения. **Побочные действия** Следующие побочные явления отмечались очень часто (≥ 1/10) и часто (≥ 1/100 и < 1/10): очень часто - инфекции, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия; пониженный аппетит; головная боль; стоматит; тошнота, диарея, рвота, запор; утомляемость; сыпь; алопеция часто – нечёткость зрения, увеличение слезотечения, сухость глаз; дисгевзия; носовое кровотечение, сухость кожных покровов, общая слабость, гипертермия. **Передозировка:** Антидот палбоциклиба неизвестен. Медицинская помощь при передозировке препаратом Ибранса должна включать общую поддерживающую терапию. **Условия хранения:** Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 2 года. *Полная информация представлена в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения (регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛП-003878 от 3.03.2017).*

Pfizer Oncology

ООО «Пфайзер Инновации»:
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной» (Блок С).
Тел.: +7 (495) 287 50 00 Факс: +7 (495) 287 53 00

PP-IBR-RUS-0027
10.11.2017

ОСИМЕРТИНИБ ВЫИГРАЛ СОРЕВНОВАНИЕ У ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗЫ ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ ПРИ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО С МУТАЦИЕЙ ГЕНА EGFR



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

В начале 2017 года я писал об успехах осимертиниба при лечении больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с наличием мутации T790M. Эта мутация в гене EGFR позволяет опухолевой клетке выжить при терапии ингибиторами тирозинкиназы рецептора EGFR, такими как гефитиниб, эрлотиниб или афатиниб. Эти препараты рекомендованы для проведения системной терапии первой линии у больных НМРЛ с активирующими мутациями гена EGFR. Несмотря на впечатляющую частоту объективных эффектов и симптоматическое улучшение при их назначении в первой линии, у подавляющего большинства больных отмечается прогрессирование болезни в сроки от 10 до 18 мес. Существует несколько механизмов резистентности к ингибиторам тирозинкиназы EGFR первого-второго поколений, но наиболее частой причиной резистентности является повторная мутация в гене EGFR T790M (замена треонина на метионин в позиции 790 экзона 20), следствием которой является изменение пространственной структуры активных центров тирозинкиназы рецептора и потеря блокирующего контакта ингибиторами первого-второго поколения. Мутация T790M наблюдается у 50-60% больных с резистентностью к ингибиторам тирозинкиназы первого-второго поколения.

До недавнего времени при возникновении резистентности к ингибиторам тирозинкиназы рецептора EGFR больным назначали цисплатин-содержащую химиотерапию, которая способна индуцировать клинический эффект у 30-40% больных на срок 4-5 месяцев. Осимертиниб является пероральным необратимым ингибитором тирозинкиназы EGFR при одновременном наличии как активирующих мутаций, так и мутации T790M. Его клиническая эффективность при резистентности, обусловленной мутацией T790M, была отмечена на этапе проведения I-II фаз клинических исследований (исследование AURA1 и 2) [1].

Зарегистрированная высокая активность и хорошая переносимость осимертиниба у больных НМРЛ с резистентностью к ингибиторам тирозинкиназы EGFR вследствие мутации T790M сделала актуальным проведение рандомизированного исследования по сравнению эффективности осимертиниба и цисплатин-содержащей химиотерапии в этой популяции больных. В рандомизированном исследование AURA3 у 419 больных метастатическим НМРЛ с активирующими мутациями гена EGFR и прогрессированием на фоне лечения ингибиторами тирозинкиназы первого-второго поколений вследствие мутации T790M сравнивали эффективность осимертиниба 80 мг внутрь ежедневно постоянно или химиотерапии пеметрекседом 500 мг/м2 и карбоплатином AUCx5 или цисплатином 75 мг/м2 каждые 3 недели 6 курсов с последующей поддержкой пеметрекседом [2]. В группе химиотерапии разрешался перевод больного на осимертиниб в случае прогрессирования заболевания. Основным критерием эффективности была медиана времени без прогрессирования.

При медиане наблюдения 8,3 мес. медиана времени без прогрессирования была достоверно больше в группе осимертиниба в сравнении с химиотерапией: 10,1 мес. и 4,4 мес. (HR=0,30; p<0,001). Частота объективного эффекта составила 71% в группе осимертиниба и 31% в группе химиотерапии, а их продолжительность – 9,7 мес. и 4,1 мес. соответственно. Увеличение времени без прогрессирования отмечено у 144 больных с наличием метастазов в ЦНС при назначении осимертиниба: 8,5 мес. и 4,2 мес. Осимертиниб обладал лучшей переносимостью, о чем свидетельствует частота побочных эффектов 3-4 степени 23% в сравнении с 47% в группе химиотерапии.

Таким образом, проведенные исследования показали, что осимертиниб обладает высокой эффективностью и хорошей переносимостью у больных с резистентностью к ингибиторам тирозинкиназы первого-второго поколений вследствие мутации T790M. Назначение осимертиниба достоверно увеличивает время без прогрессирования по сравнению со стандартной химиотерапией комбинациями с включением переметрекседа и производных платины.

В свете полученных результатов логичным выглядит желание оценить эффективность осимертиниба в качестве первой линии системной терапии в сравнении ингибиторами первого поколения. Этому было посвящено рандомизированное исследование III фазы FLAURA, в котором больные с активирующей мутацией гена EGFR (L858R или ex19del) получали осимертиниб в дозе 80 мг ежедневно или инигибиторы первого поколения (гефитиниб в дозе 250 мг или эрлотиниб в дозе 150 мг ежедневно) [3]. Лечение продолжалось до признаков прогрессирования или непереносимой токсичности. В случае прогрессирования заболевания больных, которые получали гефитиниб или эрлотиниб, можно было переводить на прием осимертиниба. Разрешалось включение больных с наличием метастазов в головной мозг при стабильном неврологическом состоянии. Основным критерием эффективности была медиана времени до прогрессирования, дополнительными критериями были общая продолжительность жизни, частота объективного эффекта и его продолжительность и токсичность.

В исследование было включено 556 больных. Медиана возраста пациентов, большинство (63%) из которых были женщины, составила 64 года. Преобладающим гистологическим подтипом была аденокарцинома (98%) с наличием мутации ex19del и L858R – 63% и 37% соответственно. Метастазы в головной мозг были диагностированы на момент включения в протокол у 20% пациентов. В контрольной группе гефитиниб и эрлотиниб получали 66% и 34% больных соответственно. При медиане наблюдения 15 мес. прогрессирование заболевания отмечено у 136 (49%) и 206 (74%) больных в группе осимертиниба и контроля соответственно, медиана времени до прогрессирования составила 18,9 мес. и 10,2 мес., что соответствует достоверному снижению относительного риска прогрессирования на 54% (HR=0,46; p<0,001). При подгрупповом анализе преимущество осимертиниба наблюдалось во всех изученных подгруппах, включая расовую принадлежность, тип мутации и присутствие или отсутствие метастазов в ЦНС. Медиана времени до прогрессирования у больных с наличием поражения ЦНС составила 15,2 мес. и 9,6 мес. при приеме осимертиниба или гефитиниба-эрлотиниба соответственно (HR=0,47; p<0,001).

Частота объективного эффекта составила 80% и 76% в группе осимертиниба и контроля соответственно, продолжительность эффекта – 17,2 мес. и 8,5 мес. В группе гефитиниба-эрлотиниба 55 (43%) больных с прогрессированием заболевания получали осимертиниб в качестве терапии второй линии. При коротком сроке наблюдения выживаемость на срок 18 мес. составила 83% в группе осимертиниба и 71% в группе контроля, что соответствует снижению относительного риска смерти на 37% (HR=0,63; p<0,007).

Частота побочных эффектов 2-3 степени составила 34% в группе осимертиниба и 45% в группе контроля. Наиболее частыми побочными эффектами любой степени были кожная сыпь (58% и 78% соответственно), диарея (58% и 57%) и сухость кожи (36% в каждой группе). Удлинения интервала QT чаще наблюдали в группе осимертиниба (10% и 5%), интерстициальная болезнь легких отмечена у 6 больных в группе осимертиниба и у 4 в контроле. На фоне лечения отмечено 6 фатальных исходов в группе осимертиниба и 10 – в контроле. Лечение было прервано досрочно по причине токсичности у 47 (13%) больных на фоне осимертиниба и у 49 (18%) – в группе гефитиниба-эрлотиниба.

