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 9-10 • 2017

ЧЛЕНЫ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ ВЫБРАЛИ НОВЫЙ СОСТАВ ПРАВЛЕНИЯ

4-25 сентября 2017 года проводилось голосование за членов Правления Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). 4 сентября всем членам общества по зарегистрированным в системе электронным адресам, указанным при вступлении в RUSSCO (уникальный идентификатор), было отправлено письмо с предлагаемыми кандидатами, из которых требовалось выбрать 17 членов в новый состав Правления.

Учитывая, что исполнительный директор и ревизор общества участвуют в заседаниях Правления согласно Уставу, а председатель Комитета молодых онкологов представляет в Правлении комитет на основании решения от 2016 года, и учитывая, что эти кандидатуры вошли в топ-17, было решено дополнительно включить трех членов согласно результатам голосования. Таким образом, настоящий состав Правления включает 20 членов и 1 ревизора RUSSCO. Новый состав Правления выбран на срок 3 года.

Ниже приведены фамилии новых членов в алфавитном порядке:

Артамонова Елена Владимировна	Ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (ранее - РОНЦ им. Н.Н. Блохина), Москва
Болотина Лариса Владимировна	Руководитель отделения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, Москва
Бяхов Михаил Юрьевич	Заместитель директора, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва
Владимирова Любовь Юрьевна	Заведующая отделением, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону
Гладков Олег Александрович	Директор, медицинский центр «ЭВИМЕД», Челябинск
Деньгина Наталья Владимировна	Заведующая отделением, Ульяновский онкологический диспансер, Ульяновск
Жуков Николай Владимирович	Руководитель отдела, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва
Жукова Людмила Григорьевна	Ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (ранее - РОНЦ им. Н.Н. Блохина), Москва
Имянитов Евгений Наумович	Заведующий научным отделом, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова (ранее - НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова), Санкт-Петербург
Моисеенко Владимир Михайлович	Директор, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Санкт-Петербург
Носов Дмитрий Александрович	Руководитель онкологического отделения, Центральная Клиническая Больница Управления делами Президента РФ, Москва
Орлова Рашида Вахидовна	Руководитель отделения, Санкт-Петербургский клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург
Раскин Григорий Александрович	Руководитель отдела, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, Санкт-Петербург
Сакаева Дина Дамировна	Заместитель главного врача, Республиканский клинический онкологический диспансер, Уфа
Семиглазова Татьяна Юрьевна	Заведующая научным отделом, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова (ранее - НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова), Санкт-Петербург
Стаценко Галина Борисовна	Заместитель главного врача, Омский онкологический диспансер, Омск
Строяковский Даниил Львович	Заведующий отделением, Московская городская онкологическая больница №62, Москва
Тимофеев Илья Валерьевич	Директор, Российское общество клинической онкологии, Москва
Трякин Алексей Александрович	Заведующий отделением, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (ранее - РОНЦ им. Н.Н. Блохина), Москва
Тюляндин Сергей Алексеевич	Заместитель директора, заведующий отделением, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (ранее - РОНЦ им. Н.Н. Блохина), Москва
Тюляндина Александра Сергеевна	Старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (ранее - РОНЦ им. Н.Н. Блохина), Москва

Российское общество клинической онкологии благодарит членов Правления RUSSCO состава 2011-2017 гг. за плодотворную работу, которая помогла развивать и укреплять наше Общество. Также мы признательны кандидатам в новый состав Правления за согласие принять участие в голосовании. Мы выражаем надежду на тесное сотрудничество по всем направлениям работы RUSSCO сейчас и в будущем!

ПРОГРАММА RAMSeLGa: РАМУЦИРУМАБ ПО ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ РАКА ЖЕЛУДКА

Как уже многим известно, препарат рамуцирумаб (моноклональное антитело к VEGFR-2) показал свою эффективность во 2-3 линиях терапии метастатического рака желудка. В 2016-2017 годах в России при поддержке компании «Эли Лилли» проходила программа безвозмездной передачи препарата рамуцирумаб для больных раком желудка и пищеводно-желудочного перехода. За это время лечение получили 249 больных в 27 центрах нашей страны.

В настоящее время RUSSCO инициирует ретроспективное исследование RAMSeLGa, в котором планируется описать эффективность и безопасность рамуцирумаба в российской популяции больных, получавших препарат в рамках вышеуказанной программы. Надеемся на активное участие всех врачей, получивших за прошедший год бесценный опыт работы с данным препаратом. В ближайшее время всем участникам будет произведена индивидуальная рассылка с деталями программы.

Координаторами исследования являются:

- Бесова Наталья Сергеевна, старший научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кандидат медицинских наук, Москва
- Трякин Алексей Александрович, заведующий отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктор медицинских наук, Москва

СИМПОЗИУМ RUSSCO «СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ ИММУНООНКОЛОГИИ» ПРОШЕЛ В РАМКАХ КОНГРЕССА ESMO 2017

В рамках конгресса Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) 2017 состоялся симпозиум Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) под председательством Президента RUSSCO, заместителя директора по научной работе НМИЦ им. Н.Н. Блохина, заведующего отделением клинической фармакологии и химиотерапии, профессора С.А. Тюляндина.

«Иммуноонкологические препараты, – сказал в своем приветственном слове С.А. Тюляндин, – запускают собственную защитную систему организма для борьбы с раком. Это принципиально новая парадигма в лечении злокачественных заболеваний. После внедрения принципа персонализированной терапии иммуноонкологическими препаратами борьба с онкологическими заболеваниями перешла на новый уровень. Теперь мы имеем возможность выбирать из всего разнообразия современных решений именно те, которые необходимы в каждом конкретном случае заболевания».

В мероприятии, посвященном современным вопросам иммуноонкологии, приняли участие 107 онкологов из разных регионов России. С докладами выступили ведущие эксперты-онкологии, в том числе руководитель отделения онкологии и гематологии Онкологического центра Сент-Лакс, профессор Университета Темпл С. Агарвала (S. Agarwala) (США), профессор Мюнхенского университета В. Вейхарт (W. Weichert) (Германия), заведующий отделением химиотерапии Московской городской онкологической больницы №62, к.м.н. Д.Л. Строяковский (Москва) и старший научный сотрудник отдела онкоиммунологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова А.В. Новик (Санкт-Петербург). В своих докладах эксперты осветили результаты последних клинических исследований в области иммуноонкологии и обсудили перспективы внедрения иммунотерапевтических препаратов в клиническую практику.

Профессор С. Агарвала рассказал о перспективах применения ингибиторов PD-1 в терапии различных видов рака. В частности, по словам эксперта, пембролизумаб стал первым препаратом, зарегистрированным в мире для лечения не конкретного вида опухоли, а группы опухолей, характеризующейся наличием определенного генетического маркера у пациента, так называемой высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H) и дефектов в системе репарации ДНК.

Также эксперт отметил большое значение ингибиторов рецепторов контрольных точек в терапии уротелиального рака. «В США на сегодняшний день ингибиторы PD-1 и PD-L1 являются препаратами выбора при лечении рецидивирующего рака мочевого пузыря. Пациенты с РМП, у которых наблюдается прогрессирование заболевания на фоне проводимой химиотерапии, характеризуются крайне негативным прогнозом, так как для них практически не остается терапевтических опций», – подчеркнул профессор Агарвала.

Профессор В. Вейхарт посвятил свой доклад вопросам диагностики рака легкого. Ученый представил данные исследований, которые демонстрируют корреляцию между уровнем экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками и ответом опухоли на терапию ингибиторами PD-1, которая представляется особенно значимой для пембролизумаба. Профессор подчеркнул, что экспрессия PD-L1 является важным прогностическим и предиктивным маркером для выбора лечения некоторых видов опухолей, в частности, для терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ): «Благодаря тестированию на наличие этого биомаркера мы теперь можем прогнозировать эффективность применения иммуноонкологических препаратов у пациентов с НМРЛ, а значит отбирать больных с максимальным шансом ответа на терапию. Таким образом, следует говорить о новом стандарте диагностики рака легкого».

В своем выступлении Д.Л. Строяковский напомнил, что НМРЛ характеризуется низкой чувствительностью к химиотерапии и медианой продолжительности жизни всего лишь 10-12 месяцев. Существенный прогресс в увеличении продолжительности жизни был достигнут у больных с наличием мутации генов EGFR и транслокацией гена ALK, которые чаще всего наблюдаются при аденокарциноме. Назначение им таргетных препаратов позволило достичь медианы продолжительности жизни 30 месяцев. Однако частота этих генетических нарушений составляет только 5-20% от всех больных в европейской популяции. Для остальных пациентов единственным методом лечения оставалась химиотерапия. Ситуация изменилась лишь недавно в связи с началом применения иммуноонкологических препаратов.

На сегодняшний день Управление по надзору за качеством продуктов питания и медикаментов США (FDA) одобрило использование уже трех подобных препаратов: ингибиторов PD-1 – ниволумаб, пембролизумаб и ингибитора PD-L1 – атезолизумаба. Как рассказал Д.Л. Строяковский, эти препараты показали преимущество перед стандартной химиотерапией во второй линии лечения метастатического НМРЛ, а пембролизумаб – также и в первой линии. Наилучшие результаты на фоне лечения ниволумабом и пембролизумабом отмечались у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 в опухоли.

А.В. Новик сделал в своем выступлении обзор обширной программы лекций и докладов, посвященных иммуноонкологии, которые были представлены на ESMO 2017. В работе конгресса приняли участие свыше 24 тыс. делегатов из 124 стран мира. Было проведено свыше двухсот сессий с демонстрацией результатов новейших научных исследований. При этом более четверти всех выступлений на ESMO 2017 было посвящено иммуноонкологии – настолько большое значение ей придается сегодня.

По мнению А.В. Новика, доклады по иммуноонкологии вызвали особый интерес у участников конгресса в Мадриде. Именно это направление, по выражению присутствующего на форуме президента ASCO доктора Д. Хэйса (D.Hayes), является сейчас «самым захватывающим предметом в онкологии».

По сообщению оргкомитета ESMO, Россия вошла в ТОП-10 стран по количеству участников на конгрессе.

ДОКЛАД АЛЕКСЕЯ ВИКТОРОВИЧА НОВИКА И КОЛЛЕГ БЫЛ ОТОБРАН ОРГАНИЗАЦИОННЫМ КОМИТЕТОМ ESMO 2017 К ОБСУЖДЕНИЮ. РЕДАКЦИЯ ГАЗЕТЫ RUSSCO ЗАДАЛА НЕСКОЛЬКО ВОПРОСОВ АЛЕКСЕЮ ВИКТОРОВИЧУ НА КОНГРЕССЕ.

Новик Алексей Викторович, старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, доцент кафедры онкологии СПбГПМУ, член рабочей группы по разработке Практических рекомендаций RUSSCO, Санкт-Петербург

- Алексей Викторович, на ежегодном конгрессе ESMO в Мадриде Вы представили результаты исследования эффективности аутологичной вакцины, применяемой в адъювантном режиме у больных меланомой. Расскажите, пожалуйста, об этом исследовании подробнее.

В отделе онкоиммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России была разработана оригинальная вакцина, получившая название CaTeVac. Она сочетает в себе несколько технологий 2 поколения аутологичных вакцин. Для доставки антигенов используются аутологичные дендритные клетки, которые получаются путем направленной дифференцировки из мононуклеаров конкретного больного, для которого и производится вакцина. В качестве источника антигена используются стабильные клеточные линии, прошедшие строгий лабораторный контроль. Их отличительной особенностью является высокая экспрессия раково-тестикулярных антигенов – семейства белков, экспрессирующихся в опухолевой ткани и ткани яичка, и практически отсутствующих в здоровых тканях взрослого человека. Важной особенностью отобранных нами линий является стабильная экспрессия антигенов на протяжении более 100 пассажей и низкая продукция ими иммуносупрессирующих факторов. Последние, по данным наших исследований, значительно снижают эффективность вакцинотерапии и могут практически исключить вероятность достижения лечебного эффекта технологии. Кроме того, для устранения иммуносупрессивных клеток перед введением вакцины вводятся низкие дозы циклофосфамида, что позволяет значительно увеличить иммунологическую эффективность вакцины.

Клинические испытания данной технологии начались с 2007 г. Были отработаны пути введения, оптимизирован график введения вакцины. Существенные усилия были потрачены на оптимизацию и стандартизацию самого процесса изготовления вакцины, что позволило в несколько раз уменьшить ее себестоимость благодаря использованию некоторых отечественных цитокинов. Начальные исследования показали высокую безопасность данного подхода: мы практически не видели осложнений 3-4 степени, а элементы гриппоподобного синдрома, которые наблюдались часто, не требовали медицинского вмешательства и, в большинстве случаев, не воспринимались больными как существенная проблема.

Развитие онкоиммунологии показало, что опухолевая нагрузка является одним из важных факторов в достижении эффекта вакцинотерапии. Ввиду этого оптимальным представлялось применение вакцин после полных циторедуктивных вмешательств по поводу регионарных или отдаленных метастазов, где риск рецидива крайне высок. Это позволило нам начать исследование 2 фазы по адъювантному применению вакцинотерапии у больных меланомой кожи (которая является наиболее изученной как в плане иммунотерапии, так и в отношении применения вакцины CaTeVac). Мы предполагали изначально включать лишь одну когорту больных, получающих вакцинотерапию в качестве адъювантного лечения. Однако, в ходе промежуточных анализов и учета итогов лечения наших пациентов, получавших адъювантную терапию интерфероном-альфа, выяснилось, что популяция наших пациентов характеризуется худшими показателями выживаемости. Поэтому для объективной оценки результатов применения вакцинотерапии потребовался анализ когорты больных, получавших стандартное лечения в нашем же центре. Это позволило устранить селекционное смещение, неизбежно возникавшее из-за одноцентрового характера исследования. Результаты анализа времени до прогрессирования в этих когортах и были представлены на конгрессе ESMO 2017.

Проведенный анализ позволил выявить ряд интересных закономерностей в применении адъювантной терапии. Прежде всего, была достигнута основная цель исследования – вакцинотерапия оказалась значимо лучше, чем терапия интерфероном-альфа по показателям времени до прогрессирования. Через 2 года прогрессирование наблюдалось у 42% больных, получавших CaTeVac против 17%, получавших интерферон альфа (относительный риск 0,74, 95% ДИ 0,57-0,96); через 5 лет показатели составили 35% и 0%, соответственно. Весьма обнадеживающими оказались 2 фактора. Во-первых, дисбаланс по стадиям в пользу интерферона-альфа (28% больных имели I-II стадию и 4% -IV в группе интерферона, 0% на I-II стадии и 20,8% на IV в группе CaTeVac), что позволяет предположить еще большую значимость эффекта вакцинотерапии. Во-вторых, мы наблюдали формирование четкого плата после 1,5 лет наблюдения, которое транслировалось в плато в общей выживаемости больных. Как мы знаем, данная особенность присуща эффективным методам иммунотерапии.

- В качестве дискутанта Вашей работы выступила д-р F. Thistlethwaite из Университета Манчестера. Какие основные выводы она сделала?