Авторы приходят к выводу, что у больных НМРЛ с наличием активирующих мутаций в гене EGFR лечение осимертинибом в качестве первой линии системной терапии обладает большей противоопухолевой эффективностью и меньшей токсичностью по сравнению с приемом ингибиторов первого поколения тирозинкиназы рецептора EGFR. Можно ожидать, что осимертиниб будет зарегистрирован и рекомендован для проведения первой линии терапии в качестве стандартной и наиболее эффективной опции.

Литература:

1. Goss G, Tsai C-M, Shepherd F, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790 Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicenter, open-label, single arm, phase 2 study. Lancet Oncol., 2016; 17: 1643-52.

2. Mok TS, Wu YL, Ahn M, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. N. Engl. J. Med. 2017; 376: 629-40.

3. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N. Engl. J. Med., published online November 18, 2017.

FDA ПРИСВОИЛО СТАТУС «ПРОРЫВНОЙ ТЕРАПИИ» ОСИМЕРТИНИБУ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО, ИМЕЮЩИХ МУТАЦИЮ ГЕНА EGFR

9 октября 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) присвоило статус «прорывной терапии» препарату фармацевтической компании AstraZeneca осимертинибу (Тагриссо). Настоящее решение касается первой линии терапии больных метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), имеющих мутацию гена EGFR.

Решение FDA основано на результатах клинического исследования III фазы FLAURA, в котором эффективность и безопасность терапии осимертинибом сравнивалась с терапией ингибиторами тирозинкиназы EGFR у больных местно-распространенным или метастатическим НМРЛ, имеющих мутацию гена EGFR и не получавших ранее лечение по поводу распространенного процесса. В соответствии с полученными результатами медиана выживаемости без прогрессирования составила 18,9 мес. в группе осимертиниба и 10,2 мес. в группе эрлотиниба (Тарцева) или гефитиниба (Иресса). При проведении подгруппового анализа были получены аналогичные данные.

Профиль безопасности проводимого лечения соответствовал ранее известной информации. Среди частых нежелательных явлений в группе больных, получавших осимертиниб, были диарея (58% независимо от степени тяжести [2% ≥3 степени]) и сухость кожных покровов (32% независимо от степени тяжести [<1% ≥3 степени]). Среди частых нежелательных явлений у больных в контрольной группе были диарея (57% независимо от степени тяжести [2% ≥3 степени]) и акнеформный дерматит (48% независимо от степени тяжести [5% ≥3 степени]). Нежелательные явления ≥3 степени были зарегистрированы у 34% больных в группе осимертиниба и 45% пациентов в контрольной группе. В связи с развитием нежелательных явлений лечение было прекращено у 13% и 18% участников соответственно.

28 сентября 2017 г. были внесены изменения в рекомендации NCCN, касающиеся включения осимертиниба в первую линию терапии больных местно-распространенным или метастатическим НМРЛ, имеющих мутацию гена EGFR. Настоящее показание еще не получило одобрения FDA.

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

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИМАТИНИБА У БОЛЬНЫХ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ EORTC

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСТ) оформились в отдельную нозологию в начале 90-х годов прошлого столетия, выделившись из мезенхимальных опухолей. Одним из важнейших дифференциальных факторов для постановки диагноза является наличие экспрессии в опухолевых клетках рецептора c-Kit. Известно, что ГИСТ – абсолютно резистентная опухоль к существующим цитостатикам, и наличие местнораспространенной неоперабельной или метастатической опухоли неминуемо приводило к смерти этих больных в короткие сроки. Поэтому большим сюрпризом восприняли сообщения, что иматиниб, ингибитор химерного белка BCR-ABL у больных с ХМЛ, индуцирует клинические регрессии у больных ГИСТ. Это послужило основанием для изучения эффективности иматиниба при этом заболевании.

В майском номере JCO опубликованы десятилетние итоги исследования EORTC по изучению двух доз иматиниба у больных распространенным ГИСТ. Целью исследования было определение наиболее эффективной дозы иматиниба при этом заболевании. В исследование включались больные местнораспространенной или метастатической ГИСТ с наличием экспрессии c-Kit. Разрешалось включение пациентов с прогрессированием после ранее проведенной химиотерапии. Больные были рандомизированы в группы приема препарата в дозе 400 мг или 800 мг внутрь ежедневно перорально. У больных с начальной дозой иматиниба 400 мг разрешалось увеличить дозу препарата до 800 мг в случае доказанной прогрессии заболевания. Основным критерием эффективности была медиана времени до прогрессирования, вторичными критериями были общая выживаемость, частота объективного эффекта, токсичность и качество жизни. У больных с прогрессированием на 400 мг и переходом на дозу 800 мг рассчитывали время до прогрессирования от момента начала приема 800 мг до признаков прогрессирования на этой дозе.

За период 2001-2002 гг. в исследование были включены и получали лечение 946 больных (по 473 в каждую группу). Медиана наблюдения составила 10,9 лет. На этот период 95 больных продолжают прием препарата. Остальные больные прекратили участие в протоколе по причине прогрессии заболевания (68% в обеих группах), отказа от участия в исследовании (7% в группе 400 мг и 4,5% в группе 800 мг), токсичности (5,3% и 5,9% соответственно). В ходе исследования 175 больных были прооперированы на фоне регрессии опухоли или в случае прогрессии заболевания. Не отмечено достоверной разницы в эффективности терапии в зависимости от дозы препарата: 10-летняя выживаемость без прогрессирования составила 9,5% для 400 мг и 9,2% для 800 мг (HR=0,9; p=0,18), 10-летняя общая выживаемость – 19,4% и 21,5% соответственно (HR=0,93; p=0,31), частота объективных эффектов – 51% и 57% соответственно.

При проведении многофакторного анализа наибольшее влияние на увеличение времени до прогрессирования оказывали общее состояние больного, ранее проведенная химиотерапия, наибольший размер опухолевого очага и наличие мутации c-Kit, которые повышают шанс ответа на иматиниб. При этом было показано, что при наличии мутации в 9 экзонегена c-Kit прием иматиниба в дозе 800 мг достоверной увеличивал общую продолжительность жизни по сравнению с дозой в 400 мг. В группе 400 мг из 417 больных с прогрессированием переход на дозу 800 мг был осуществлен у 196. Медиана времени до прогрессирования после перехода на большую дозу иматиниба составила 3,6 мес.

Таким образом, в данном исследовании на большом количестве пациентов убедительно продемонстрирована эффективность иматиниба. Для всех больных в исследовании медиана времени до прогрессирования и продолжительности жизни составила 1,9 и 3,9 года. Около 10% больных живут без признаков прогрессирования и около 20% пережили срок 10 лет и более. Показана примерно равная эффективность обеих изученных доз иматиниба. Лишь у больных с наличием мутации в 9 экзоне гена c-Kit прием 800 мг препарата сочетается с существенным улучшением результатов лечения по сравнению с 400 мг. Во многих клинических рекомендациях показано определение этой мутации и прием большей дозы иматиниба в случае ее обнаружения. Другие изученные факторы не определили больных, которые могут выигрывать от назначения большей дозы препарата. Поэтому для большинства больных ГИСТ следует начинать лечение в дозе 400 мг в день с последующим ее увеличением до 800 мг в случае прогрессирования. Несмотря на существенный прогресс в лечении ГИСТ с появлением иматиниба, у подавляющего большинства больных в течение 2-3 лет лечения развивается резистентность к препарату, сопровождающаяся прогрессированием и смертью. Все это делает актуальным изучение механизмов резистентности и поиск новых мишеней при ее развитии у больных ГИСТ.

Литература:

1. Casali PG, Zalcberg J,Le Cesne A, et al. Ten-year progression-free and overall survival in patients with unresectable or metastatic GI stromal tumors: long-term analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Italian Sarcoma Group, and Australasian Gastrointestinal Trials Group intergroup phase III randomized trial on imatinib at two doses levels. J. Clin. Oncol. 2017; 35: 1713-1720.