Доктор F. Thistlethwaite проводила обсуждение двух работ, посвященных клеточным технологиям в онкологии, одна из которых представлена в нашем исследование. Основной вывод относительно нашей работы заключался в том, что позитивный сигнал эффективности нашего подхода заслуживает подтверждения в рандомизированном исследовании. Обобщая две работы в целом, было отмечено, что клеточные технологии представляют перспективное направление развития иммунотерапии и обладают рядом преимуществ. Вместе с тем, определенные проблемы, связанные со сложностью и индивидуальностью технологий, требуют значительных усилий для внедрения их в клиническую практику.

- Планируется ли продолжение этой работы? Исследование 3 фазы?

Достигнутые результаты дают возможность перейти к 3 фазе клинических исследований, дизайн которой в настоящее время разрабатывается.

- На ваш взгляд, почему, несмотря на активное изучение вакцин в онкологии, не наблюдается особого прогресса?

Иммунный ответ представляет собой сложный и многокомпонентный процесс, многие аспекты которого мы лишь начинаем понимать. Если в начале разработки стратегий вакцинотерапии лежала простая идея – надо научить иммунную системы распознавать опухоль, то теперь мы знаем, что часто она уже умеет это делать. Вакцины являются на сегодняшний день важным компонентом иммунотерапии благодаря особенностям их действия и возможности вызывать протективный противоопухолевый ответ. Вместе с тем, клиническому успеху такого подхода часто мешают другие нарушения, некоторые из которых мы научились устранять. Необходимо помнить, что ренессанс иммунотерапии возник, в том числе, благодаря вакцинам – ведь именно для усиления активности пептидной вакцины и начинал применяться ипилимумаб и лишь клинические исследования показали возможность самостоятельного применения этой группы препаратов. Нам еще многое предстоит понять в работе и иммунной системы и разных методов иммунотерапии. Клеточные технологии являются важными элементами пазла под названием «иммунотерапия».

- На симпозиуме RUSSCO Вы сделали обзор лучших событий в иммуноонкологии на конгрессе на ESMO. Какие события Вы выделили и почему?

Крайне сложно было выбирать какие-то отдельные события, поскольку для каждого врача и ученого важность определяется сферой их интересов. Несомненно, важными явились президентские симпозиумы, на которых были представлены поистине революционные и меняющие практику исследования. Но и на множестве других сессий можно было услышать интересные подходы и решения. Кроме того, практически у каждого приглашенного докладчика имелись какие-нибудь изюминки из их богатого опыта, значение которых не возможно было предугадать заранее. Поэтому в своем докладе я постарался классифицировать вес сообщения и сессии в целом относительно разделов иммунотерапии, которые они представляли. Сюда были отнесены практические аспекты работы с зарегистрированными препаратами, новые показания, новые препараты, биомаркеры и особенности выбора стратегий лечения, охватывающие комбинированные режимы и последовательное применение методов лечения.

- Как вы относитесь к комбинациям ингибиторов контрольных точек с таргетными препаратами?

Безусловно, это интересный подход, но связанный со многими рисками. Это и риски более высокой токсичности препаратов, и возможность непредсказуемого сочетания эффектов лечения. Предварительные результаты свидетельствуют о высокой эффективности таких подходов. Наш опыт участия в исследованиях с подобными комбинациями свидетельствует о том, что от врача требуется значительно больше внимания уделять пациенту и информированию его о возможных рисках и правилах поведения при возникновении различных нежелательных явлений, чем при применении монотерапии теми же препаратами. Сложным и пока не решаемым остается вопрос о преимуществах последовательного и параллельного назначения иммуноонкологических препаратов и селективных ингибиторов отдельных тирозинкиназ.

- Есть ли сведения по доступности иммуноонкологических препаратов в странах Западной и Восточной Европы? Есть ли перспективы с экономической точки зрения распространения метода в России?

Высокая стоимость новых препаратов, преимущественно относящихся к ингибиторам CTLA-4 и PD(L)-1, делает доступ к ним весьма ограниченным. В Западной Европе, несмотря на возмещение со стороны страховых компаний, значительная доля пациентов не получают эти препараты. И об этих проблемах говорили на отдельной сессии в рамках конгресса ESMO 2017. Бюджеты даже стран Западной Европы и США не позволяют профинансировать применение иммуноонкологических препаратов по тем расценкам, которые существуют. В настоящее время разрабатываются различные подходы к увеличению доступности препаратов. Это, и работа с производителями по снижению цен, и программы разделения рисков (когда пациент платит только за лечение, оказавшее эффект), и регистрация препаратов на основании оценок их экономической эффективности. Вместе с тем, увеличение количества иммуноонкологических препаратов может оказать существенное влияние на их доступность и на цены в данном сегменте. Перспективным для нашей страны является локализация производств в России (что уже делается рядом производителей) и разработка собственных препаратов. Необходимо помнить, что биоаналогов иммунотерапевтических средств практически не существует. Каждый иммунотерапевтический продукт – будь то цитокин или моноклональное антитело – является отдельным препаратом со своими особенностями. Это может быть как преимуществом, так и недостатком каждого отдельного препарата и требует отдельного изучения. Создание биомедицинских клеточных продуктов требует отдельных серьезных усилий. Локализация и использование отечественных компонентов в таких технологиях позволяют почти в 10 раз снизить цену производства и делают их доступными для большинства населения. Хочется также отметить, что локализация иммунотерапевтических производств и решение проблем, связанных с переводом этих технологий из научной в практическую плоскость существенно улучшают наше понимание иммунотерапии в целом и дают мощный стимул для развития лабораторной и клинической науки. В конечном счете, та большая работа, которая требуется для реализации этих планов, должна привести к существенному расширению доступности достижений иммуноонкологии для наших больных.

«ПРЕЦЕДЕНТ ВИАГРЫ». ТЕПЕРЬ В ОНКОЛОГИИ?

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

История о том, как испытания кардиологического препарата UK-92,480 привели к появлению одного из лекарственных блокбастеров 20 века – Виагры (силденафил), известна почти всем. В рамках исследований по первоначально заявленным показаниям – лечение пациентов с ишемической болезнью сердца – силденафрил не достиг большого успеха, толерантность участников исследования к физическим нагрузкам не сильно превысила таковую в группе плацебо. Однако исследователи отметили, что испытуемые мужского пола очень неохотно возвращали оставшийся неиспользованным в рамках исследования препарат. Причиной тому оказался необычный, хотя ретроспективно вполне объяснимый исходя из механизма действия, побочный эффект препарата (назвать его «нежелательное явление» не поднимается рука). Силденафил, ингибируя фермент 5-фосфодиэстеразу, вмешивался в метаболизм оксида азота (NO), вызывая вазодилятацию. Но основной локализацией эффекта препарата оказались не коронарные сосуды, а кавернозные тела полового члена. Благодаря выявленному чудесному побочному эффекту силденафилу суждено было стать не одним из многих в ряду одинаковых антиангинальных препаратов, а первым эффективным лекарством от эректильной дисфункции. Подобная рокировка позволила многократно увеличить рынок продаж, породила создание ряда препаратов того же класса и достаточно сильно изменила окружающий мир.

Возможно, в настоящее время мы наблюдаем нечто похожее, но уже в области онкологии. Совершенно незаметно для онкологической общественности в августе 2017 года на съезде европейских кардиологов в Барселоне были доложены результаты исследования CANTOS, в последующем опубликованные в NEJM [Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease, August 27, 2017, DOI: 10.1056/NEJMoa1707914], посвященные оценке эффективности и безопасности канакинумаба (моноклональное антитело против интерлейкина-1β) для лечения атеросклероза. Ранее препарат был зарегистрирован по орфанным показаниям для лечения ювенильного идиопатического артрита и криопирин-ассоциированного периодического синдрома у детей. Как очевидно из механизма действия и предшествующих показаний, препарат обладает иммуномодулирующим (супрессивным) и противовоспалительным эффектом. Именно поэтому проводимое кардиологическое исследование было во многом долгожданным в среде специалистов-кардиологов, т.к. должно было подтвердить (или опровергнуть) воспалительную теорию атеросклероза. Исследование достигло своих первичных целей: у пациентов, получавших препарат в различных дозах одновременно со стандартной антигиперлипидемической (антиангинальной, антигипертензивной и т.д.) терапией, было отмечено снижение риска повторных серьезных сердечно-сосудистых событий (инфаркты, инсульты и т.д.) по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию и плацебо. Таким образом, было доказано, что независимо от уровня холестерина существует дополнительный «воспалительный» компонент, отвечающий за развитие атеросклероза, и его подавление может принести пользу больным. Однако ценность исследования для кардиологической практики оказалась гораздо меньше, чем полученные научные результаты. Да, после анализа результатов лечения 10 061 рандомизированных пациентов, прослеженных с медианой 3,7 года, было выявлено статистически значимое снижение частоты инфарктов миокарда, инсультов и «кардиальных» смертей, однако оно составило лишь 15%, при этом не повлияв на общую смертность, которая между исследуемыми группами не различалась. С учетом высокой стоимости препарата (при применении по орфанным показаниям она составляла около 200.000$ за год терапии [www.medpagetoday.com/meetingcoverage/esc/67529]) и иммуносупрессивного механизма действия, повышающего риск инфекций (в том числе и фатальных), дальнейшие перспективы широкого клинического применения препарата по заявленным показаниям выглядели весьма туманными.

Таблица 1.

Показатель	Плацебо	Канакинумаб			
	(n=3344)	50 мг (n=2170)	150 мг (n=2284)	300 мг (n=2263)	Все дозы (n=6717)
Рак легкого (случаев)	61	28	26	14	68
HR*	1	0,74	0,61	0,33	0,55
P	–	0,2	0,0337	<0,0001	0,0007
Рак легкого (смертей)	38	16	17	6	39
HR*	1	0,67	0,64	0,23	0,51
P	–	0,18	0,13	0,0002	0,0026

** – отношение рисков по сравнению с группой плацебо.*

Однако анализ профиля безопасности преподнес исследователям (и, думаю, компании-производителю) большой сюрприз, а нам, онкологам, большой повод для того, чтобы задуматься. В эпоху триумфа иммуноонкологических препаратов, направленных на стимуляцию иммунного ответа (ингибиторы контрольных точек иммунного ответа), иммуносупрессор (напомню, речь идет о подавлении активности интерлейкина-1β, который мы не так давно рассматривали как цитокин для использования с противоопухолевой целью) показал значимое, дозозависимое снижение риска развития рака легкого. Данное «побочное явление», открытое в рамках исследования CANTOS, заслужило отдельной публикации в журнале Lancet, вышедшей практически одновременно со статьей в NEJM, описывающей «основные» результаты исследования [Effect of interleukin-1β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32247-X]. И причина этого очевидна – относительно недолгое использование препарата (напомню, медиана наблюдения составила менее 4 лет), вводимого каждые 3 месяца, оказало видимое «на глаз» дозозависимое снижение частоты развития рака легкого и смертности от него (таблица 1). При этом наблюдаемый эффект «сочетался» с лабораторными показателями, свидетельствующими о роли воспалительной реакции: уровень провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка у пациентов с развившимся раком легкого был значимо выше, чем у пациентов, не имевших опухоли, как исходно, так и в процессе исследования.

Очевидно, что исследование «попало в цель» с таргетной популяцией в отношении риска рака легкого – в него включались пациенты, ранее перенесшие инфаркт миокарда, т.е. с высоким риском кардиальных осложнений, обусловленным в том числе «преморбидом» в виде курения (70% – активные курильщики в настоящем и/или прошлом). И именно это «обогащение» лицами с высоким риском развития рака легкого позволило столь быстро показаться различия в заболеваемости и смертности. Сами авторы статьи в Lancet (в большинстве своем являющиеся кардиологами) считают, что наблюдаемый эффект вряд ли является следствием предотвращения развития рака легкого de novo, а скорее всего – результатом значимого замедления развития уже имеющихся у пациентов опухолей легкого при снижении их стимуляции провоспалительными цитокинами. В связи с этим возможное дальнейшее место исследований канакинумаба видится им в области адъювантной терапии рака легкого или при использовании у больных с неоднозначными результатами скрининга, т.е. в более узкой популяции с доказанным раком легкого или подозрением на него. Однако факт остается фактом – нам, возможно, предстоит пересмотреть наши представления о патогенезе развития рака легкого, а фармацевтическим компаниям – свои планы по продажам препаратов для лечения этого заболевания. Безусловно, данный анализ (в отношении рака легкого) является эксплораторным и требует проведения подтверждающих исследований, но в случае их удачи, возможно, в клинической практике появится препарат, позволяющий сократить риск развития рака легкого почти на 70%, что драматически изменит имеющийся пейзаж лидеров заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей. Кроме того, это дает дополнительную пищу для размышлений о возможном механизме ускорения прогрессии опухолей у некоторых больных, получающих ингибиторы контрольных точек иммунитета (феномен «гиперпрогрессоров»).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ НИВОЛУМАБОМ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ ПОСЛЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

По данным ретроспективного анализа, представленного Long и соавторами в журнале JAMA Oncology, у ряда больных метастатической меланомой зарегистрировано преимущество от продолжения терапии ниволумабом (Опдиво) после прогрессирования заболевания по критериям RECIST.

В выполненной ими работе были проанализированы данные больных, принявших участие в клинических исследованиях III фазы CheckMate 066 и 067. Все пациенты имели распространенную болезнь и ранее не получали лечение по поводу метастатического процесса. Терапия ниволумабом проводилась в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели до прогрессирования заболевания или развития признаков непереносимой токсичности. На усмотрение исследователя терапия могла быть продолжена после прогрессирования заболевания. В анализ были включены пациенты, получившие лечение ≥6 недель после прогрессирования заболевания.

В общей сложности было рандомизировано 526 больных. Медиана возраста составила 62 года, 61% участников были мужчинами. Прогрессирование заболевания было выявлено у 306/526 (58%) пациентов. Из них терапия после прогрессирования заболевания была проведена 85 (28%) больным. У оставшихся 221 (72%) участника лечение было прекращено до или на момент прогрессирования заболевания. У 24 (28%) пациентов с продолжением лечения после прогрессирования заболевания была зарегистрирована редукция таргетных очагов >30% от момента начала лечения и после прогрессирования заболевания. На момент проведения анализа 65 (76%) больных в группе, продолжившей лечение, и 21 (87%) пациент в группе с редукцией таргетных очагов >30% были живы. Терапию продолжали получать 27 (32%) и 11 (46%) больных соответственно.

Медиана времени от момента прогрессирования заболевания до назначения последней дозы препарата составила 4,7 (1,4-25,8) месяца в группе, продолжившей лечение, и 7,6 (2,4-19,4) месяца в группе с редукцией таргетных очагов >30%. Медиана времени от прогрессирования заболевания до редукции опухоли >30% составила 1,4 (0,2-7,0) месяца. Медиана общей выживаемости от момента рандомизации не была достигнута в группе, продолжившей лечение, и составила 10,6 месяца в группе, где лечение было прекращено до или на момент прогрессирования заболевания (2-летние показатели выживаемости составили 59% и 25% соответственно). Нежелательные явления 3-4 степени, включая иммуноопосредованные нежелательные явления, были зарегистрированы у 6% больных, продолживших лечение после прогрессирования, и 4% пациентов, лечение которых было прекращено до или на момент прогрессирования заболевания.

На основании полученных результатов исследователи сделали вывод о том, что у определенной группы больных, получивших ниволумаб в первой линии терапии, лечение может быть продолжено при прогрессировании заболевания, зарегистрированного по критериям RECIST. Профиль безопасности проводимого лечения остается приемлемым.

Источник: *веб-сайт ASCO.*

ESMO 2017: ИССЛЕДОВАНИЯ, КОТОРЫЕ МОГУТ ИЗМЕНИТЬ ПРАКТИКУ ОНКОЛОГА

НОВЫЕ СТАНДАРТЫ АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ

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

Всегда неподдельное удивление и восхищение вызывает ситуация, при которой еще недавний аутсайдер становится лидером. Именно такая ситуация имеет место в лекарственной терапии опухолей. Меланома – чрезвычайно агрессивная опухоль, для лечения которой мы могли предложить только хирургический метод и не могли разработать эффективные методы лекарственной терапии. А необходимость в системной терапии была крайне актуальной у больных с высоким риском прогрессирования после хирургического удаления первичной опухоли и метастазов в регионарные лимфоузлы и в случае диссеминации процесса.

Ситуация изменилась с момента разработки препаратов, ингибирующих контрольные точки иммунного ответа. Эти препараты в первую очередь были испытаны у больных с меланомой. Выраженный клинический эффект позволил еще недавнему аутсайдеру стать лидером в разработке и клиническом внедрении эффективных иммуноонкологических методов лечения многих злокачественных опухолей.

Таргетная терапия также получила шанс продемонстрировать свои успехи у больных метастатической меланомой. Наличие мутации гена BRAF в опухолевых клетках делает эти опухоли чувствительными к комбинации BRAF и MEK ингибиторов, которая стала рекомендуемым методом лечения этой популяции больных.

С помощью моноклональных антител к PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб) в сочетании с моноклональным антителом к рецептору CTLA4 (ипилимумаб) или без него мы сегодня способны продлить жизнь до 5 лет и более у 2 из 5 больных диссеминированной меланомой. Ипилимумаб был первым препаратом, который в качестве адъювантной терапии продемонстрировал способность уменьшить риск прогрессирования и увеличить продолжительность жизни больных меланомой с высоким риском прогрессирования [1]. Однако ипилимумаб обладает высокой токсичностью, поэтому столь актуальным представлялось оценить эффективность ингибиторов PD-1, которые обладают меньшей токсичностью по сравнению с ипилимумабом, в качестве адъювантной терапии у больных меланомой. Результаты первого такого исследования были оглашены на прошедшем конгрессе ESMO и одновременно опубликованы в журнале New England Journal of Medicine [2].

В рандомизированном исследовании III фазы CheckMate 238 проводилось сравнение моноклонального антитела к PD-1 ниволумаба и моноклонального антитела к рецептору CTLA4 ипилимумаба в качестве адъювантной терапии больных меланомой с высоким риском прогрессирования. В исследование включались больные меланомой IIIB, IIIC и IV стадиями согласно классификации AJCC 2009 года. Больным должно быть проведено удаление первичного очага, метастазов в регионарные лимфоузлы и отдаленных метастазов при их наличии, на момент включения в протокол у них отсутствовали признаки болезни. Больные с удаленными метастазами в головной мозг могли принимать участие в исследовании. Критериями исключения были наличие увеальной меланомы, аутоиммунных заболеваний, необходимость системного приема глюкокортикоидов и ранее проведенное лекарственное лечение по поводу меланомы. Больные были рандомизированы для получения либо ниволумаба в дозе 3 мг/кг в/в каждые 2 недели, либо ипилимумаба в дозе 10 мг/кг в/в каждые 3 недели 4 инъекции, затем каждые 12 недель. Лечение проводили до 1 года или прекращали раньше в случае прогрессирования, непереносимой токсичности или отказа больного. Основным критерием эффективности была безрецидивная выживаемость, вторичными точками – общая выживаемость, токсичность, безрецидивная выживаемость согласно экспрессии PD-L1 и качество жизни.

В исследование было включено 906 больных, минимальный срок наблюдения за больными составил 18 мес. Медиана возраста больных составила 55 лет, IIIB, IIIC и IV стадии были диагностированы у 34%, 47% и 19% соответственно. Экспрессия PD-L1 у 5% и более опухолевых клеток была выявлена иммуногистохимически у 34% больных, мутации гена BRAF – у 42%. Медиана числа введения ниволумаба составила 24 (1-26), ипилимумаба – 4 (1-7), запланированный год лечения закончили 61% больных в группе ниволумаба и 27% в группе ипилимумаба. Последующее противоопухолевое лечение в случае прогрессирования заболевания получали 129 (29%) больных в группе ниволумаба и 171 (38%) в группе ипилимумаба.

На момент анализа медиана времени до прогрессирования не была достигнута как в экспериментальной, так и в контрольной группах. Безрецидивная выживаемость на 12 и 18 месяцев в группе ниволумаба составила 70,5% и 66,4% соответственно, в группе ипилимумаба – 60,8% и 52,7%. Число больных с прогрессированием болезни или умерших составило в группе ниволумаба и ипилимумаба 154 (34%) и 206 (45,5%) соответственно, что означает снижение относительного риска прогрессирования или смерти на 35% (HR=0,65; p<0,001). Эффективность ниволумаба и ипилимумаба была выше у больных с экспрессией PD-L1, ниволумаб снижал относительный риск прогрессирования и смерти у больных III и IV стадий в сравнении с ипилимумабом на 35% и 30% соответственно. Также ниволумаб снижал относительный риск прогрессирования и смерти у больных с наличием и отсутствием мутации гена BRAF по сравнению с ипилимумабом на 28% и 42% соответственно.

Побочные эффекты наблюдали у 96,9% больных в группе ниволумаба и 98,5% в группе ипилимумаба, частота осложнений 3-4 степени составила 14,4% и 45,9%. Наиболее частыми осложнениями 3-4 степени в группе ниволумаба были повышение активности ALT (1,1%), кожная сыпь (1,1%) и слабость, гипофизит и повышение активности AST (по 0,4%); в группе ипилимумаба – диарея (9,5%), повышение активности ALT (5,7%) и AST (4,2%). Досрочно лечение по причине токсичности прекратили 9,7% больных в группе ниволумаба и 42,6% больных в группе ипилимумаба.

Авторы сделали вывод, что, несмотря на короткий период наблюдения, ниволумаб демонстрирует большую эффективность в качестве адъювантной терапии по сравнению с ипилимумабом у больных меланомой III-IV стадий после радикальных резекций проявлений болезни. Этот эффект был отмечен во всех анализируемых подгруппах, включая экспрессию PD-L1 и мутацию гена BRAF. Использование ниволумаба существенно снижает токсичность терапии. Небольшой срок наблюдения не дает в полной мере оценить абсолютную прибавку в безрецидивной выживаемости, которая должна увеличиваться с увеличением срока наблюдения. Можно вспомнить исследование по сравнению ипилимумаба и плацебо в качестве адъювантной терапии у больных III стадией меланомы. В этом исследовании 1-годичная безрецидивная выживаемость в группе ипилимумаба составила 63,5%, а в группе плацебо – 56,1%. В исследовании CheckMate 238 1-годичная безрецидивная выживаемость для больных III стадии составила в группе ипилимумаба 61,6%, а в группе ниволумаба – 72,3%. Таким образом, можно предположить теоретически, что назначение ниволумаба улучшит 1-годичную выживаемость на 16% по сравнению с плацебо, что соответствует снижению риска прогрессирования более чем на 50%. Адъювантный эффект ниволумаба выражен в большей степени в группе больных с экспрессией PD-L1 более 5% опухолевых клеток.

Таблица 1. Сравнение ниволумаба и ипилимумаба в качестве адъювантной терапии у больных меланомой III-IV стадий.

Показатель	12-месячная безрецидивная выживаемость		HR p
	Ипилимумаб	Ниволумаб	
Все больные	60,8%	70,5%	HR=0,65; p<0,001
PD-L1 < 5%	53,7%	64,3%	HR=0,71
PD-L1 > 5%	73,8%	81,9%	HR=0,50
Стадия III	61,6%	72,3%	HR=0,65
Стадия IV	57,5%	63,9%	HR=0,70

Известно, что у 40-50% больных меланомой имеется мутация гена BRAF, наличие которой определяет агрессивный характер течения заболевания. В ранее проведенных исследованиях у больных с диссеминированной меланомой и наличием мутации гена BRAF было показано достоверное увеличение безрецидивной и общей выживаемости при назначении комбинации BRAF ингибитора дабрафениба и MEK ингибитора траметиниба. В связи с этим логичным выглядит решение оценить эффективность этой комбинации для проведения адъювантной терапии больных с высоким риском рецидива.

В исследование COMBI-AD включались больные меланомой III стадией после хирургического лечения, у которых имелась мутация гена BRAF (V600E и V600K) [3]. У всех больных отсутствовали проявления болезни на момент включения в исследование, никто из них ранее не получал системное лечение по поводу меланомы. Мутация гена BRAF определялась в клетках удаленной опухоли или метастазах в лимфоузлах в центральной лаборатории. Все больные были рандомизированы в группу экспериментальной терапии, которой назначали дабрафениб 150 мг внутрь 2 раза в день и траметиниб в дозе 2 мг внутрь ежедневно, или в группу плацебо. Лечение проводили в течение 12 месяцев или до признаков прогрессирования, непереносимой токсичности или отказа больного. Обследование больных с включением МРТ всех зон проводили каждые 3 мес. в течение первых 2 лет, затем каждые 6 месяцев. Основным критерием эффективности была безрецидивная выживаемость, вторичными критериями были общая выживаемость и токсичность.

В исследование было включено 870 больных, медиана возраста которых составила 51 год, женщины составляли большинство (55%), мутация BRAF V600E диагностирована у 91% больных. На момент проведения анализа минимальный срок наблюдения за больными составил 2,5 года. Все запланированные дозы дабрафениба и траметиниба получили 63% и 64% больных, в группе плацебо – 53%. Наиболее частой причиной досрочного прекращения лечения была токсичность терапии в группе дабрафениба-траметиниба и прогрессирование заболевания в группе плацебо. Системную терапию после прогрессирования заболевания, включая иммунотерапию моноклональными антителами – ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, получали 28% больных в группе дабрафениба-траметиниба и 42% больных в группе плацебо.

Рецидивы были диагностированы у 163/438 (37%) больных в группе дабрафениба-траметиниба и у 247/432 (57%) больных в группе плацебо, что соответствует достоверному снижению относительного риска прогрессирования на 53% (HR=0,47; p<001). Безрецидивная выживаемость для группы дабрафениба-траметиниба составила: на 12 месяцев – 88%, на 24 месяца – 67% и на 36 месяцев – 58%. Соответствующая безрецидивная выживаемость для группы плацебо составила 56%, 44% и 39%. Медиана безрецидивной выживаемости не достигнута в группе комбинации и составляет 16,6 мес. в группе плацебо.

В процессе наблюдения умерло 60 (14%) пациентов в группе комбинации и 93 (22%) пациента в группе плацебо, основная причина смерти – прогрессирование меланомы (у 12% и 18% соответственно).

Общая выживаемость в группе дабрафениба-траметиниба составила: на 12 месяцев – 97%, на 24 мес. – 91%

Продолжение на стр. 7

Начало на стр. 5

и на 36 мес. – 86%. Соответствующая общая выживаемость для группы плацебо была 94%, 83% и 77%. Это соответствует достоверному снижению относительного риска смерти в группе комбинации по сравнению с группой плацебо на 43% (HR=0,574; p=0,0006).

В процессе лечения в группе комбинации хотя бы одно проявление токсичности отмечено у 97% больных, в группе плацебо – у 88%. Частота осложнений 3-4 степени составила 36% и 10% в обеих группах. В группе дабрафениба и траметиниба основными осложнениями 3-4 степени были лихорадка (4,5%), слабость (4%) и тошнота (1%). В группе комбинации 114 (26%) больных прекратили лечение в связи с токсичностью, у 167 (38%) потребовалась редукция доз препаратов и у 268 (66%) – временное прекращение их приема, в то время как в группе плацебо эти цифры составили 3%, 3% и 15% соответственно. Медиана суточной дозы дабрафениба составила 283 мг (при плановой 300 мг) и траметиниба 2 мг.

Авторы сделали вывод, что назначение комбинации дабрафениба и траметиниба в качестве адъювантной терапии у больных III стадией и наличием мутации гена BRAF достоверно снижает риск прогрессирования и смерти по сравнению с плацебо без серьезных проявлений токсичности. Это открывает для больных с мутацией BRAF еще один эффективный метод адъювантной терапии наряду с назначением ниволумаба. Нерешенным остается вопросы, в какой последовательности их использовать. Очевидно, что в краткосрочной перспективе дабрафениб-траметиниб снижает риск прогрессирования в большей степени в сравнении с ниволумабом (53% и 28%). Также известно, что эффект ниволумаба у больных с метастатической меланомой не зависит от наличия мутации гена BRAF. Все это заставляет предположить, что у больных меланомой III стадией с наличием мутации гена BRAF наибольший эффект будет получен при назначении комбинация дабрафениба и траметиниба с последующим назначением ингибиторов PD-1 или PD-L1 в случае прогрессирования процесса.

Рассмотренные исследования меняют стандарт проведения адъювантной терапии у больных меланомой III стадии. В случае отсутствия мутации гена BRAF больным показано назначение ниволумаба, при наличии мутации имеется две опции: назначение ниволумаба или комбинации дабрафениба и траметиниба.

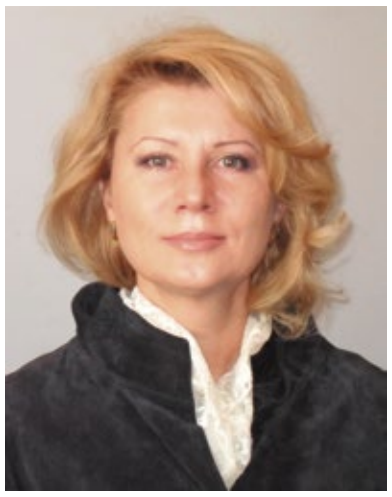
Литература:

1. Eggermont AM, Suciu S, Santinami M, et al. Adjuvant therapy with pegylatedinterferon alfa-2b versus observationalone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomized phase III trial. Lancet 2008; 372: 117-26.

2. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. NEJM, published online September 10, 2017.

3. Long GV, Hauschild A, Santinami, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. NEJM, published online September 10, 2017.