ПЕМБРОЛИЗУМАБ ДЕМОНСТРИРУЕТ БОЛЬШУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И МЕНЬШУЮ ТОКСИЧНОСТЬ В СРАВНЕНИИ С ХИМИОТЕРАПИЕЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВТОРОЙ ЛИНИИ У БОЛЬНЫХ УРОТЕЛИАЛЬНЫМ РАКОМ

Метастатический уротелиальный рак относится к заболеваниям, малочувствительным к химиотерапии. За последние 20 лет только использование цисплатин-содержащих комбинаций при проведении первой линии химиотерапии позволило увеличить медиану продолжительность жизни до 12-15 месяцев. При прогрессировании заболевания чаще всего назначаются таксаны, целесообразность которых не была доказана в рандомизированных исследованиях, или винка-алкалоид винфлунин, который в рандомизированном исследовании продемонстрировал 3-месячную прибавку в продолжительности жизни по сравнению с поддерживающей терапией. Частота объективных эффектов при проведении терапии второй линии не превышает 10% при медиане продолжительности жизни не более 6 мес. Все это делает актуальным разработку новых подходов в лекарственной терапии уротелиального рака.

В 2016 году произошла регистрация сразу двух препаратов из группы ингибиторов контрольных точек иммунного ответа для проведения второй линии лечения в случае прогрессирование после цисплатин-содержащих комбинаций. Ниволумаб – моноклональное антитело к рецептору PD-1 и атезолизумаб – моноклональное антитело к лиганду PD-L1 были зарегистрированы на основании результатов II фазы, продемонстрировавшей достижение частоты объективных эффектов у 15-20% больных, большинство из которых было длительными, а также умеренную токсичность. Для обоих препаратов в настоящее время проводятся рандомизированные исследования по сравнению с химиотерапией для подтверждения их эффективности и безопасности.

В журнале The New England Journal of Medicine опубликованы предварительные результаты рандомизированного исследования пембролизумаба в сравнении с химиотерапией в качестве второй линии системного лечения (исследование KEYNOTE-045). Пембролизумаб является гуманизированным моноклональным антителом к рецептору PD-1. Блокада этого рецептора с помощью пембролизумаба препятствует инактивации цитоктоксических Т-лимфоцитов, ответственных за реализацию противоопухолевого иммунитета. В данном исследовании пембролизумаб сравнивали с таксанами (паклитаксел или доцетаксел) или винфлунином по выбору врача. В исследование включали больных уротелиальным раком с прогрессией заболевания в течение 12 месяцев после ранее проведенной химиотерапии с включением производных платины, с наличием измеряемых проявлений болезни, в общем удовлетворительном состоянии (ECOG 0,1). Больные были рандомизированы в группу пембролизумаба 200 мг или химиотерапии (паклитаксел 175 мг/м2, доцетаксел 75 мг/м2 или винфлунин 320 мг/м2) каждые 3 недели до признаков прогрессирования или непереносимой токсичности. Пембролизумаб отменяли после 2 лет лечения, больные с полной регрессией могли прекратить прием препарата после 24 недель лечения. Всем больным производили иммуногистохимическое определение экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками с помощью тест системы DAKO (IHC 22C3) в архивном материале или свежей полученной биопсии. Основным критерием эффективности были медианы продолжительности жизни и времени без прогрессирования. Также анализировалась частота объективного эффекта и токсичность проводимой терапии. Противоопухолевая эффективность оценивалась в группах больных с экспрессией PD-L1 менее и более 1% и 10%.

В исследование было включено 266 и 255 больных, которые получали пембролизумаб и химиотерапию соответственно. В группе химиотерапии примерно равное количество больных получали паклитаксел, доцетаксел и винфлунин. Медиана возраста больных составила 67 лет, у 30% больных отмечена экспрессии PD-L1 более 10%, у 85% первичная опухоль располагалась в мочевом пузыре, у 87% имелись висцеральные метастазы. При медиане наблюдения 14,1 мес. медиана продолжительности жизни составила 7,4 мес. в группе химиотерапии и 10,3 мес. в группе пембролизумаба, что соответствует снижению относительного риска смерти на 27% (p=0,002). Одногодичная выживаемость была 43,9% в группе пембролизумаба и 30,7% в группе химиотерапии. Выигрыш в увеличении продолжительности жизни наблюдался во всех анализируемых подгруппах, за исключением больных, ранее никогда не куривших. Назначение пембролизумаба достоверно уменьшило относительный риск смерти на 39% в группе больных с экспрессией PD-L1 более 1% и недостоверно на 11% с экспрессией менее 1%. Этот же показатель в группах с экспрессией PD-L1 более 10% и менее 10% составил 43% и 20%.

Не отмечено разницы во времени до прогрессирования при назначении пембролизумаба и химиотерапии, медиана которой составила 2,1 и 3,3 мес. соответственно. Одногодичная выживаемость без прогрессирования была 16,8% в группе пембролизумаба и 6,2% в группе химиотерапии. Частота объективного эффекта была достоверно выше в группе пембролизумаба: 21% и 11%. Медиана продолжительности лечебного эффекта составила 4,3 мес. в группе химиотерапии и не достигнута в группе пембролизумаба. У 72% больных с эффектом от пембролизумаба он продолжается на момент написания статьи.

Переносимость терапии была лучшей в группе пембролизумаба. Частота побочных эффектов 3-4 степени составила 15% в группе иммунотерапии и 49,4% в группе химиотерапии. Наиболее частыми побочными эффектами в группе пембролизумаба были кожный зуд (20%), слабость (14%), тошнота (11%) и диарея (9%). Среди серьезных побочных эффектов наблюдали пневмонит (2,3%), колит (1,1%) и нефрит (0,8%). Один больной умер от явлений пневмонита.

Таким образом, авторы делают вывод о преимуществе назначения пембролизумаба по сравнению с химиотерапией в качестве второй линии системной терапии при прогрессировании после цисплатин-содержащих комбинаций. При медиане наблюдения 14 мес. отмечается достоверное снижение относительного риска смерти на 27% . Можно надеяться на дальнейшее снижение риска смерти, так как большинство больных с объективным эффектом в группе пембролизумаба продолжают жить без признаков прогрессирования. Эффект от назначения пембролизумаба наблюдался у всех больных независимо от экспрессии PD-L1, однако наибольший достоверный выигрыш отмечен у больных с экспрессией более 1%. Терапия пембролизумабом обладала меньшей токсичностью и лучшей переносимостью по сравнению с химиотерапией. На основании этого пембролизумаб является предпочтительной второй линией системной терапии больных метастатическим раком уротелия. В настоящее время проводятся рандомизированные исследования по оценке эффективности и токсичности ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб) в качестве первой линии системной терапии.

Литература:

Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 2017; 376: 1015-1026.

XXI РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС: ПРОФ. ЭЛЛА ЭВРОН ВПЕРВЫЕ ПРЕДСТАВИЛА РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ II ФАЗЫ ПО ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМУ ДВУСТОРОННЕМУ ОБЛУЧЕНИЮ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЙ ОПЕРАЦИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С BRCA1/2 МУТАЦИЕЙ



Деньгина Наталья Владимировна
Ульяновский онкологический диспансер, Ульяновск

15 ноября 2017 года состоялось беспрецедентное событие в российской онкологии: на совместной радиотерапевтической сессии двух профессиональных сообществ ASTRO и RUSSCO «Неоднозначные вопросы лучевой терапии злокачественных опухолей» в рамках XXI Российского онкологического конгресса доктором Эллой Эврон из Израиля впервые в мире были доложены результаты рандомизированного исследования II фазы по профилактическому двустороннему облучению молочных желез после органосохраняющей операции у больных раком молочной железы с BRCA1/2 мутацией.

Интрига профилактического воздействия на молочные железы, прежде всего хирургического, всколыхнула мир в 2013 году, когда одна из первых красавиц мирового кинематографа – Анджелина Джоли – решилась на двустороннюю мастэктомию с профилактической целью, узнав о наличии мутации гена BRCA, что повышает риск развития злокачественной опухоли в молочной железе до 80%. Сотни тысяч женщин в мире – и те, для которых диагноз рака молочной железы уже стал фактом, и те, кого сама мысль о возможности возникновения у них этой опухоли приводила в ужас, поставили перед собой вопрос: если это сделала Джоли – не должна ли это сделать и я?