ESMO 2017: ДУРВАЛУМАБ, ВОЗМОЖНО, СТАНЕТ СТАНДАРТОМ КОНСОЛИДИРУЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННОГО НМРЛ III СТАДИИ ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ КУРСА ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО ЗАПЛАНИРОВАННОГО ПРОМЕЖУТОЧНОГО АНАЛИЗА ИССЛЕДОВАНИЯ PACIFIC)



Артамонова Елена Владимировна
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

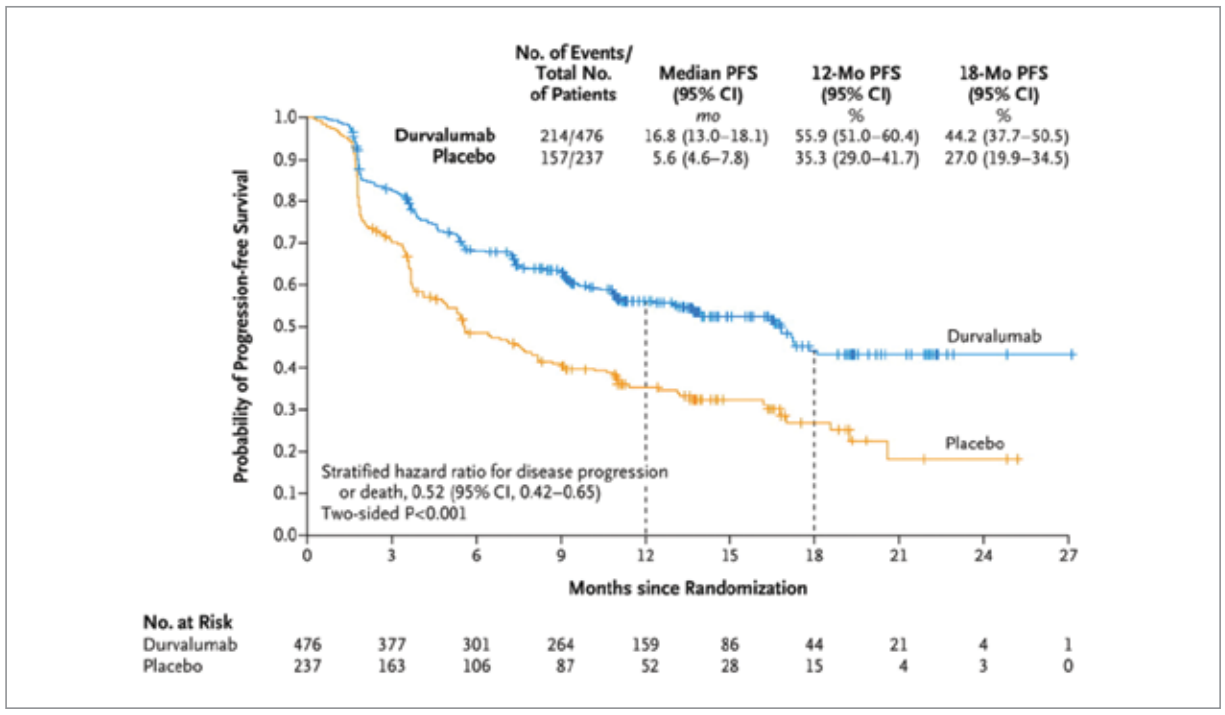


Рисунок 1. Выживаемость без прогрессирования в исследовании PACIFIC.

Не менее чем у трети больных НМРЛ в момент установления диагноза выявляется III стадия заболевания, оперативное лечение в большинство случаев местнораспространенного НМРЛ не выполняется, стандартным подходом является проведение химиолучевой терапии. К сожалению, у большинства пациентов с местнораспространённым нерезектабельным НМРЛ в дальнейшем развивается прогрессирование заболевания, медиана времени до прогрессирования составляет около 9 месяцев, а 5-летняя выживаемость не превышает 15%. Многочисленные предыдущие попытки улучшить результаты с помощью дополнительных курсов химиотерапии или путем увеличения дозы лучевой терапии не увенчались успехом, после чего было начато изучение иммуноонкологических препаратов в качестве консолидирующей терапии местнораспространенного НМРЛ. Одним из таких препаратов является дурвалумаб –моноклональное антитело к лиганду 1 белка программируемой клеточной гибели (анти-PD-L1 МКА).

На ESMO 2017 были представлены первые результаты рандомизированного международного многоцентрового исследовании III фазы PACIFIC, оценивающего эффективность дурвалумаба в качестве консолидирующего лечения у больных местнораспространенным НМРЛ после завершения стандартной химиолучевой терапии. В исследовании приняло участие 235 центров из 26 стран, включено 713 пациентов с нерезектабельным НМРЛ III стадии,ECOG 0-1, без прогрессирования болезни после завершения конкурентной химиолучевой терапии, включающей не менее 2 циклов химиотерапии на основе платины.

Пациенты рандомизировались в период 1-42 дня от окончания химиолучевой терапии в соотношении 2:1 в группу дурвалумаба в дозе 10 мг/кг внутривенно или плацебо 1 раз в 2 недели на протяжении 12 месяцев.

Равноправными первичными конечными точками были выживаемость без прогрессирования (ВБП), оцениваемая независимыми централизованными экспертами в слепом режиме, и общая выживаемость (ОВ), оценка которой на этапе промежуточного анализа не планировалась. Вторичные конечные точки включали 12-месячную и 18-месячную выживаемость без прогрессирования, частоту объективных ответов (ЧОО), длительность ответов, время до появления отдалённых метастазов или смерти, а также безопасность. Медиана возраста пациентов составила 64 года, 91% в настоящем или в прошлом были курильщиками, в 44,7% выявлен плоскоклеточный рак. Сравниваемые группы были хорошо сбалансированы по всем основным характеристикам, включая предшествующее лечение: 25,8% больных в группе дурвалумаба и 28,7% в группе плацебо получили индукционную ХТ перед курсом химиолучевой терапии, ЧОО на ХТ составила 50,6% и 49,8% соответственно.

Из 713 рандомизированных пациентов консолидирующую терапию по протоколу получили 709 (473 – дурвалумаб, 236 – плацебо). Медиана ВБП в группе дурвалумаба была в 3 раза больше и достигла 16,8 месяцев (95% доверительный интервал [ДИ]: 13,0 – 18,1) по сравнению с 5,6 месяцами (95% ДИ: 4,6 – 7,8) в группе плацебо; отношение рисков (ОР) прогрессирования или смерти, с учётом стратификации, составило 0,52; 95% ДИ: 0,42 – 0,65; P<0,001; 12-месячная ВБП составила 55,9% для дурвалумаба и 35,3% для плацебо, 18-месячная ВБП – 44,2% и 27,0% соответственно. Подгрупповой анализ показал, что выигрыш от назначения дурвалумаба регистрировался во всех подгруппах независимо от пола, возраста, статуса курения, стадии (IIIA или III B), гистологии (плоскоклеточная или не плоскоклеточная) и ответа на предшествующую химиолучевую терапию. Пациенты с диким типом EGFR имели больший выигрыш от назначения дурвалумаба (ОР=0,47; 95% ДИ 0,36-0,60) по сравнению с мутантным типом EGFR (ОР=0,76; 95% ДИ 0,35-1,64).

Частота ответов была выше в группе дурвалумаба по сравнению с плацебо (28,4% и 16,0%; P<0,001); кроме того, была больше и медиана длительности ответов (ответы, сохранявшиеся через 18 месяцев, отмечались у 72,8% и 46,8% пациентов соответственно). Медиана времени до появления отдалённых метастазов или смерти также была достоверно выше в группе дурвалумаба по сравнению с плацебо (23,2 месяца и 14,6 месяца соответственно; P<0,001). Нежелательные явления (НЯ) степени 3 или 4 зарегистрированы у 29,9% пациентов, получавших дурвалумаб, и у 26,1% пациентов, получавших плацебо; наиболее распространённым НЯ 3 или 4 степени оказалась пневмония (4,4% и 3,8% соответственно). В целом НЯ стали причиной отмены терапии у 15,4% пациентов группы дурвалумаба и у 9,8% пациентов группы плацебо. Данные по ОВ ожидаются.

Необходимо отметить, что при включении в исследование отбор пациентов по экспрессии PD-L1 не проводился, однако были собраны образцы опухолей, что позволило провести дополнительный подгрупповой анализ эффективности препарата в зависимости от экспрессии PD-L1 (положительными считались случаи с экспрессией лиганда>25% опухолевых клеток, отрицательными – до 25%). Дурвалумаб продемонстрировал преимущества по сравнению с плацебо независимо от экспрессии PD-L1: в PD-L1-позитивной группе снижение риска прогрессирования и смерти по сравнению с плацебо составило 59%, в PD-L1-отрицательной – 41%.

Таким образом, курс консолидирующей терапии дурвалумабом, проведенный после окончания химиолучевого лечения местнораспространенного НМРЛ, привел к достоверному и значительному (в 3 раза) увеличению выживаемости без прогрессирования болезни, а также увеличил выживаемость без отдаленных метастазов и частоту и длительность объективного ответа при благоприятном профиле токсичности. Результаты этого исследования отнесены экспертами к категории «меняющих клиническую практику», FDA присвоило препарату статус «терапии прорыва», однако окончательное решение, вероятно, будет принято после получения данных по общей выживаемости.

Источник: *конгресс ESMO 2017; Antonia S.J., et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017 Sep 8. doi: 10.1056/NEJMoa1709937*

ESMO 2017: ИССЛЕДОВАНИЕ IFCT-0302 – ВОПРОС О ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ РЕГУЛЯРНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ НМРЛ

В исследовании III фазы IFCT-0302 сравнивается стратегия минимальной интенсивности наблюдения со стратегией регулярных обследований с помощью компьютерной томографии (КТ) после радикальной резекции опухоли у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ).

Оптимальная схема наблюдения за пациентами с НМРЛ, которым проведена полная резекция опухоли, остается неясной после результатов исследования IFCT-0302, представленного на конгрессе Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) в Мадриде, согласно которым не выявлено различий в общей выживаемости в зависимости от того, проводилась ли КТ в рамках дальнейшего наблюдения или нет. Фактически же результаты этого исследования ставят под сомнение обязательность регулярных КТ, рекомендованных многими руководствами.

В данное многоцентровое исследование были включены 1775 пациентов, которым была проведена полная резекция НМРЛ с I по IIIA стадии, а визиты в рамках наблюдения проводились каждые 6 месяцев на протяжении первых 2 лет и далее ежегодно на протяжении 5 лет после оперативного вмешательства.

Пациенты рандомизировались в контрольную группу наблюдения в виде клинической оценки и рентгенографии грудной клетки либо в экспериментальную группу, где к контрольному объему наблюдения добавлялась КТ грудной и брюшной полости, а также бронхоскопия (в случае аденокарцином – необязательная).

После медианы продолжительности наблюдения 8 лет и 10 месяцев значимых различий в общей выживаемости между группами не было (отношение рисков [HR] = 0,95; 95% доверительный интервал [ДИ] = 0,82–1,09; P=0,37): медиана составила 99,7 месяца в контрольной группе и 123,6 месяца в экспериментальной группе.

3-летняя безрецидивная выживаемость также была схожей, составив 63,3% и 60,2% соответственно; кроме того, одинаковой была и 8-летняя общая выживаемость: 51,7% и 54,6% соответственно.

Авторы считают выводы неоднозначными. Роль КТ в алгоритме наблюдения пациентов, получивших хирургическое лечение, остается под вопросом.

Источник: *конгресс ESMO 2017, абстракт 1237O.*

Аллахвердиев Ариф Керимович
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

На мой взгляд, не совсем корректным является сравнение пациентов, представленных в исследовании IFCT-0302. Авторы сравнивают больных с I-IIIA стадиями немелкоклеточного рака легкого, получившими хирургическое лечение в объеме анатомической резекции легкого. Но это совершенно разные группы пациентов. Что касается III стадии, тут все понятно. Это группа больных, которым показано комбинированное лечение с предоперационной химиотерапией. То есть мы уже информированы о поражении коллекторов уровня N2, и больные получают консервативную терапию, которая может влиять на улучшение отдаленных результатов.

Совершенно по иному обстоят дела с группой пациентов с I и II стадиями рака легкого. Данная группа больных после оперативного вмешательства не требует дополнительного консервативного лечения и находится под наблюдением. Выполнение компьютерной томографии в плане контроля над болезнью позволяет у данной группы пациентов выявлять рецидивы в зоне оперативного вмешательства и метастазы в лимфатических узлах средостения, которые даже после систематической медиастинальной лимфодиссекции могут иметь место. Также метод КТ позволяет выявлять гематогенные метастазы в противоположном легком. Все это позволяет своевременно начать консервативное лечение у пациентов с прогрессированием болезни.

К сожалению, возможности рентгенологического исследования в выявлении описанных выше изменений, гораздо менее результативны. Все перечисленное подтверждает необходимость выполнения именно компьютерной томографии для контроля местного течения болезни.

В нашей клинике используется общепринятый стандартный алгоритм наблюдения – КТ органов грудной клетки 2 раза в год в течение первых 3 лет и далее 1 раз в год в течении 5 лет после оперативного вмешательства.

FDA ПРИСВОИЛО АЛЕКТИНИБУ СТАТУС ПРИОРИТЕТНОГО РАССМОТРЕНИЯ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ALK-ПОЗИТИВНЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

3 августа 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) присвоило статус приоритетного рассмотрения алектинибу (Alecensa) в первой линии терапии больных ALK-позитивным местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Наличие мутации должно быть подтверждено специальным диагностическим тестом, одобренным FDA.

В сентябре 2016 г. FDA присваивало алектинибу статус прорывной терапии в лечении больных метастатическим ALK-позитивным НМРЛ, не получавших ранее лечение ингибиторами ALK. Ранее в декабре 2015 г. FDA ускоренно одобрило алектиниб в лечении больных метастатическим ALK-позитивным НМРЛ с прогрессированием заболевания или индивидуальной непереносимостью кризотиниба (Xalkori). Присвоение статуса приоритетного рассмотрения основано на результатах клинических исследований 3 фазы ALEX и J-ALEX, которые были представлены на прошедшем в этом году конгрессе ASCO (абстракты LBA9008 и 9064).

Целью проведения рандомизированного многоцентрового открытого клинического исследования 3 фазы ALEX явилось сравнение эффективности и безопасности алектиниба с кризотинибом у больных ALK-позитивным НМРЛ, ранее не получавших лечение по поводу распространенного процесса. Наличие мутации ALK должно было быть подтверждено тестом VENTANA ALK (D5F3) CDx Assay.

В общей сложности в исследовании приняли участие 303 больных, которые были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы, одна из которых находилась на терапии алектинибом (600 мг), а вторая – кризотинибом (250 мг × 2 р/д). В соответствии с полученными результатами терапия алектинибом позволила снизить риск прогрессирования заболевания (или летального исхода) на 53% по сравнению с кризотинибом (ОР 0,47; 95% ДИ 0,34-0,65; p<0,0001). По данным независимого комитета, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 25,7 мес. в группе алектиниба и 10,4 мес. в группе кризотиниба (ОР 0,50; 95% ДИ 0,36-0,70; p<0,0001). В сравнении с кризотинибом терапия алектинибом способствовала снижению риска метастатического поражения головного мозга на 84% (ОР 0,16; 95% ДИ 0,10-0,28; p<0,0001). Частота метастатического поражения головного мозга была значительно ниже в группе больных, получавших алектиниб (9,4% и 41,4% соответственно). Данные по общей выживаемости еще не представлены. Нежелательные явления 3-5 степени чаще встречались в группе больных, получавших кризотиниб (41% и 50% соответственно). Среди нежелательных явлений в группе алектиниба, зарегистрированных у ≥5% больных, наблюдались повышение уровня печеночных ферментов и анемия. Нежелательные явления, способствующие прекращению лечения, снижению дозы, прерыванию терапии были также ниже в группе больных, получавших алектиниб.

Целью проведения рандомизированного открытого клинического исследования 3 фазы J-ALEX явилось сравнение эффективности и безопасности алектиниба с кризотинибом в Японии. В общей сложности в исследовании приняли участие 207 больных ALK-позитивным распространенным НМРЛ, не получавших ранее терапию ингибиторами ALK. Участники были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы, одна из которых находилась на терапии алектинибом, а вторая – кризотинибом. В соответствии с полученными результатами терапия алектинибом позволила снизить риск прогрессирования заболевания (или летального исхода) на 62% по сравнению с кризотинибом (ОР 0,38; 95% ДИ 0,2-0,55; p<0,0001). Медиана ВБП составила 25,9 мес. в группе алектиниба и 10,2 мес. в группе кризотиниба. В сравнении с кризотинибом терапия алектинибом способствовала снижению риска метастатического поражения головного мозга на 81% у больных, не имевших метастазы в головном мозге на момент начала лечения (ОР 0,19; 95% ДИ 0,07-0,53; p<0,0001). У больных с метастатическим поражением головного мозга на момент начала лечения преимущество составило 49% (ОР 0,51; 95% ДИ 0,16-1,64). Нежелательные явления 3-4 степени чаще встречались у больных, получавших кризотиниб (32% в группе алектиниба и 57% в группе кризотиниба). Среди нежелательных явлений в группе больных, получавших алектиниб, чаще всего (≥5%) встречались повышение уровня креатинфосфокиназы и интерстициальные болезни легких. Нежелательные явления, способствующие прекращению лечения и снижению дозы, реже встречались в группе больных, получавших алектиниб.

Источник: *веб-сайт ASCO.*

FDA ПРИСВОИЛО СТАТУС «ПРОРЫВНОЙ ТЕРАПИИ» ДУРВАЛУМАБУ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

31 июля 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) присвоило статус «прорывной терапии» дурвалумабу (Imfinzi) в лечении больных местно-распространенным нерезектабельным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Принятое решение касается тех пациентов, у кого не было выявлено признаков прогрессирования заболевания на фоне/после проведения химиолучевой терапии с включением препаратов платины.

Статус «прорывной терапии» был специально создан FDA в 2012 г. для ускорения рассмотрения заявки на одобрение препарата, как одного, так и в комбинации с другими препаратами, направленного 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.

Присвоение данного статуса основано на данных промежуточного анализа, полученных в клиническом исследовании III фазы PACIFIC. В этом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании эффективность и безопасность дурвалумаба была оценена у больных местно-распространенным нерезектабельным НМРЛ, получивших стандартные режимы химиолучевой терапии с включением препаратов платины и не имевших на них прогрессирование.

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

ESMO 2017: В РАНДОМИЗИРОВАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ MONARCH 3 АБЕМАЦИКЛИБ ПРОДЕМОНСТРИРОВАЛ ЭФФЕКТИВНОСТЬ В КАЧЕСТВЕ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ У ПАЦИЕНТОК С HR+/HER2- РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Абемациклиб – пероральный селективный ингибитор CDK4 и CDK6. Эффективность и переносимость монотерапии абемациклиба и в комбинации с фулвестрантом у пациенток с распространенным раком молочной железы (РРМЖ) при положительном статусе по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательном статусе по рецептору 2 человеческого фактора роста (HER2-) были показаны в ранних исследованиях. В исследовании MONARCH 3 изучалось применение абемациклиба в комбинации с нестероидными ингибиторами ароматазы (НСИА) анастрозолом (А) или летрозолом (Л) в качестве терапии первой линии при HR+/HER2- РРМЖ.

MONARCH 3 – двойное слепое исследование III фазы, в котором сравнивается комбинация абемациклиба + НСИА (А или Л) с комбинацией плацебо (П) + НСИА у находящихся в постменопаузе женщин с HR+/HER2- РРМЖ, ранее не получавших системную терапию по поводу метастатического заболевания. Пациентки, ранее не получавшие эндокринную терапию, либо пациентки с рецидивом заболевания через >12 месяцев после (нео)адъювантной эндокринной терапии (ЭТ), рандомизировались в соотношении 2:1 и стратифицировались в зависимости от локализации метастазов (висцеральные, только костные или прочие), а также в зависимости от ранее проводившейся ЭТ (ингибиторы ароматазы, либо без ЭТ, либо прочие). Пациентки получали абемациклиб / П (в дозе 150 мг 2 раза в сутки непрерывно) + 1 мг А или 2,5 мг Л ежедневно. Основной целью являлась выживаемость без прогрессирования (ВБП), оцениваемая самими исследователями. Дополнительные цели включали частоту объективных ответов (ЧОО) и безопасность.

493 женщины были рандомизированы для проведения терапии абемациклибом + НСИА (n=328) или П + НСИА (n=165). Характеристики пациенток были следующие: висцеральные метастазы (52,9%), измеряемые очаги (80,5%), предшествующая (нео) адъювантная терапия ингибиторами ароматазы (27,4%), РРМЖ de novo (39,8%). На момент проведения промежуточного анализа было отмечено 194 события ВБП. Исследуемая терапия с абемациклибом сопровождалась значительным увеличением ВБП при отношении рисков в 0,543 (95% ДИ 0,409-0,723; P=0,000021; медиана ВБП не была достигнута в группе абемациклиба, составив 14,7 месяца в группе плацебо). ЧОО составила 59% в группе абемациклиба и 44% в группе плацебо (P=0,004). Наиболее частыми нежелательными явлениями были (представлено сравнение между группами абемациклиба и плацебо): диарея (81,3% [степени 3: 9,5%, без случаев степени 4] и 29,8% [степени 3: 1,2%, без случаев степени 4] соответственно), нейтропения (41,3% [степени 3/4: 21,1%] и 1,9% [степени 3/4: 1,2%] соответственно) и утомляемость (40,1% [степени 3: 1,8%] и 31,7% [степени 3: 0%] соответственно).

Комбинация абемациклиба + НСИА, продемонстрировавшая благоприятный профиль безопасности и переносимости, является эффективным методом терапии первой линии при HR+/HER2- РРМЖ, значительно увеличивающим ВБП и ЧОО.

Источник: *конгресс ESMO 2017.*

Жукова Людмила Григорьевна
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Я хорошо помню своё первое впечатление, надо признаться весьма скептическое, от представления в 2012 году на конференции в Сан Антонио «ошеломительных» результатов применения нового и практически неизвестного на то время класса – CDK-ингибиторов – препарата палбоциклиба в комбинации с летрозолом в первой линии терапии распространенного гормонопозитивного (ГР+) HER2-негативного рака молочной железы: в исследовании II фазы PALOMA-1 была продемонстрирована медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) 26,2 месяцев при использовании комбинации палбоциклиба и летрозола. Объяснялась эта осторожность в суждениях, прежде всего, недоверием к результатам исследований второй фазы.

Еще 5 лет назад мало кто мог представить, что медиана длительности первой линии терапии у больных ГР+HER2- раком молочной железы может составлять почти 2 года. Однако, начиная с 2015 года, в нашу практику один за одним вошли два CDK4/6 ингибитора: палбоциклиб и рибоциклиб. Возможность достижения более чем 2-летней медианы времени до прогрессирования в 1 линии терапии распространенного ГР+HER2- рака молочной железы была подтверждена в исследованиях и III фазы.

Безусловно, последние несколько лет CDK-ингибиторы являются основными «звездами» конференций и публикаций, посвященныхтерапии распространенного ГР+ РМЖ. И палбоциклиб, и рибоциклиб заняли своё место в стандартах и рекомендациях по лечению этой подгруппы больных (как ранее нелеченых, так и уже получавших эндокринотерапию).

Теперь же в нашем распоряжении появился еще один препарат из этой группы, показавший, как минимум, не худшие, а возможно и лучшие результаты. По данным исследования MONARCH-3, доложенного на ESMO 2017 в Мадриде, а теперь и опубликованным в Journal of Clinical Oncology [1], при медиане наблюдения 17,8 месяцев, медиана ВБП в группе терапии комбинацией абемациклиба с нестероидными ингибиторами ароматазы не достигнута, в то время как в контрольной группе медиана ВБП оказалась сопоставимой с достигнутой в контрольных группах и в исследовании PALOMA-2 (летрозол+ палбоциклиб/плацебо), и MONALEESA-2 (летрозол + рибоциклиб/плацебо) и составила около 14 месяцев. Достоверность различий между медианами ВБП была подтверждена по оценке независимых экспертов: HR – 0,51; 95% ДИ 0,36-0,72; P = 0,000102.

Интересно отметить, что если взаимоотношения палбоциклиба и рибоциклиба во многом напоминают «борьбу» между двумя нестероидными ингибиторами ароматазы (летрозолом и анастрозолом), то абемациклиб отличается от них. Прежде всего, обращает на себя иной спектр токсичности. Самое частое для палбоциклиба и рибоциклиба нежелательное явление – нейтропения, зарегистрированное у 81% больных при использовании палбоциклиба и у 75% - при терапии рибоциклибом, при использовании в первой линии абемациклиба встречается значимо реже – в 41,3% случаев. В то же время практически не отмеченная при использовании палбоциклиба и рибоциклиба диарея, оказалась самым частым нежелательным явлением при терапии абемациклибом: все степени выраженности – у 81,3% больных, при этом 1 степени - у 44,6%. Следует отметить, что и для этого варианта токсичности (как ранее для нейтропении при терапии палбоциклибом и для удлинения QT-интервала при терапии рибоциклибом) был выработан алгоритм мониторинга и терапии.

Другой отличительной особенностью абемациклиба является его доказанная эффективность в монотерапии у сильно предлеченых больных ГР+HER2- РМЖ (исследование MONARCH-1): частота объективного ответа составила 19,7%, а длительность эффекта 8,6 месяцев [2].

В любом случае, появление нового препарата из группы CDK-ингибиторов – абемациклиба – можно только приветствовать, так как «здоровая» конкуренция между ними позволяет надеяться на снижение стоимости и, следовательно, увеличение доступности высокоэффективного варианта терапии для больных с самым частым вариантом рака молочной железы (ГР+HER2-).

28 сентября было получено одобрение FDA на применение абемациклиба в монотерапии у сильно предлеченых больных ГР+HER2- метастатическим раком молочной железы и в комбинации с фулвестрантом у больных, имеющих прогрессирование на фоне эндокринотерапии

Источники:

1. MP Goetz, M Toi, M Camponeetal. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. JCO 35; 2017: published at jco.org on October 2, 2017

2. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS etal. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2017 Sep 1;23(17):5218-5224

LANCET ONCOLOGY: ОКОНЧАТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ HER2-ПОЗИТИВНЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РМЖ, ПОЛУЧАВШИХ ТРАСТУЗУМАБ ЭМТАНЗИН В ИССЛЕДОВАНИИ TH3RESA

Согласно окончательным результатам по общей выживаемости (ОВ), полученным в клиническом исследовании 3 фазы TH3RESA, терапия адо-трастузумабом эмтанзином (Кадсила) снижает риск летального исхода на 32% у больных HER2-позитивным метастатическим раком молочной железы (РМЖ), ранее находившихся на лечении по поводу распространенного процесса. Сравнение было выполнено с терапией, назначенной на усмотрение врача. Результаты были опубликованы Krop и соавторами в журнале The Lancet Oncology.

В проведенном ими исследовании приняли участие 602 больных РМЖ, получавших ранее лечение трастузумабом (Герцептин), лапатинибом (Тайверб, при метастатическом процессе) и таксанами (независимо от распространенности процесса). У всех пациенток было зарегистрировано прогрессирование заболевания после проведения как минимум 2 режимов анти-HER2 терапии по поводу метастатического процесса. Больные были рандомизированы в соотношении 2:1 на 2 группы, одна из которых (n=404) получала адо-трастузумаб эмтанзин (3,6 мг/кг каждые 21 день), а вторая (n=198) – режим терапии, выбранный на усмотрение исследователя. Из 185 больных второй группы 153 пациентки находились на терапии, включающей анти-HER2 препарат.

В сентябре 2012 г. в протокол исследования была внесена поправка, согласно которой в случае прогрессирования заболевания больным из второй группы возможно было перейти в группу адо-трастузумаба эмтанзина. По результатам первого промежуточного анализа терапия адо-трастузумабом эмтанзином способствовала значительному увеличению выживаемости без прогрессирования. Настоящие результаты получены при проведении второго промежуточного анализа по ОВ.

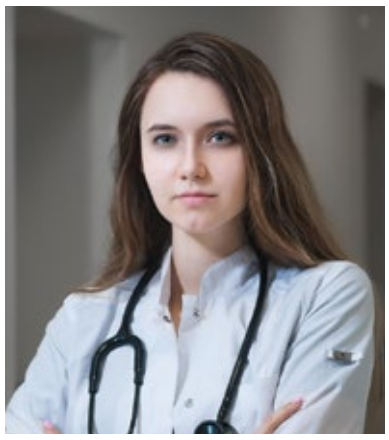
На момент среза данных (февраль 2015 г.) 47% больных из контрольной группы перешли в группу исследуемого препарата. Медиана наблюдения составила 30,5 мес. Медиана ОВ составила 22,7 мес. (95% ДИ 19,4-27,5 мес.) в группе адо-трастузумаба эмтанзина и 15,8 мес. (95% ДИ 13,5-18,7 мес.) в контрольной группе (ОР=0,68; p=0,0007). Аналогичное преимущество исследуемого препарата было выявлено при проведении подгруппового анализа в зависимости от возраста больных, числа линий предшествующей терапии, вовлечения в метастатический процесс висцеральных органов, гормонального статуса опухоли, наличия/отсутствия метастатического поражения головного мозга и вида проводимой терапии.

Нежелательные явления ≥3 степени были зарегистрированы у 40% больных в группе адо-трастузумаба эмтанзина и 47% пациенток в контрольной группе. Среди них чаще всего встречались тромбоцитопения (6% vs 3%) и кровотечения (4% vs <1%). Серьезные нежелательные явления были выявлены у 25% и 22% больных соответственно. Летальный исход, обусловленный развитием тех или иных нежелательных явлений, был зарегистрирован у 9 (2%) и 3 (2%) пациенток соответственно.

На основании полученных результатов исследователи сделали вывод о том, что терапия трастузумабом эмтанзином способствует значительному увеличению ОВ больных РМЖ, получивших ≥2 режимов анти-HER2-терапии.

Источник: *Krop I, Kim SB, Martin A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. The Lancet Oncology; Volume 18, No. 6, p.743-754, June 2017.*

ESMO 2017: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ II ФАЗЫ LORELEI, СРАВНИВАЮЩЕЕ КОМБИНАЦИЮ ЛЕТРОЗОЛА И ТАСЕЛИСИБА С КОМБИНАЦИЕЙ ЛЕТРОЗОЛА И ПЛАЦЕБО В КАЧЕСТВЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАННИМ ER+/HER2- НЕГАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ



Татьяна Юрьевна Семиглазова,
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Коробейникова Екатерина Александровна
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Таселисиб – пероральный селективный ингибитор PI3-киназы (PI3K), наиболее активный в отношении злокачественных клеток с мутациями гена PIK3CA (фосфатидилинозитол-3-киназы). Сигнальный путь PI3K (рис.1) контролирует процессы передачи информации о клеточном росте, пролиферации, дифференцировке и внутриклеточном транспорте и является наиболее нерегулируемым сигнальным путем при гормоночувствительном РМЖ (обнаружено около 40% активирующих мутаций) [2,3].