В России профилактическое удаление молочных желез проводится только в случае постановки диагноза рака с BRCA мутацией. С одной стороны, нет органа – нет проблемы, и риск развития опухоли в здоровой молочной железе практически равен нулю. С другой стороны – каково женщине в расцвете лет (а большинство таких пациенток молоды) решиться на подобную операцию, лишиться самого главного элемента своей привлекательности, имея при этом возможный риск осложнений оперативного вмешательства? Никто не может изначально предсказать, какое физическое и психологическое воздействие может оказать такая операция на пациентку, как это скажется на ее личной, в том числе и сексуальной, жизни. Вариант профилактического облучения способен решить часть этих проблем, и исследователи из Израиля поставили перед собой задачу показать не меньшую эффективность лучевого воздействия на молочные железы в плане снижения риска развития рака в здоровом органе, а также оценить степень негативных последствий такого лечения. Предварительные доклинические исследования в этом направлении показали эффективность данного подхода: у лабораторных крыс риск развития опухоли был снижен практически втрое.

В исследование была включена 161 пациентка с излеченным раком молочной железы с BRCA1/2 мутацией (после стандартного органосохраняющего лечения) в возрасте старше 30 лет, которая согласилась на этот вариант лечения, будучи предупрежденной, что в случае рецидива следующим этапом будет мастэктомия. Все пациентки прошли магнитно-резонансную томографию до начала лечения для того, чтобы убедиться в отсутствии опухолевых образований в молочных железах, и затем получили 50 Гр на область здоровой железы. В итоге на протяжении почти 5 лет наблюдения лечение не привело к увеличению осложнений, как это изначально предполагалось, и все пациентки остались вполне удовлетворены косметическим эффектом облучения молочной железы. Израильским исследователям удалось достичь главного: они продемонстрировали, что экспериментальный подход – профилактическое облучение – позволил значительно снизить риск развития злокачественной опухоли в здоровой молочной железе; только у одной пациентки, причем спустя лишь 80 месяцев, был обнаружен рак, тогда как в группе наблюдения их было 9, и срок до выявления опухоли был значительно ниже – не более 24 месяцев. Практикующих специалистов обеспокоил факт появления вторичной, как считается, индуцированной излучением, саркомы молочной железы у одной пациентки. Однако у нее, в отличие от других, были выявлены мутации сразу двух генов BRCA, поэтому сложно сказать определенно, явилось ли профилактическое облучение причиной данной патологии или множественные генетические поломки в организме повышают риск развития и других опухолей.

Без сомнения, подход израильских коллег к профилактике развития второго рака молочной железы – это лишь первый шаг в данном направлении. Большее количество пациентов, наблюдаемых в течение большего периода времени, покажут более достоверные результаты, и мы с нетерпением будем ждать их. Но абсолютно ясно одно: где бы ни были в дальнейшем продемонстрированы эти результаты, на европейских или американских конгрессах – весь мир будет знать, что первые данные исследования были доложены именно в Москве, на XXI Российском онкологическом конгрессе.

Видео доклада доступно на сайте RosOncoWeb

XXI РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС: ПРОФ. Л.Э. ЗАВАЛИШИНА ВПЕРВЫЕ ПРЕДСТАВИЛА РЕЗУЛЬТАТЫ СОВМЕСТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ RUSSCO-RSP ПО ГАРМОНИЗАЦИИ ОЦЕНКИ ЭКСПРЕССИИ PD-L1 У БОЛЬНЫХ УРОТЕЛИАЛЬНЫМ РАКОМ

16 ноября 2017 года в рамках общего собрания членов RUSSCO профессор Завалишина Лариса Эдуардовна представила результаты совместного исследования RUSSCO и Российского общества патологоанатомов (RSP) по гармонизации оценки экспрессии PD-L1 у больных уротелиальным раком. В исследовании принимали участие лаборатории из Москвы, Ростова-на-Дону, Санкт-Петербурга.

В настоящее время несколько ингибиторов контрольных точек продемонстрировали эффективность в клинических исследованиях у больных распространенным уротелиальным раком. Эффективность этих препаратов была показана во всех группах пациентов, однако наибольшая – у пациентов с экспрессией PD-L1, ранее получавших лекарственное лечение. Для каждого препарата существует свой тест по оценке экспрессии PD-L1.

Задачей настоящего сравнительного исследования была оценка экспрессии PD-L1 на клетках уротелиального рака, а также на иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль, тремя различными методами с использованием клонов Ventana SP142, Ventana SP263 и DAKO 22C3. Каждый клон изучался в отдельном исследовании эффективности ингибиторов контрольных точек, и до настоящего времени точно неизвестно, можно ли использовать любой клон перед назначением препаратов. «Подобные исследования, направленные на гармонизацию методов PD-L1 тестирования, проводились для рака легкого, однако для рака мочевого пузыря таких исследований нет», – отметила Лариса Эдуардовна.

Материал опухоли 100 пациентов оценивался иммуногистохимически с использованием указанных клонов. Следовательно, в исследовании выполнено 300 тестов, что делает его самым крупным. Пациенты были преимущественно мужчины (89%) и имели в 45%/45% случаев стадии T1 и T2. Окрашивание иммунных клеток отмечалось чаще, чем окрашивание опухолевых клеток вне зависимости от теста. Коэффициенты Пирсона для иммунных клеток были 0.5, 0.69 и 0.85 между SP142/22C3, SP263/22C3 и SP142/SP263 соответственно. Коэффициенты Пирсона для опухолевых клеток были 0.93, 0.99 и 0.91 для тех же пар.

Основываясь на сравнении тестов по установленным клиническим значениям, был сделан вывод, что в случае получения негативного результата вероятность согласия между всеми тестами высокая (91-100%). Если один из тестов оказывается положительным, то вероятность положительности второго теста около 50%, и, следовательно, необходимо для назначения лекарственного препарата подтвердить результат, используя «родной» для этого препарата тест. Результаты настоящего исследования являются предварительными, но могут быть учтены при планировании клинических исследований.

Окончательные результаты исследования были отобраны к презентации на симпозиуме 2018 GU ASCO. Видео доклада доступно на сайте RosOncoWeb

FDA ОДОБРИЛО АЛЕКТИНИБ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ALK-ПОЗИТИВНЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

6 ноября 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в обычном режиме одобрило алектиниб (Alecensa) в лечении больных ALK-позитивным метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Наличие мутации ALK должно быть подтверждено специальным тестом, утвержденным FDA.

Ранее в декабре 2015 г. FDA ускоренно одобрило алектиниб в лечении больных ALK-позитивным НМРЛ, имеющих прогрессирование заболевания на терапии кризотинибом (Xalkori) или при его индивидуальной непереносимости. Одобрение было основано на данных по частоте объективного ответа, полученных в 2 клинических исследованиях (38% среди 87 больных и 44% среди 138 пациентов).

Настоящее решение основано на результатах, полученных в клиническом исследовании 3 фазы ALEX. В этом рандомизированном многоцентровом открытом исследовании приняли участие 303 больных ALK-позитивным НМРЛ, ранее не получавших системной терапии по поводу метастатического процесса. У всех участников наличие мутации ALK должно было быть подтверждено тестом VENTANA ALK (D5F3) CDx Assay. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы, одна из которых (n=152) находилась на терапии алектинибом (600 мг per os × 2 р/д), а вторая (n=151) – кризотинибом (250 мг per os × 2 р/д). По данным независимого комитета, медиана выживаемости без прогрессирования составила 25,7 мес. в группе алектиниба (95% ДИ 19,9 – не достигнута) и 10,4 мес. в группе кризотиниба (95% ДИ 7,7-14,6; ОР 0,53; 95% ДИ 0,38-0,73; p<0,0001). Частота метастатического поражения головного мозга была значительно ниже в группе алектиниба (12% и 45% соответственно). Показатель частоты объективного ответа составил 79% в группе алектиниба (95% ДИ 72-85) и 72% в группе кризотиниба (95% ДИ 64-79). Из 120 участников, ответивших на терапию алектинибом, у 64% продолжительность ответа составила ≥12 мес. Аналогичный показатель у 109 больных в группе кризотиниба составил 36%.