Доклинические исследования на клеточных линиях показали [5,6], что таселисиб является мощным и селективным ингибитором PI3K с повышенной активностью к мутантному белку PIK3CA (p110α) (рис.2)

У пациенток, получавших таселисиб по поводу PIK3CA-мутантного метастатического РМЖ (как в виде монотерапии, так и в комбинации с эндокринной терапией [ЭТ]), была продемонстрирована эффективность препарата в виде повышения частоты объективных ответов [1-7].

Неоадъювантные клинические исследования, анализирующие эффективность предоперационного лечения РМЖ, являются привлекательной моделью изучения эффективности лекарственных средств, где за короткий срок по степени достижения полного патоморфологического ответа (pCR) можно судить об эффективности препарата. Неоадъювантные клинические испытания, включающие относительно небольшое число пациентов и маленькие сроки их проведения, имеют несомненное преимущество перед многолетними (5 и более) адъювантными испытаниями, включающими тысячи пациентов. Основная цель современных неоадъювантных испытаний заключается в том, чтобы найти те «промежуточные» (суррогатные) маркеры, которые бы предсказывали достоверное улучшение показателей выживаемости при исследовании нового вида системного лечения (препарата, режима и т.п.). В этом смысле приобретают особое значение биологические характеристики опухоли (экспрессия гормональных рецепторов, HER2, гистологическая степень злокачественности), определяющие многообразие (гетерогенность) заболевания, отличающегося по клиническому течению и прогнозу.

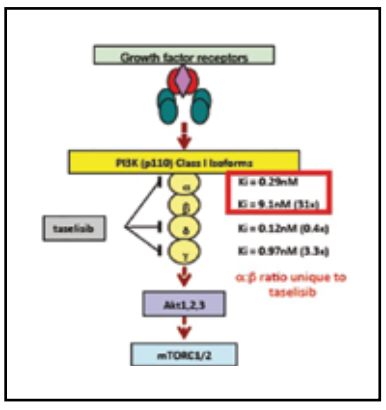


Рисунок 2 - Доклинические исследования таселесиба [5,6]

Магнитно-резонансная томография (МРТ) молочных желез более точный метод оценки наличия остаточной опухоли после неоадъювантной лекарственной терапии (НАЛТ), как было показано в клинических исследованиях, включая исследование I-SPY, нежели клиническая пальпация, УЗИ или маммография [8-14]. При гормоночувствительном/HER2-негативном РМЖ уменьшение размера опухоли по данным МРТ после НАЛТ и полный радиологический ответ (но не полный патологический полный ответ) связаны с хорошей безрецидивной выживаемостью [15].

В исследование LORELEI 334 [1,7] были включены пациентки в постменопаузе с ER+/HER2- операбельным РМЖ на ранних (I-III) стадиях (табл. 1).

Пациентки с образцами опухолевой ткани, пригодными для централизованного генотипирования PIK3CA, были рандомизированы (в соотношении 1:1) в 90 центрах по всему миру для проведения терапии летрозолом в комбинации с таселисибом (5 дней в дозе 4 мг / 2 дня без препарата) или в комбинации летрозола с плацебо на протяжении 16 недель, после чего проводилось оперативное вмешательство.

Таблица 1 - Характеристика пациентов в исследовании LORELEI [1,7]

	PI3K-мутированный		PI3K-дикий тип	
	Таселисиб (N=73)	Плацебо (N=79)	Таселисиб (N=92)	Плацебо (N=89)
Возраст (годы)				
Медиана	64.0	61.0	64.5	65.0
Т-стадия				
T1	3 (4.1%)	5 (6.3%)	6 (6.5%)	3 (3.4%)
T2	61 (83.6%)	62 (78.5%)	65 (70.7%)	73 (82.0%)
T3	9 (12.3%)	11 (13.9%)	21 (22.8%)	12 (13.5%)
T4	0	0	0	1 (1.1%)
N-стадия				
N0	47 (64.4%)	55 (69.6%)	61 (66.3%)	54 (60.7%)
N1	23 (31.5%)	22 (27.8%)	28 (30.4%)	28 (31.5%)
N2	3 (4.1%)	2 (2.5%)	3 (3.3%)	6 (6.7%)
N3	0	0	0	1 (1.1%)
Гистологическая степень дифференцировки (G)				
Gx	14 (19.2%)	9 (11.4%)	4 (4.3%)	11 (12.3%)
G1	14 (19.2%)	11 (13.9%)	18 (19.6%)	11 (12.4%)
G2	41 (56.2%)	53 (67.1%)	61 (66.3%)	51 (57.3%)
G3	4 (5.5%)	6 (7.6%)	9 (9.8%)	16 (18.0%)
Ki67				
<14%	27 (37.0%)	34 (43.0%)	25 (27.2%)	18 (20.2%)
≥14%	37 (50.7%)	41 (51.9%)	60 (65.2%)	64 (71.9%)
Нет данных	9 (12.3%)	4 (5.1%)	7 (7.6%)	7 (7.9%)
Гистологический подтип				
Инвазивная протоковая карцинома	37 (50.7%)	46 (58.2%)	56 (60.9%)	60 (67.4%)
Инвазивная дольковая карцинома	22 (30.1%)	20 (25.3%)	21 (22.8%)	16 (18.0%)
Другое	10 (13.7%)	7 (8.9%)	11 (12.0%)	10 (11.2%)
Неизвестно	4 (5.5%)	6 (7.6%)	4 (4.3%)	3 (3.4%)

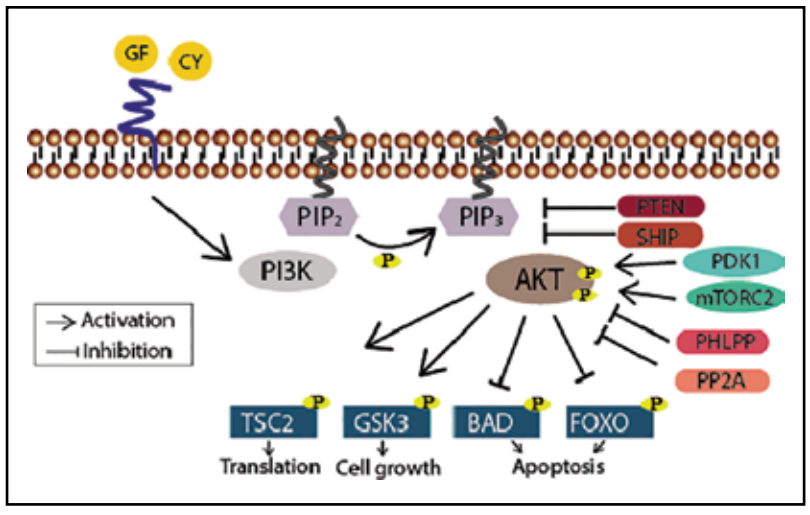


Рисунок 1 - Схематическое изображение сигнального пути PI3K/Akt [4]

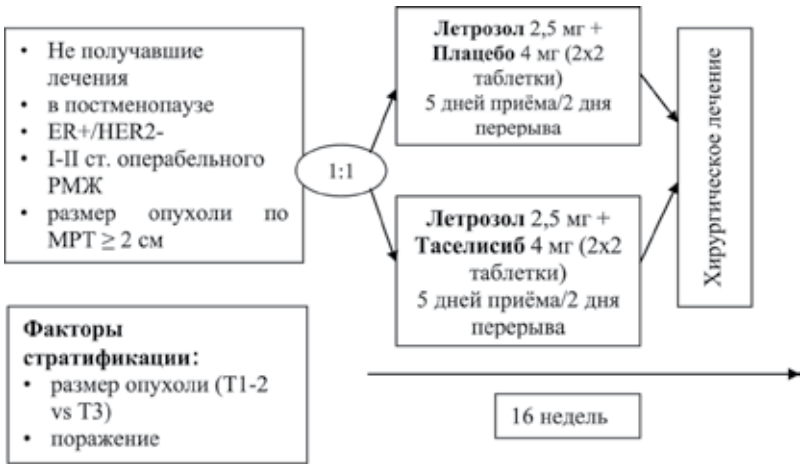


Рисунок 3 - Дизайн исследования LORELEI [1,7]

Конечными первичными точками были выбраны частота объективных ответов (ЧОО) на основании исследования МРТ молочной железы, оцениваемой централизованно, и частота патоморфологических полных ответов (pCR, ypT0/is N0) после проведенного оперативного вмешательства, во всей популяции рандомизированных пациенток и среди пациенток с PIK3CA-мутантными опухолями. С точки зрения FDA и других контролирующих учреждений, стандартизация определения «полный патоморфологический ответ» (pCR) облегчило планирование и интерпретацию неоадъювантных

Продолжение на стр. 14

Начало на стр. 13

клинических испытаний. На основании результатов мета-анализа 12 клинических исследований (включено 11955 больных) Рабочей группой CTNeoBC (Cortazar и соавт., 2012) было предложено трактовать определение полного патоморфологического ответа как pT0pN0 или pT0/ispN0 (наличие протоковой карциномы in situ не влияет на отдаленные результаты). Конечными вторичными точками были выбраны: частота объективного ответа и полный патоморфологический ответ у пациенток с диким типом PIK3CA; частота объективного ответа (ЧОО) по результатам клинического исследования молочных желез, УЗИ молочных желез и маммографии; динамика размеров опухоли по результатам измерения при помощи МРТ; достижение полного патоморфологического ответа (pCR) - ypT0ypN0; изменение уровня Ki67; центральная оценка индекса PEPI, безопасность (токсический профиль препарата); качество жизни пациентов (англ. PROs – Patientreportedoutcomes).В промежуточном анализе также должны были быть оценены предиктивные маркеры резистентности/ответа на комбинацию летрозола и таселисиба (определялись в крови и ткани опухоли), возможности органосохраняющих операций и другие, полученные на МРТ, измерения.

Размер выборки был рассчитан таким образом, чтобы выявить в PIK3CA-мутантной субпопуляции абсолютное увеличение ЧОО на 24% (с 40% до 64%, при минимальной значимой разнице в 15%; α=16% в двустороннем тесте, 80% статистическая мощность), при увеличении частоты pCR в 18% (с 1% до 19%,при минимальной значимой разнице в 13%; α=4% в двустороннем тесте, 80% статистическая мощность).

В исследовании была достигнута первичная конечная точка: добавление таселисиба к летрозолу привело к увеличению ЧОО с 38% до 56,2% как в PIK3CA-мутантной субпопуляции (n=152; отношение шансов [OR] 2,03, 95% ДИ: 1,06-3,88, p = 0,033), так и у всех рандомизированных пациенток (с 39,3% до 50%, отношение шансов 1,55, 95% ДИ: 1,00-2,38, p = 0,049).

Значимых различий по частоте pCR между общей популяцией и PIK3CA-мутантной субпопуляцией выявлено не было (рис. 6).

Полученные результаты достижения низкого pCR у больных РМЖ с люминальным А биологическим подтипом были ожидаемо низкими. Так как мета-анализ, проведенный по инициативе FDA Рабочей группой CTNeoBC показал, что наиболее значимая корреляционная связь наблюдалась между pCR и показателями общей и безрецидивной выживаемости только при агрессивных подтипах РМЖ: трижды негативном, люминальном В (HER2-негативном III степени злокачественности) и HER2-позитивном подтипе, особенно при добавлении анти-HER2 препарата - трастузумаба.

При этом в рамках презентации и тезисов исследования LORELEI [1,7] на ESMO не представлены сведения о динамике маркера пролиферации Ki 67 – важнейшего прогностического и предиктивного фактора на фоне проводимой неоадъювантной гормонотерапии.

Наиболее распространёнными нежелательными явлениями 3 или 4 степени в группе таселисиба были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (7,8%), инфекции (4,8%), а также кожная токсичность (4,8%). У 1,2% пациенток имелась гипергликемия 3 или 4 степени.

В группе таселисиба произошёл один случай внезапной смерти, однако он был расценен как несвязанный с исследуемой терапией. Отмена таселисиба (10,8%) и снижение его доз (11,4%) встречались редко.

LORELEI – первое рандомизированное исследование, продемонстрировавшее значимое увеличение ЧОО, измеряемого на основании МРТ, у пациенток с ER+/HER2- РМЖ на ранних стадиях на фонетерапии PI3K-селективным ингибитором в комбинации с эндокринной терапией, токсичность которой носила контролируемый характер [1,7].

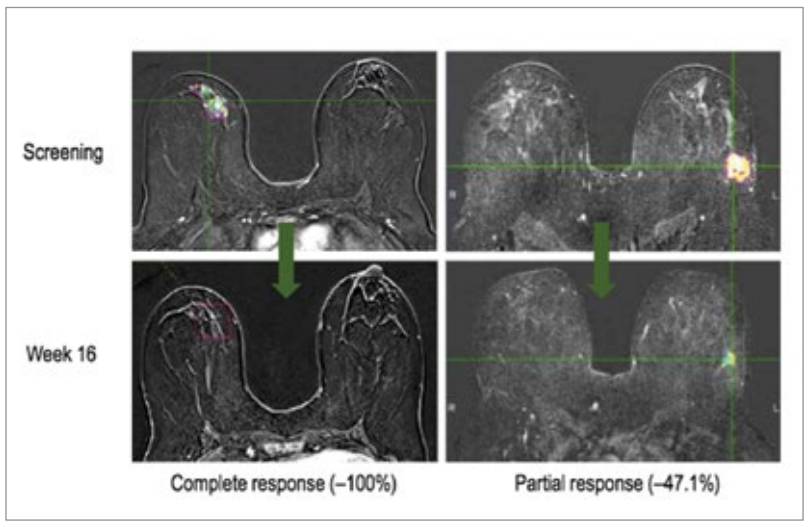


Рисунок 4 – Объективный ответ (полный и частичный ответ) на фоне терапии Летрозол + Таселисиб в исследовании LORELEI [1,7]

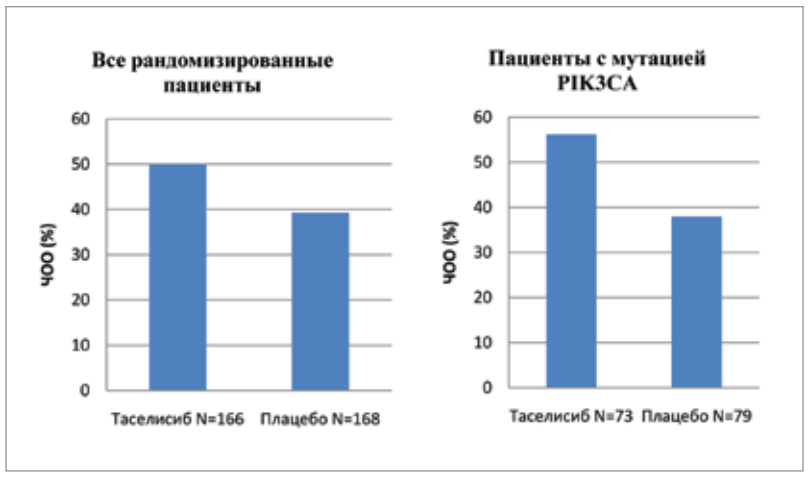


Рисунок 5 - Добавление Таселисиба к Летрозолу увеличивает частоту объективных ответов в общей популяции и у пациенток с мутацией PIK3CA [1,7]

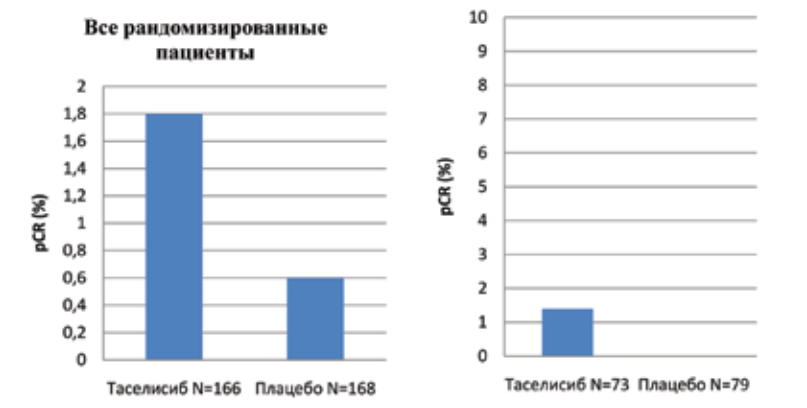


Рисунок 6 - Нет статистически значимой разницы по частоте полных патоморфологических ответов в общей популяции или при наличии мутации PIK3CA [1,7]

Таблица 2 - Побочные эффекты>5% [1,7]

	Таселисиб + Летрозол (N=167)	Плацебо + Летрозол (N=167)
Число пациентов с хотя бы одним побочным эффектом (любой степени)	152 (91,0%)	139 (83,2%)
Желудочно-кишечные расстройства	92 (55,1%)	55 (32,9%)
Диарея	52 (31,1%)	20 (12,0%)
Тошнота	35 (21,0%)	19 (11,4%)
Стоматит	23 (13,8%)	5 (3,0%)
Сухость во рту	6 (3,6%)	14 (8,4%)
Запоры	10 (6,0%)	7 (4,2%)
Слабость	33 (19,8%)	40 (20,4%)
Астения	17 (10,2%)	16 (9,6%)
Нарушение скелетно-мышечной или соединительной ткани	38 (22,8%)	53 (31,7%)
Артралгия	19 (11,4%)	36 (21,6%)
Расстройства кожи и подкожно-жировой клетчатки	56 (33,5%)	33 (19,8%)
Алопеция	14 (8,4%)	8 (4,8%)
Сыпь	16 (9,6%)	5 (3,0%)
Инфекции	38 (22,8%)	40 (20,4%)
Расстройства метаболизма и питания	43 (25,7%)	25 (15,0%)
Гипергликемия	26 (15,6%)	12 (7,2%)
Снижение аппетита	11 (6,6%)	6 (3,6%)

Источники:

1. Saura C., de Azambuja E., Hlauschek D. et al. Primary results of LORELEI: a phase II randomized, double-blind study of neoadjuvant letrozole (LET) plus taselisib versus LET plus placebo (PLA) in postmenopausal patients (pts) with ER+/HER2-negative early breast cancer (EBC).// AbstractofBookofthe 42ndESMOCongress (ESMO 2017) Madrid, Spain 8–12 September 2017. –Abstract LBA10_PR.https://clinicaltrials.gov/show/NCT02273973

2. Kandoth C. et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. Nature 502, 333–339 (17 October 2013) doi:10.1038/nature12634

3. Cancer Genome Atlas Network, Nature 2012.

4. Schematic drawing of the PI3K/Akt signaling pathway.https://www.researchgate.net/figure/259386620_fig1_Figure-1-Schematic-drawing-of-the-PI3KAkt-signaling-pathway-The-phosphatidylinositol

5. Ndubaku CO. et al. Discovery of 2-{3-[2-(1-isopropyl-3-methyl-1H-1,2-4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl]-1H-pyrazol-1-yl}-2-methylpropanamide (GDC-0032): a β-sparing phosphoinositide 3-kinase inhibitor with high unbound exposure and robust in vivo antitumor activity. J Med Chem 2013. PMID: 23662903 DOI: 10.1021/jm4003632

6. Olivero AG. et al. Targeting the PI3K pathway in the brain--efficacy of a PI3K inhibitor optimized to cross the blood-brain barrier. Cancer Res 2013. PMID: 22992516 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0720

7. C. Saura et al. Primary results of LORELEI: A phase II randomized, double-blindstudy ofneoadjuvant letrozole (LET) plus taselisib versus LET plusplacebo (PLA) in postmenopausal patients (pts) with ER1/HER2-negative early breast cancer (EBC). Annals of Oncology 28 (Supplement 5): v605–v649, 2017 doi:10.1093/annonc/mdx440

8. Ellis MJ. et al. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. Breast Cancer Res Treat. 2007 Oct; 105(Suppl 1): 33–43. Published online 2007 Oct 3. doi: 10.1007/s10549-007-9701-x

9. Baselga J. et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. J ClinOncol 2009. PMID: 19380449 DOI: 10.1200/JCO.2008.18.8391

10. Ellis MJ. et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031. J ClinOncol 2011. PMID: 21555689 PMCID: PMC3107749 DOI: 10.1200/JCO.2010.31.6950

11. Smith IE. et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. J ClinOncol 2005. PMID: 15998903 DOI: 10.1200/JCO.2005.04.005

12. Croshaw R. et al. Avoiding mastectomy: accelerated partial breast irradiation for breast cancer patients with pacemakers or defibrillators. Ann SurgOncol 2011. PMID: 21607774 DOI: 10.1245/s10434-011-1784-2

13. Marinovitch ML. et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. J Natl Cancer Inst 2013. PMID: 23297042 DOI: 10.1093/jnci/djs528

14. Hylton N. et al. Locally advanced breast cancer: MR imaging for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy--results from ACRIN 6657/I-SPY TRIAL. Radiology 2012. PMID: 22623692 PMCID: PMC3359517 DOI: 10.1148/radiol.12110748

15. Loo CE. et al. Hypervascularity Predicts Complete Pathologic Response to Chemotherapy and Late Outcomes in Breast Cancer. Breast Cancer Res 2016. PMID 27431459

ESMO 2017: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 3 ФАЗЫ RANGE ЭФФЕКТИВНОСТИ ДОЦЕТАКСЕЛА С РАМУЦИРУМАБОМ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ УРОТЕЛИАЛЬНЫМ РАКОМ, РЕФРАКТЕРНЫМ К ПРЕПАРАТАМ ПЛАТИНЫ

В исследование 3 фазы RANGE были включены 530 пациентов с прогрессирующим распространенным или метастатическим уротелиальным раком после химиотерапии на основе препаратов платины. Предшествующая терапия одним ингибитором иммунных контрольных точек разрешалась протоколом исследования. 263 пациента были рандомизированы в группу доцетаксела в дозе 75 мг/м2 с рамуцирумабом в дозе 10 мг/кг и 267 пациентов были рандомизированы в группу доцетаксела в той же дозе в комбинации с плацебо. Терапия проводилась в первый день 21-дневных циклов до прогрессирования заболевания или развития токсичности. Радиологическая оценка происходила 1 раз в 6 недель.

Помимо первичной конечной точки, которой являлась выживаемость без прогрессирования (ВБП), использовались также вторичные конечные точки, включавшие общую выживаемость (ОВ), частоту объективных ответов (ЧОО), безопасность и качество жизни.

Увеличение ВБП, установленное по результатам оценок самих исследователей, было подтверждено и при заслепленном центральном анализе. У пациентов, получавших рамуцирумаб/доцетаксел, медиана ВБП была достоверно выше, составив 4,1 месяца по сравнению с 2,8 месяца на терапии плацебо + доцетаксел, с отношением рисков в 0,757; 95% ДИ 0,607-0,943 (p=0,0118). Эти результаты были подтверждены при оценке ВБП на основании заслепленного центрального анализа, с отношением рисков в 0,672; 95% ДИ 0,536-0,842 (p=0,0005).

Добавление рамуцирумаба привело к почти двукратному увеличению частоты ответов: ЧОО составила 24,5% (95% ДИ 18,8-30,3) в группе рамуцирумаба/доцетаксела, а в группе плацебо/доцетаксела – лишь 14,0% (95% ДИ 9,4-18,6).

Данные по ОВ на этот момент не являются полными.

Профиль безопасности в исследовании RANGE соответствовал предшествующим результатам. Частота нежелательных явлений (НЯ) 3 или выше степени в обеих группах была схожей, без неожиданных проявлений токсичности. Наиболее распространенным НЯ степени 3 или выше была нейтропения, встречавшаяся у 15% пациентов в группе рамуцирумаба и у 14% пациентов в группе плацебо.

По результатам анализа качества жизни установлено, что средние показатели общего качества жизни практически не менялись с течением времени, без различий между терапевтическими группами.

Авторы сделали вывод о том, что комбинация доцетаксела с рамуцирумабом – первый режим, для которого установлено превосходство ВБП над химиотерапией в исследовании 3 фазы у пациентов с распространенным уротелиальным раком, рефрактерным к препаратам платины.

Источник: *конгресс ESMO 2017.*

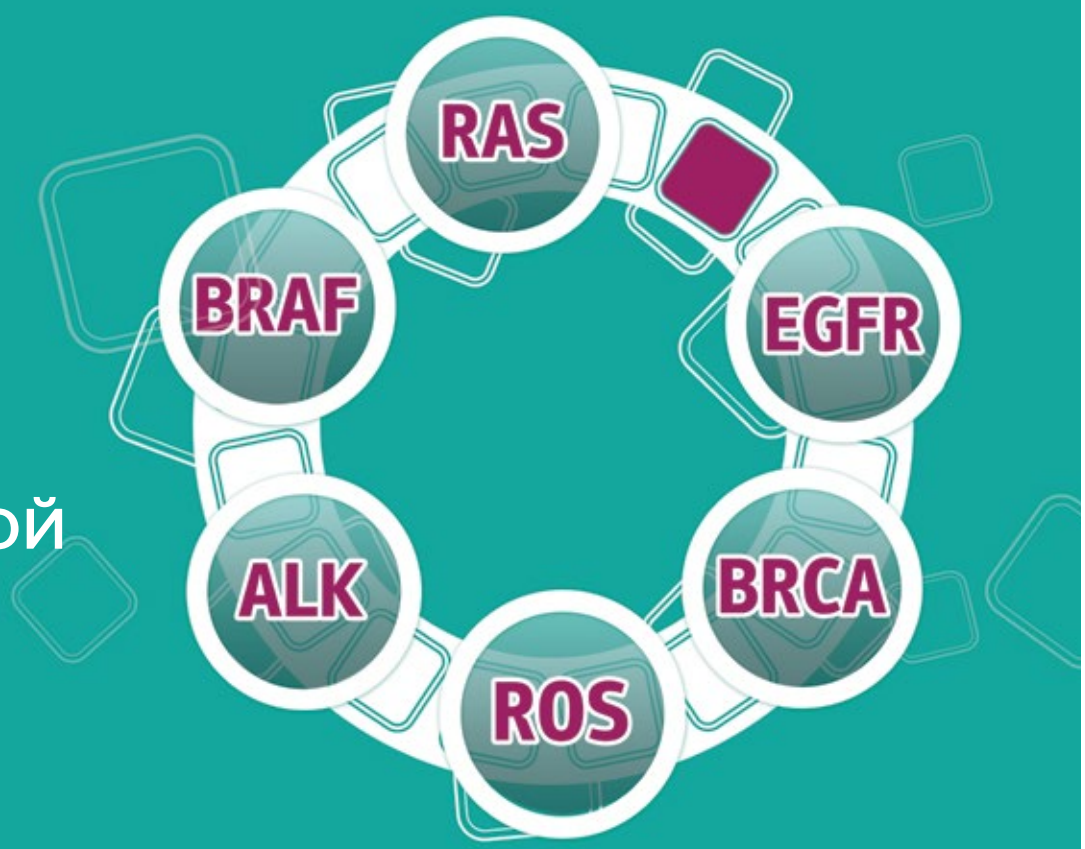
Гафанов Рустем Айратович
ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава РФ, Москва

За последний год несколько ингибиторов иммунных контрольных точек (ингибиторы PD-1 / PD-L1) были одобрены FDA и EMA для лечения рецидивирующего распространённого или метастатического уротелиального рака во второй линии после химиотерапии на основе препаратов платины. Появление первой эффективной комбинации рамуцирумаба с доцетакселом при таком показании может стать одной из опций против набирающей популярность иммунотерапии. Важно отметить, что добавление рамуцирумаба к доцетакселу не приводило к увеличению токсичности против монотерапии доцетакселом, но всё же этот режим имеет значительно менее благоприятный профиль безопасности, чем монотерапия анти PD-1 / PD-L1.

Использование пембролизумаба (исследование KEYNOTE-045) при непрямом сравнении показало превосходство по выживаемости без прогрессирования, качеству жизни и общей выживаемости (данные неполные) в сравнении с комбинацией рамуцирумаба с доцетакселом. Эти результаты поддерживают предпочтение иммунотерапии перед комбинацией. Тем не менее, не все пациенты после химиотерапии на основе препаратов платины смогут получать ингибиторы иммунных контрольных точек. Это касается больных с аутоиммунными заболеваниями или ранее получавших анти-PD-1 / PD-L1 терапию.

Примечательно, что в исследовании RANGE также включались пациенты, которым ранее проводилось лечение ингибиторами иммунных контрольных точек. Таким образом, комбинация рамуцирумаба с доцетакселом может быть одним из режимов лечения не только во второй линии, а также дополнительным вариантом третьей и последующей линий терапии при рецидивирующем распространённом или метастатическом уротелиальном раке после платиносодержащей химиотерапии.

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



Roche AstraZeneca AMGEN MERCK Pfizer Здоровое будущее некоммерческое партнерство NOVARTIS ONCOLOGY

ESMO 2017: ИССЛЕДОВАНИЕ CHECKMATE 214 - ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КОМБИНАЦИИ НИВОЛУМАБА С ИПИЛИМУМАБОМ ПО СРАВНЕНИЮ С СУНИТИНИБОМ У ПАЦИЕНТОВ, РАНЕЕ НЕ ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ, С РАСПРОСТРАНЁННЫМ ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

Комбинированная иммунотерапия ниволумабом с ипилимумабом позволила увеличить частоту объективных ответов (ЧОО) и добиться более длительной выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с терапией сунитинибом, у пациентов с местнораспространённым или метастатическим почечно-клеточным раком (ПКР), ранее не получавших лечение по поводу этого заболевания и относящихся к категории промежуточного или высокого риска.

Взрослые пациенты с измеримыми очагами метастатического ПКР светлоклеточного гистологического типа, с функциональным статусом ≥70 по Karnofsky и с наличием доступных образцов опухолевой ткани стратифицировались в зависимости от прогностического показателя по шкале IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium – Международного консорциума баз данных по метастатическому почечноклеточному раку) и по региону, с последующей рандомизацией для проведения терапии ниволумабом и ипилимумабом, либо сунитинибом. 550 пациентов в группе комбинированной терапии получали ниволумаб в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг раз в 3 недели в количестве 4 доз, а далее – ниволумаб в дозе 3 мг/кг раз в 2 недели, а 546 пациентов получали сунитиниб в дозе 50 мг раз в сутки 6-недельными циклами (4 недели терапии с 2 неделями без препарата).