Алектиниб рекомендован в дозе 600 мг, принимаемой перорально 2 р/д вместе с пищей.

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

ОДОБРЕНО FDA

ОПУХОЛИ ЖКТ

FDA ОДОБРИЛО НИВОЛУМАБ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С ВЫСОКОЙ МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТЬЮ ИЛИ НАРУШЕНИЕМ МЕХАНИЗМА РЕПАРАЦИИ НЕСПАРЕННЫХ ОСНОВАНИЙ ДНК

1 августа 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило ниволумаб (Опдиво) в лечении больных (взрослых и детей ≥12 лет) метастатическим колоректальным раком (мКРР) с высокой микросателлитной нестабильностью (microsatellite instability–high – MSI-H) или нарушением механизма репарации неспаренных оснований ДНК (mismatch repair deficient – dMMR). Речь идет о пациентах с прогрессированием заболевания после химиотерапии с включением фторпиримидинов, оксалиплатина и иринотекана. Одобрение настоящего показания является ускоренным и основано на данных по частоте объективного ответа (ЧОО) и его продолжительности, полученных в исследовании CheckMate 142.

Клиническое исследование CheckMate 142 представляет собой многоцентровое открытое исследование 2 фазы, в котором эффективность и безопасность терапии ниволумабом была оценена у больных мКРР с MSI-H или dMMR с прогрессированием заболевания во время/после проведения химиотерапии с включением фторпиримидинов, оксалиплатина и иринотекана (или при ее индивидуальной непереносимости). В данном анализе 74 участника получали ниволумаб в дозе 3 мг/кг в/в каждые 2 недели. Терапия продолжалась до прогрессирования заболевания или развития признаков непереносимой токсичности. В общей сложности 72% пациентов ранее получали химиотерапию с включением фторпиримидинов, оксалиплатина и иринотекана. Основными критериями эффективности были показатели ЧОО и его продолжительности. Более половины (51%) участников имели мутацию гена BRAF (16%) или KRAS (35%).

В соответствии с полученными результатами ЧОО в группе больных, получавших ниволумаб и находившихся ранее на терапии фторпиримидинами, оксалиплатином и иринотеканом, составила 28% (95% ДИ 17-42; 15/53). Из них у 1/53 (1,9%) пациента был полный ответ и у 14/53 (26%) – частичный ответ. Медиана длительности ответа не была достигнута и варьировала от 2,8 до 22,1 мес. Среди всех больных, вошедших в исследование, 32% (95% ДИ 22-44; 24/74) ответили на терапию ниволумабом. Из них у 2/74 (2,7%) пациентов был полный ответ и у 22/74 (30%) – частичный ответ. Медиана длительности ответа не была достигнута и варьировала от 1,4 до 26,5 мес. Результаты исследования CheckMate 142 были опубликованы в июле этого года Overman и соавторами в журнале The Lancet Oncology.

Среди нежелательных явлений, зарегистрированных у ≥20% больных, получавших ниволумаб в монотерапии, были утомляемость, кожная сыпь, скелетно-мышечная боль, кожный зуд, диарея, тошнота, астения, кашель, одышка, запор, снижение аппетита, боль в спине, артралгия, инфекции верхних дыхательных путей и лихорадка.

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

FDA УСКОРЕННО ОДОБРИЛО НИВОЛУМАБ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ РАКОМ, ПОЛУЧАВШИХ РАНЕЕ СОРАФЕНИБ

22 сентября 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) ускоренно одобрило ниволумаб (Опдиво) в лечении больных гепатоцеллюлярным раком (ГЦР), находившихся ранее на терапии сорафенибом (Нексавар).

Настоящее решение основано на результатах многоцентрового открытого исследования CheckMate 040, в котором приняли участие больные ГЦР и компенсированным циррозом (Child-Pugh A) с прогрессированием заболевания на терапии сорафенибом или при его индивидуальной непереносимости. В исследовании допускалось участие пациентов с активным гепатитом B (31%) или гепатитом C (21%). Пациенты получали ниволумаб в дозе 3 мг/кг в/в каждые 2 недели.

В соответствии с полученными результатами показатель частоты объективного ответа, оцененного центральным независимым комитетом, составил 14,3% (95% ДИ 9,2-20,8). Полный и частичный ответ были зарегистрированы у 3 и 19 участников соответственно. Длительность ответа варьировала от 3,2 до 38,2+ месяцев. У 91% пациентов продолжительность ответа составляла ≥6 месяцев, у 55% – ≥12 месяцев.

Среди нежелательных явлений, зарегистрированных у >20% больных, ранее получавших ниволумаб в рамках клинических исследований, были утомляемость, кожная сыпь, скелетно-мышечная боль, кожный зуд, диарея, тошнота, астения, кашель, одышка, запор, снижение аппетита, боль в спине, боль в суставах, инфекции верхних дыхательных путей и лихорадка. У больных ГЦР, принявших участие в исследовании CheckMate 040, спектр нежелательных явлений был аналогичным, за исключением более частого повышения уровня трансаминаз и билирубина. У 27 (18%) больных терапия ниволумабом способствовала подъему уровня АСТ 3-4 степени; у 16 (11%) – увеличению уровня АЛТ 3-4 степени и у 11 (7%) – увеличению уровня билирубина 3-4 степени. Иммуноопосредованный гепатит, требующий системного назначения кортикостероидов, был зарегистрирован у 8 (5%) пациентов.

Рекомендуемая доза ниволумаба в лечении больных ГЦР составляет 240 мг каждые 2 недели.

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

FDA УСКОРЕННО ОДОБРИЛО ПЕМБРОЛИЗУМАБ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

22 сентября 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) ускоренно одобрило пембролизумаб (Кейтруда) в лечении больных рецидивирующей местно-распространенной или метастатической аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода. Речь идет о пациентах, у которых по данным специального теста, одобренного FDA, была выявлена экспрессия PD-L1. У больных должно быть зарегистрировано прогрессирование заболевания на фоне или после проведения 2 и более линий предшествующей системной терапии, включая назначение фторпиримидинов и платиносодержащих режимов, а также анти-HER2 препаратов.

Настоящее одобрение основано на результатах открытого многоцентрового клинического исследования KEYNOTE-059, в котором приняли участие 259 больных аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода. У 143/259 (55%) участников была выявлена экспрессия PD-L1, а также микросателлитная стабильность (MSS) или микросателлитная нестабильность (MSI).

Оценка уровня экспрессии PD-L1 была выполнена с помощью диагностического теста PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Результат считался положительным при индексе CPS (combined positive score) ≥1. Последний показатель рассчитывался как отношение числа позитивно (PD-L1) окрашенных клеток (опухолевые клетки, лимфоциты, макрофаги) к общему числу злокачественных клеток, умноженное на 100.

В соответствии с полученными результатами показатель частоты объективного ответа (ЧОО) у 143 больных, опухоли которых экспрессировали PD-L1, составил 13,3% (95% ДИ 8,2-20,0). Из них полный и частичный ответы были зарегистрированы у 1,4% и 11,9% пациентов соответственно. У 19 больных, ответивших на терапию, продолжительность ответа варьировала от 2,8+ до 19,4+ месяцев. Из них у 11 (58%) участников длительность ответа составила ≥6 месяцев, а у 5 (26%) пациентов – ≥12 месяцев.

У 7/259 (3%) пациентов, вошедших в исследование KEYNOTE-059, микросателлитная нестабильность в опухоли была высокой. Показатель ЧОО у этих больных составил 57%, включая 1 пациента, у которого был зарегистрирован полный ответ. Продолжительность ответа варьировала от 5,3+ до 14,1+ месяцев.

Зарегистрированные в ходе исследования нежелательные явления были сопоставимы с ранее известными данными. Среди них чаще всего встречались утомляемость, скелетно-мышечная боль, снижение аппетита, кожный зуд, диарея, тошнота, кожная сыпь, лихорадка, кашель, одышка и запор. Терапия пембролизумабом способствует развитию иммуноопосредованных нежелательных явлений, в том числе пневмонита, колита, гепатита, эндокринопатии и нефрита.

Рекомендуемой дозой пембролизумаба в лечении больных раком желудка является 200 мг, вводимые внутривенно в течение 30 минут каждые 3 недели до прогрессирования заболевания, развития признаков непереносимой токсичности или до 24 месяцев лечения.

Помимо данного показания FDA одобрило диагностический тест PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, который необходимо выполнить больным раком желудка до назначения пембролизумаба.

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

ОНКОУРОЛОГИЯ

FDA ОДОБРИЛО КАБАЗИТАКСЕЛ В ДОЗЕ 20 МГ/М² В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

14 сентября 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило кабазитаксел (Jevtana) в дозе 20 мг/м2 (каждые 3 недели) в комбинации с преднизолоном в лечении больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ), получавших ранее режим химиотерапии на основе доцетаксела. В 2010 г. по этому показанию кабазитаксел был одобрен в дозе 25 мг/м2 (каждые 3 недели).

Настоящее одобрение основано на результатах клинического исследования 3 фазы PROSELICA, целью проведения которого явилось сравнение эффективности и безопасности двух дозовых режимов кабазитаксела (20 мг/м2 и 25 мг/м2). В данном открытом рандомизированном исследовании приняли участие 1200 больных мКРРПЖ с прогрессированием заболевания после предшествующей терапии доцетакселом. Все больные были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы, одна из которых (n=602) получала кабазитаксел в дозе 25 мг/м2 × 1 р/д каждые 3 недели + преднизолон, а вторая (n=598) – кабазитаксел в дозе 20 мг/м2 × 1 р/д каждые 3 недели + преднизолон. Основным критерием эффективности был показатель общей выживаемости (ОВ). В соответствии с полученными результатами показатели выживаемости не различались между сравниваемыми группами. По данным «intent-to-treat analysis» («анализ по намеченному лечению») медиана ОВ составила 13,4 мес. в группе больных, находившихся на терапии кабазитакселом в меньшей дозе, и 14,5 мес. – у пациентов, получавших кабазитаксел в большей дозе (ОР=1,024; 97,78% ДИ 0,886-1,184). По данным «per protocol analysis» («анализ по протоколу») медиана ОВ составила 15,1 мес. в группе больных, находившихся на терапии кабазитакселом в меньшей дозе, и 15,9 мес. – у пациентов, получавших кабазитаксел в большей дозе (ОР=1,042; 97,78% ДИ 0,886-1,224).
Нежелательные явления чаще встречались в группе больных, получавших кабазитаксел в более высокой дозе. Летальный исход в течение 30 дней со времени введения последней дозы препарата был зарегистрирован у 5,4% больных, получавших кабазитаксел в дозе 25 мг/м2, и у 3,8% пациентов, находившихся на терапии кабазитакселом в дозе 20 мг/м2. В связи с высоким риском развития инфекционного процесса больным, находящимся на терапии кабазитакселом, рекомендовано профилактическое назначение Г-КСФ.

Среди нежелательных явлений, зарегистрированных у >10% пациентов, получавших кабазитаксел в рамках клинических исследований, были нейтропения, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, диарея, утомляемость, тошнота, рвота, запор, астения, боль в животе, гематурия, боль в спине и анорексия. Фебрильная нейтропения была выявлена у 9% больных, получавших кабазитаксел в дозе 25 мг/м2, и у 2% пациентов, находившихся на терапии кабазитакселом в дозе 20 мг/м2. Среди наиболее частых причин прекращения лечения были утомляемость и гематурия.

Кабазитаксел одобрен в дозе 20 мг/м2, вводимой внутривенно каждые 3 недели, в комбинации с таблетированным преднизолоном, принимаемым ежедневно в дозе 10 мг. Назначение кабазитаксела в дозе 25 мг/м2 остается на усмотрение лечащего врача.

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

FDA ПРИСВОИЛО СТАТУС ПРИОРИТЕТНОГО РАССМОТРЕНИЯ КАБОЗАНТИНИБУ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПОЧКИ

16 октября 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) присвоило статус приоритетного рассмотрения кабозантинибу (Cabometyx) в первой линии терапии больных распространенным раком почки. Принятое решение основано на данных рандомизированного клинического исследования II фазы CABOSUN.

Ранее 25 апреля 2016 г. FDA одобрило кабозантиниб в лечении больных метастатическим раком почки, получавших терапию антиангиогенными препаратами. Одобрение было основано на результатах рандомизированного исследования 3 фазы METEOR, в котором статистически и клинически значимое преимущество кабозантиниба над эверолимусом было доказано в отношении показателей общей выживаемости (ОВ), выживаемости без прогрессирования (ВБП) и частоты объективного ответа (ЧОО).

В марте 2016 г. компания Exelixis объявила о том, что в исследовании CABOSUN была достигнута первичная конечная точка – выявлено статистически и клинически значимое преимущество кабозантиниба над сунитинибом в отношении показателя ВБП. Исследование было проведено у больных распространенным раком почки, входящих в группы промежуточного или высокого риска прогрессирования заболевания. Впервые эти результаты были представлены Toni Choueiri на конгрессе ESMO в 2016 г. и опубликованы в журнале The Journal of Clinical Oncology. В июне 2017 г. они были подтверждены и позже представлены на конгрессе ESMO.

Исследование CABOSUN представляет собой рандомизированное открытое исследование 2 фазы, в котором приняли участие 157 больных распространенным раком почки, имеющих промежуточный или высокий риск прогрессирования заболевания. Все участники были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы, одна из которых получала кабозантиниб (60 мг × 1 р/д), а вторая – сунитиниб (50 мг × 1 р/д в течение 4-х недель с последующим перерывом 2 недели). Основным критерием эффективности был показатель ВБП. Помимо этого оценивались ОВ и ЧОО. У всех участников исследования был местно-распространенный или метастатический светлоклеточный рак почки, общесоматический статус по шкале ECOG 0-2. Помимо этого все они входили в группы промежуточного или высокого риска прогрессирования заболевания и не получали ранее системной терапии по поводу распространенного процесса.

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

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

FDA ПРИСВОИЛО СТАТУС ПРИОРИТЕТНОГО РАССМОТРЕНИЯ ПЕРТУЗУМАБУ В АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАННИМ HER2-ПОЗИТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

29 сентября 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) присвоило статус приоритетного рассмотрения пертузумабу (Перьета) в комбинации с трастузумабом (Герцептин) и химиотерапией в адъювантной терапии больных ранним HER2-позитивным раком молочной железы (РМЖ). Предположительно одобрение FDA будет получено в конце января 2018 г.

Принятое решение основано на результатах международного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 3 фазы APHINITY. Его целью было сравнение адъювантной терапии пертузумабом, трастузумабом и химиопрепаратами с трастузумабом и химиотерапией у больных ранним HER2-позитивным РМЖ. В общей сложности в исследовании приняли участие 4805 пациенток. Основным критерием эффективности был показатель безрецидивной выживаемости инвазивного РМЖ. Помимо этого оценивали профиль безопасности проводимого лечения, общую выживаемость, безрецидивную выживаемость и качество жизни.

Вслед за одобрением Европейским Агентством лекарственных средств и FDA комбинация пертузумаба, трастузумаба и химиотерапии зарегистрирована в качестве стандарта неоадъювантной терапии у больных ранним HER2-позитивным РМЖ в более чем 85 странах мира.

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

FDA ПРИСВОИЛО СТАТУС «ПРОРЫВНОЙ ТЕРАПИИ» ПРЕПАРАТУ DS-8201 В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ HER2-ПОЗИТИВНЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

29 августа 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) присвоило статус «прорывной терапии» DS-8201. Новый препарат предназначен для лечения больных HER2-позитивным местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы, ранее получавших трастузумаб (Герцептин) и пертузумаб (Перьета) и имеющих прогрессирование заболевания после терапии адо-трастузумабом эмтанзином (Кадсила). В настоящее время не существует препарата, одобренного FDA для лечения данной группы пациенток.

Принятое решение основано на результатах клинического исследования I фазы, целью которого была оценка безопасности и эффективности DS-8201. В исследовании не было выявлено дозолимитирующей токсичности и не была достигнута максимально переносимая доза препарата. Предварительные результаты подгруппового анализа были представлены Doi и соавторами на конгрессе ASCO в этом году.

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

FDA ПРИСВОИЛО СТАТУС ПРИОРИТЕТНОГО РАССМОТРЕНИЯ ОЛАПАРИБУ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

18 октября 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) присвоило статус приоритетного рассмотрения новому показанию в терапии олапарибом (Линпарза). Оно касается лечения больных HER2-негативным метастатическим BRCA-ассоциированным раком молочной железы (РМЖ), получавших ранее химиотерапию в неоадъювантном и адъювантном режимах, а также по поводу метастатического процесса.

Принятое решение является первым, касающимся терапии ингибитором PARP (поли-аденозин-дифосфатрибозы-полимеразы) по данному показанию, а также третьим, касающимся применения олапариба в США. Оно основано на положительных результатах исследования III фазы OlympiAD, которые были опубликованы в журнале The New England Journal of Medicine.

Данное исследование представляет собой рандомизированное открытое многоцентровое исследование III фазы, в котором эффективность и безопасность таблетированной формы олапариба (300 мг × 2 р/д) сравнивалась с режимами стандартной химиотерапии, выбранными на усмотрение исследователя (капецитабин, винорельбин или эрибулин). В исследовании приняли участие 302 больных HER2-негативным метастатическим РМЖ, имеющих мутации генов BRCA 1 и 2. Данное исследование было проведено в 19 странах Европы, Азии, Северной и Южной Америки.

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

АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ МЕЛАНОМЫ

FDA ПРИСВОИЛО СТАТУС «ПРОРЫВНОЙ ТЕРАПИИ» КОМБИНАЦИИ ДАБРАФЕНИБА-ТРАМЕТИНИБА В АДЪЮВАНТНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ III СТАДИИ, ИМЕЮЩИХ МУТАЦИЮ ГЕНА BRAF V600

23 октября 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) присвоило статус «прорывной терапии» комбинации препаратов швейцарской фармацевтической компании Novartis дабрафенибу (Тафинлар) и траметинибу (Мекинист) в адъювантном лечении больных меланомой III стадии. Речь идет о пациентах, имеющих мутацию гена BRAF V600 и перенесших хирургическое вмешательство. Эта комбинация может стать стандартом адъювантной терапии данной группы больных.

Решение FDA основано на результатах клинического исследования III фазы COMBI-AD, в котором приняли участие 870 больных меланомой III стадии, имеющих мутацию гена BRAF V600E/K. Ни у одного из участников не было признаков заболевания на момент включения в исследование и никто из них ранее не получал системную терапию по поводу меланомы. Пациенты были рандомизированы на 2 группы, одна из которых (n=438) находилась на терапии дабрафенибом (150 мг × 2 р/д) и траметинибом (2 мг × 4 р/д), а вторая (n=432) получала плацебо. Основным критерием эффективности был показатель безрецидивной выживаемости (БРВ).

Медиана наблюдения составила 2,8 лет. В сравнении с плацебо терапия дабрафенибом-траметинибом способствовала снижению риска рецидива заболевания или наступления летального исхода на 53% (ОР=0,47; 95% ДИ 0,39-0,58). Медиана БРВ составила 16,6 мес. в группе плацебо и не была достигнута в группе дабрафениба-траметиниба (p<0,001). При проведении подгруппового анализа были получены аналогичные данные.

Результаты исследования были представлены Hauschild и соавторами на конгрессе ESMO в этом году и опубликованы Long и соавторами в журнале The New England Journal of Medicine.

Спектр и частота нежелательных явлений соответствовали ранее известным данным. У 97% больных в группе дабрафениба-траметиниба и 88% пациентов в группе плацебо развились нежелательные явления. Частота осложнений 3-4 степени составила 41% и 14% соответственно. Нежелательные явления, способствовавшие прекращению лечения, были зарегистрированы у 26% и 3% участников соответственно.

Статус «прорывной терапии» был специально создан FDA в 2012 г. для ускорения рассмотрения заявки на одобрение препарата, как одного, так и в комбинации с одним или более другими препаратами, направленными на лечение серьезных или жизнеугрожающих заболеваний или состояний. Обязательным условием получения данного статуса являются предварительные данные, свидетельствующие о том, что исследуемый препарат потенциально может продемонстрировать преимущество над существующими режимами терапии по одной или более клинически значимым конечным точкам исследования.

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

FDA ПРИНЯЛО ЗАЯВКУ НА ПРИОРИТЕТНОЕ РАССМОТРЕНИЕ НИВОЛУМАБА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ, ИМЕЮЩИХ ВЫСОКИЙ РИСК РЕЦИДИВА ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ ПОЛНОЙ РЕЗЕКЦИИ

16 октября 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) приняло на приоритетное рассмотрение заявку биофармацевтической компании Bristol-Myers Squibb о расширении спектра назначений ниволумаба (Опдиво). Настоящее решение касается больных меланомой, имеющих высокий риск рецидива заболевания после выполнения хирургического вмешательства в полном объеме. Ранее по этому показанию FDA присваивало ниволумабу статус «прорывной терапии».

Принятое решение основано на данных клинического исследования III фазы CheckMate-238, в котором эффективность терапии ниволумабом (3 мг/кг) оценивалась у больных меланомой (IIIb/c или IV стадии) после выполнения у них полной хирургической резекции. В исследовании была достигнута первичная конечная точка, которой являлось значительное снижение риска рецидива заболевания при назначении ниволумаба, чем при введении ипилимумаба (10 мг/кг). В настоящее время ипилимумаб является стандартом адъювантной терапии больных меланомой III стадии, одобренным FDA. Результаты исследования были представлены на прошедшем в этом году конгрессе ESMO и опубликованы в журнале The New England Journal of Medicine.

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



ХИМИОТЕРАПИЯ В 21 ВЕКЕ: АКТУАЛЬНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Цитотоксическая химиотерапия в XX столетии продлила жизнь миллионам пациентов и стала синонимом лекарственной терапии злокачественных опухолей. В новом веке появление таких методов лечения, как таргетная и иммунотерапия, привело к вопросу о месте цитостатиков в онкологии. Актуальна ли химиотерапия сегодня, в 21 веке? Этой теме был посвящен симпозиум с участием ведущих российских онкологов, организованный компанией ВЕРОФАРМ в рамках Российского онкологического конгресса (Москва, 14 – 16 ноября 2017 г.).

Открывая симпозиум, председатель Российского общества клинической онкологии, заместитель директора по научной работе, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор **Сергей Алексеевич Тюляндин** отметил огромную роль, которую сыграла цитотоксическая терапия в развитии онкологии:



- В течение длительного времени основой противоопухолевой терапии являлась химиотерапия. Системная терапия доказала свою необходимость как на самых ранних этапах развития опухолевого процесса, когда применяется адъювантная и неоадъювантная терапия, так и при лечении пациентов с метастатическим и местнораспространенным процессом, когда химиотерапия является основным методом лечения.

Таргетная терапия, существенно улучшила результаты лечения в последнее десятилетие. Однако, заметная эффективность достигается у достаточно узкой группы пациентов с драйверными мутациями. Другой серьезной проблемой является развитие резистентности к таргетным препаратам, особенно к ингибиторам тирозинкиназы первого поколения.

Иммунотерапия, позволила сделать фантастический шаг вперед в лечении меланомы и немелкоклеточного рака легкого, а также рака мочевого пузыря, рака почки, рака головы и шеи. К большому сожалению, многие опухоли достаточно слабо реагируют на этот вид терапии. Возможно, комбинация цитотоксических и иммуноонкологических препаратов, применяемых последовательно или одновременно, будет работать лучше, но пока это предмет для клинических исследований.

Вероятно, химиотерапия и гормонотерапия еще долго останутся основой системной терапии солидных опухолей.

Руководитель отдела оптимизации лечения подростков и молодежи с онкологическими заболеваниями НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук **Николай Владимирович Жуков** заострил внимание, в том числе, на проблеме «финансовой токсичности» лекарственной терапии опухолей.

- Медицинская наука и фармацевтика сегодня предлагают все больше и больше новых методов лечения и препаратов. Казалось бы, это открывает блестящие перспективы. Однако, цена успеха далеко не всегда прямо пропорциональна его масштабу. Финансовая токсичность, т.е. ситуация, когда стоимость лекарственной терапии возрастает настолько, что не может быть обеспечена системой здравоохранения, волнует сейчас профессионалов и пациентов во всем мире. Это приводит к тому, что либо часть препаратов не финансируется за счет государственной системы здравоохранения, либо часть пациентов остается просто без лечения. Главный вопрос при этом: как в условиях жестко ограниченного бюджета спасти наибольшее количество жизней?

Конечно, в первую очередь необходимо обеспечить возможность получения базовой терапии для всех пациентов.

Если у вас нет денег на базу – хирургию, тамоксифен, доксорубицин и таксаны для всех, кто в этом нуждается, то вопрос о дальнейшем расширении арсенала для лечения не стоит. Сначала нужно обеспечить базу и только после этого переходить на следующий уровень. Так построены нормальные системы здравоохранения. Цитостатики, в том числе, и являются базой в современной терапии опухолей. Новые появляющиеся препараты – таргетные, иммуноонкологические – неоспоримо, тоже часть лечения. Но они не должны вытеснять химиотерапевтическую составляющую, они являются дополнением. И если вы посмотрите, то большинство из препаратов, включенных в современные рекомендации – это цитостатики, гормональные препараты, с некоторыми добавлениями таргетных препаратов и иммунотерапии.

При этом, возможности для совершенствования химиотерапии как метода есть. Так, в ближайшее время стоит ожидать появления диагностических тестов для таргетизации цитостатических препаратов, что, несомненно, улучшит результаты лечения пациентов.

Колоректальный рак (КРР) – одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний, прочно занимающее третье место в структуре онкологической смертности, как у мужчин, так и у женщин. Основным подходам к лечению пациентов с метастатическим колоректальным раком был посвящен доклад национального представителя ESMO, заведующего отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных



опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доктора медицинских наук **Алексея Александровича Трякина**. Эксперт привел данные из диссертации М.Ю. Федянина, которые отражают реальную ситуацию с оказанием противоопухолевого лечения пациентам с метастатическим колоректальным раком в российских регионах:

- Всего 34% пациентов со II и III стадией КРР в России получают адъювантную химиотерапию; около 39% больных начинают лечение с монотерапии фторпиримидинами. Бевацизумаб в первой линии получают 14% больных, анти-EGFR-антитела – всего лишь 5%.

В ряде регионов большинство больных не получали никакой адъювантной химиотерапии.

Как можно повысить эффективность лечения в условиях суровой российской реальности и, располагая минимумом средств, добиться максимальных результатов?

Во-первых, важно, чтобы пациенты с метастатическим КРР получали все три активных химиопрепарата – 5-фторурацил, оксалиплатин, иринотекан, в первой линии или последовательно. Было доказано, что у таких пациентов продолжительность жизни достоверно выше (Grothey A., 2004 г.). Монотерапию фторпиримидинами следует оставить как опцию только для ослабленных, очень пожилых больных, а в остальных случаях необходимо использовать двойные комбинации (фторпиримидины с оксалиплатином, бевацизумабом или иринотеканом).

Один из путей повышения эффективности терапии – применение тройных комбинаций. Это позволяет увеличить продолжительность жизни при умеренном росте токсичности. Если необходимо добиться циторедукции, перевести нерезектабельные метастазы в резектабельные, то приоритет следует отдавать режиму FOLFOXIRI. Если же требуется контроль болезни, можно использовать любую из двойных комбинаций.

Другой важный вопрос: как долго лечить пациента – до прогрессирования болезни, до ухудшения качества жизни или же следует делать перерывы после какого-то фиксированного числа курсов? Ограничивающим фактором является токсичность терапии, например хроническая полинейропатия для оксалиплатина.

Реинтродукция, или повторное применение ранее эффективного препарата, – одна из интересных возможностей, которая позволяет добиться контроля болезни при снижении токсичности терапии. Так, в исследовании OPTIMOX стабилизация, частичный или полный ответ при повторном назначении оксалиплатина был достигнут у половины больных даже при коротком интервале до прогрессирования. Согласно данным de Gramont A. (2007), у больных, которых при прогрессировании переводили на оксалиплатин, удалось значительным образом увеличить продолжительность жизни только за счет повторного применения препарата. Однако, нужно помнить о том, что полный перерыв в лечении ухудшает выживаемость при неблагоприятных факторах прогноза. Поэтому оптимальной стратегией на сегодняшний день представляется: 12-16 недель FOLFOX/XELOX с последующей монотерапией фторпиримидинами до прогрессирования.

В завершение Алексей Александрович согласился с предыдущим докладчиком, что в условиях недостаточности финансирования, первичной задачей является обеспечение всех больных адекватной химиотерапией.

Герминогенные опухоли (ГО) относятся к редким новообразованиям (не более 1%) в структуре злокачественных опухолей, но часто встречаются в возрастной группе от 15 до 35 лет, когда особенно выражено эмоциональное восприятие онкологического диагноза. В то же время, именно эти опухоли отличаются высокой чувствительностью к химиотерапии, даже в стадии диссеминации. Эту особенность объяснил в своем выступлении старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», кандидат медицинских наук **Михаил Юрьевич Федянин:**



- Существуют биологические предпосылки к тому, что герминогенные опухоли чувствительны к стандартной химиотерапии. Так, низкая частота мутаций, отсутствие выраженной внутриопухолевой гетерогенности, а также сохранение в опухоли активных механизмов апоптоза, определяют эффективность цисплатина. С 1987 года до настоящего времени золотым стандартом 1-й линии терапии пациентов с ГО является режим BEP (блеомицин, этопозид, цисплатин). Важно сохранять дозовую интенсивность режима BEP. Анализ данных лечения пациентов, проведенный на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, показал, что в группе благоприятного прогноза необходимо поддерживать дозы этопозида и цисплатина на уровне не ниже 80%, в группах промежуточного и неблагоприятного прогнозов недопустимо снижение доз ни одного из трех препаратов. Таким образом, стандартный режим BEP должен назначаться абсолютно адекватно. Снижение дозы или увеличение интервалов введения препаратов повышает риск прогрессирования болезни и гибели пациента в дальнейшем.

В настоящее время продолжаются исследования по изучению интенсификации дозового режима и сокращения интервалов до 2-х недель. Поиск других возможностей усиления эффективности, например, добавление к режиму BEP паклитаксела, применение высокодозной химиотерапии в 1-й линии терапии, к успеху не привели: было отмечено усиление токсичности, но общая выживаемость значимо не отличалась от группы сравнения.

Для пациентов с рецидивами ГО, золотым стандартом лечения признан режим TIP (паклитаксел, ифосфамид, цисплатин). При этом как показал анализ данных 1594 пациентов с рецидивами, распределенных по пяти когортам в зависимости от прогноза, во всех случаях более эффективным в отношении общей выживаемости оказался высокодозный режим, за исключением группы низкого риска. Сейчас проводится рандомизированное исследование 3-й фазы TIGER, в котором сравнивается классический вариант режима TIP с высокодозной химиотерапией у больных с рецидивом ГО.

Подводя итоги симпозиума, **Сергей Алексеевич Тюляндин** выразил уверенность в том, что потенциал применения цитостатиков в онкологии далеко не исчерпан: правильно используя дозы препаратов, комбинации и последовательность их применения, а при необходимости - сочетания с таргетной и иммунотерапией, можно существенным образом улучшить результаты лечения.

Материал подготовила Людмила Головина

Статья предоставлена компанией «Верофарм». Публикуется в редакции авторов.

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 12. 2017 – тираж 3000 экз. Заказ 500.

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов необходимо получить разрешение редакции.