Равноправными конечными точками в исследовании CheckMate-214 были ЧОО, ВБП согласно оценке независимым комитетом и общая выживаемость (ОВ) в субпопуляции пациентов с промежуточным или высоким риском. Кроме того, проводилась оценка эффективности в зависимости от группы риска по IMDC и в зависимости от исходной экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани.

После периода наблюдения продолжительностью примерно в 17,5 месяца в исследовании CheckMate-214 была достигнута одна из равноправных первичных конечных точек, которой являлась ЧОО у пациентов промежуточного / высокого риска: данный показатель составил 41,6% в группе комбинации ниволумаба / ипилимумаба и 26,5% в группе сунитиниба (p <0,0001), при этом у 9,4% пациентов, получавших комбинированную терапию, были достигнуты полные ответы (ПО), в то время как в группе сунитиниба этот показатель составил 1,2%.

Медиана длительности ответа в группе комбинированной терапии не была достигнута (95% доверительный интервал [ДИ]: от 21,82, верхняя граница не определена), в то время как в группе сунитиниба она составила 18,2 месяца (95% ДИ:от 14,82, верхняя граница не определена).

В группе комбинированной терапии медиана ВБП была выше: данный показатель составил 11,6 месяца в группе ниволумаба и ипилимумаба, по сравнению с 8,4 месяцами в группе сунитиниба, при отношении рисков в 0,82 (p = 0,03).

Как ЧОО, оцениваемая независимым комитетом, так и ВБП были достоверно в пользу комбинации ниволумаба и ипилимумаба, по сравнению с сунитинибом, в субпопуляции пациентов с промежуточным / высоким риском, у которых экспрессия PD-L1 была ≥1%: ЧОО составила 58% и 25%, соответственно, а медиана ВБП – 22,8 (95% ДИ:от 9,4, верхняя граница не определена) месяца, по сравнению с 5,9 (95% ДИ: 4,4 - 7,1) месяцами, соответственно, при отношении рисков в 0,48 (95% ДИ: 0,28 – 0,82; p = 0,0003).

Исследователями установлено, что исходная экспрессия PD-L1 в опухолевой ткани была ниже в субпопуляции пациентов, относившихся к категории низкого риска, где уровни PD-L1 ≥1% были у 11% в группе комбинированной терапии, по сравнению с 12% в группе сунитиниба; в субпопуляции с промежуточным или высоким риском доля таких пациентов составила в соответствующих терапевтических группах 26% и 29%.

У пациентов низкого риска ЧОО и ВБП были выше на терапии сунитинибом, чем на комбинированной терапии; в данной субпопуляции ЧОО составила 29% в группе ниволумаба / ипилимумаба, по сравнению с 52% в группе сунитиниба (p = 0,0002), а медиана ВБП составила 15,3 (95% ДИ: 9,7 – 20,3) месяца, по сравнению с 25,1 (95% ДИ:от 20,9, верхняя граница не определена) месяцами, соответственно, при отношении рисков в 2,17 (95% ДИ: 1,46 – 3,22; p <0,0001).

В неселективной популяции пациентов, объединяющей все группы риска, значимой разницы между видами терапии по ЧОО (p = 0,0191) или ВБП (p = 0,819) не установлено.

Нежелательные явления (НЯ), связанные с препаратом, любой степени тяжести, встречались у 509 (93%) пациентов в группе ниволумаба / ипилимумаба и у 521 (97%) пациента в группе сунитиниба. В группе комбинированной терапии у 54% пациентов были НЯ степени 3-4, а в группе сунитиниба у 63% были НЯ степени 3-5.

Отмена терапии в связи с НЯ имела место у 22% пациентов в группе комбинированной терапии и у 12% пациентов в группе сунитиниба. Среди 159 смертельных исходов, имевших место в группе комбинированной терапии, 7 (1%) были сочтены связанными с препаратом, в то время как в группе сунитиниба 4 (1%) из 202 смертельных исходов были сочтены связанными с препаратом.

Согласно выводу авторов, результаты данного исследования III фазы говорят о пользе применения комбинации ниволумаба с ипилимумабом в качестве потенциальной терапии первой линии у пациентов с метастатическим ПКР, относящихся к категориям промежуточного / высокого риска, в особенности при экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани ≥1%. Вместе с тем, результаты этого исследования не позволяют говорить о целесообразности подобной комбинированной терапии у пациентов низкого риска.

Источник: *конгресс ESMO 2017*

Тимофеев Илья Валерьевич
Бюро по изучению рака почки, Российское общество клинической онкологии, Москва

КОМБИНАЦИЯ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК В ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

Почечно-клеточный рак (ПКР) наравне с меланомой традиционно считается одной из самых иммуногенных опухолей и является моделью для изучения новых подходов иммунотерапии. Еще в 2000-х годах предполагалось, что комбинация двух иммунных препаратов – в то время цитокинов – позволит увеличить общую эффективность лечения. В исследованиях предпринимались неоднократные попытки сочетать интерферон и интерлейкин-2 в различных режимах, однако результаты зачастую оказывались настолько противоречивыми, что монотерапия цитокинами так и осталась стандартом того времени [1-3]. Вторым направлением было изучение комбинаций цитокинов, колониестимулирующих факторов с вакцинами, что тоже не привело к значимому результату [4].

Спустя десятилетие иммунотерапия сделала новый виток: появились ингибиторы контрольных точек, блокирующие рецепторы-супрессоры или их лиганды на лимфоцитах и опухолевых клетках. Вместе с тем появились надежды на комбинации ингибиторов контрольных точек с таргетными препаратами и между собой.

Тем не менее, первое одобрение получил препарат ниволумаб, использующийся в монотерапии у пациентов с метастатическим ПКР, которые ранее получали таргетную терапию. Одобрение ниволумаба было основано на результатах рандомизированного исследования 3 фазы CheckMate 025, в котором принял участие 821 пациент с метастатическим раком почки с прогрессированием заболевания после терапии 1-2 антиангиогенными препаратами [5].

Результаты этого и других исследований послужили основанием для разработки комбинаций. Новые моноклональные антитела (авелумаб, пембролизумаб и атезолизумаб) начали изучаться в комбинации с таргетными препаратами и бевацизумабом. В сравнительном исследовании атезолизумаб с бевацизумабом не оказались лучше сунитиниба в общей когорте пациентов, но была отмечена положительная тенденция у больных с экспрессией PD-L1 [6]. Комбинации авелумаб+акситиниб [7], пембролизумаб+пазопаниб [8] и ленватиниб+пембролизумаб [9] в исследованиях 1 и 1/2 фазы соответственно продемонстрировали как впечатляющую частоту ответов (более 55%), так и высокую токсичность, что даже ограничило дальнейшее изучение второй комбинации.

Логичной представляется оценка эффективности комбинаций ингибиторов контрольных точек, блокирующих различные рецепторы.

На конгрессе ESMO 2017 в Президентской сессии были представлены результаты клинического исследования 3 фазы CheckMate 214, в котором эффективность и безопасность ниволумаба, блокирующего рецептор PD-1, в комбинации с ипилимумабом, блокирующим другой супрессорный рецептор CTLA-4, сравнивались с сунитинибом [9]. В исследование включались пациенты с метастатическим ПКР, относящиеся к группам благоприятного, промежуточного и плохого прогноза и ранее не получавшие лечение по поводу распространенного процесса.

Прежде чем прокомментировать результаты, хочется отметить, что цитокины, ни в монорежиме, ни даже в комбинации с бевацизумабом, ни в одном исследовании не показали удовлетворительную эффективность в группе больных с неблагоприятным прогнозом [10,11]. Априори считалось, что назначать иммунотерапию при плохом прогнозе – бессмысленно. Даже в регистрационном исследовании CheckMate 025 только 16% больных с плохим прогнозом получили ниволумаб в монотерапии. Тем интереснее оказалось исследование CheckMate 214, в котором исследователи смело решили изучать комбинацию ниволумаба и ипилимумаба в группах промежуточного и неблагоприятного прогноза.

Основными критериями эффективности в исследовании CheckMate 214 были показатели выживаемости без прогрессиро-

Продолжение на стр. 17

Начало на стр. 17

вания, общей выживаемости и частоты объективных ответов.
Комбинация двух иммунных препаратов - ниволумаба и ипилимумаба - оказалась лучше по частоте объективных ответов (42% против 27%), выживаемости без прогрессирования (11,6 мес. против 8,4 мес.) и общей выживаемости (не достигнута против 26 мес.) по сравнению с сунитинибом у пациентов с метастатическим ПКР и промежуточным/неблагоприятным прогнозом, которые ранее не получали лекарственную терапию. В группе благоприятного прогноза сунитиниб был эффективнее: частота ответов составила 52% для сунитиниба и 29% для комбинации, выживаемость без прогрессирования - 25,1 мес. и 15,3 мес. У пациентов с экспрессией PD-L1 результаты были лучше для комбинации. У пациентов без экспрессии PD-L1 различий с сунитинибом по выживаемости без прогрессирования не было. Это второе исследование, в котором предполагается удовлетворительная эффективность комбинации двух ингибиторов контрольных точек у больных метастатическим ПКР. Ранее в исследовании 1 фазы также изучалась эффективность ниволумаба и ипилимумаба в нескольких когортах [12]. Частота объективных ответов составила 40,4%, 2-летняя общая выживаемость превысила 65%.
Изучение комбинаций новых иммунных препаратов у больных метастатическим ПКР представляется интересным и целесообразным. Возможно, совсем скоро новые комбинации появятся в ежедневной практике онколога. Комбинация ниволумаба и ипилимумаба может стать стандартом терапии больных метастатическим раком почки, не получавших ранее лекарственную терапию, находящихся в группе промежуточного/неблагоприятного прогноза и имеющих экспрессию PD-L1. Для остальных больных стандартом первой линии терапии по-прежнему, скорее всего, останется сунитиниб.
Сравнение комбинации ниволумаба и ипилимумаба с только ниволумабом доказало бы превосходство комбинированного подхода над монотерапией. Пока нет точного ответа на вопрос: почему комбинация иммунных препаратов оказалась наиболее эффективной у больных с промежуточным и плохим прогнозом? Можно лишь предположить, что в этой группе пациентов естественный противоопухолевый иммунный ответ наименее состоятелен и требуется активация иммунной системы извне.

Литература:

1. *Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю., Тимофеев И.В.. Успехи и неудачи применения цитокинов в лекарственной терапии некоторых солидных опухолей. Практическая онкология, 2003, Т.4, №3, с.140.*

2. *Tsimafeyeu I, Zolotareva T, Varlamov S, Zukov R, et al. Five-year survival in patients with metastatic renal cell carcinoma in the Russian Federation: results from the RENSUR5 registry. Clin Genitourin Cancer. In press: DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.clgc.2017.07.017.*

3. *Носов Д.А., Воробьев Н.А., Гладков О.А., Матвеев В.Б., с соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. Злокачественные опухоли, 2015, №4, спецвыпуск, С.281-285.*

4. *Amato RJ. Vaccine therapy for renal cell carcinoma. Rev Urol. 2003 Spring; 5(2): 65-71.*

5. *Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015 Nov 5; 373(19): 1803-13.*

6. *Atkins MB, et al. IMmotion150: A phase II trial in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts) of atezolizumab (atezo) and bevacizumab (bev) vs and following atezo or sunitinib (sun). J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4505).*

7. *Choueiri TK, et al. First-line avelumab + axitinib therapy in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC): Results from a phase Ib trial. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4504).*

8. *Chowdhury S, et al. A phase I/II study to assess the safety and efficacy of pazopanib (PAZ) and pembrolizumab (PEM) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4506).*

9. *Конгресс ESMO 2017*

10. *Motzer RJ, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2004 Feb 1; 22(3): 454-63.*

11. *Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet. 2007 Dec 22; 370(9605): 2103-11.*

12. *Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR, Rini BI, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: The CheckMate 016 Study. J Clin Oncol. 2017 Jul 5: JCO2016721985. doi: 10.1200/JCO.2016.72.1985.*

СРАВНЕНИЕ КАБАЗИТАКСЕЛА С ДОЦЕТАКСЕЛОМ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Согласно результатам клинического исследования III фазы FIRSTANA, не существует разницы в общей выживаемости (ОВ) среди больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРРПЖ), получающих в первой линии терапии кабазитаксел в двух разных дозовых режимах или доцетаксел. Результаты были представлены Oudard и соавторами в журнале the Journal of Clinical Oncology. В настоящее время кабазитаксел одобрен в комбинации с преднизолоном в лечении больных гормонорефрактерным метастатическим раком предстательной железы, ранее получавших химиотерапию с включением доцетаксела.
В общей сложности в исследовании FIRSTANA приняли участие 1168 больных, находившихся на лечении в 159 клиниках 25 стран мира. С мая 2011 г. по октябрь 2013 г. все участники были рандомизированы на 3 группы, одна из которых (n=389) получала кабазитаксел 20 мг/м2, вторая (n=388) – кабазитаксел 25 мг/м2 и третья (n=391) – доцетаксел 75 мг/м2. Лечение продолжалось каждые 3 недели в комбинации с таблетированным преднизолоном (10 мг), принимаемым ежедневно. Основным критерием эффективности был показатель ОВ.
В соответствии с полученными результатами медиана ОВ составила 24,5 мес. в группе кабазитаксела 20 мг/м2 (ОР vs доцетаксел = 1,01; p=0,997); 25,2 мес. в группе кабазитаксела 25 мг/м2 (ОР vs доцетаксел = 0,97; p=0,757) и 24,3 мес. в группе доцетаксела. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 4,4 мес. (ОР=1,06; p=0,422), 5,1 мес. (ОР=0,99; p=0,804) и 5,3 мес. соответственно. Частота объективного ответа была 32,4% в группе кабазитаксела 20 мг/м2, 41,6% в группе кабазитаксела 25 мг/м2 и 30,9% в группе доцетаксела (p=0,037). Значительной разницы в медиане ПСА-ВБП между сравниваемыми группами выявлено не было.
Нежелательные явления 3-4 степени были зарегистрированы у 41,2%, 60,1% и 46,0% больных соответственно. Среди них в группе кабазитаксела чаще встречались фебрильная нейтропения, диарея и гематурия, в то время как периферическая нейропатия, периферические отеки, алопеция, поражение ногтей чаще наблюдались в группе доцетаксела. В связи с развитием тех или иных нежелательных явлений терапия была прекращена у 25,2%, 31,7% и 33,9% больных соответственно.

Источник: *Oudard S, Fizazi K, Sengelov L, et al. Cabazitaxel versus docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized phase III trial – FIRSTANA. Journal of Clinical Oncology – published online before print July 28, 2017.*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ БОЛЕЕ НИЗКОЙ ДОЗЫ КАБАЗИТАКСЕЛА У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЛУЧИВШИХ ДОЦЕТАКСЕЛ

Терапия кабазитакселом (Джевтана) в дозе 20 мг/м2 является не менее эффективной, чем рекомендуемая в настоящее время доза 25 мг/м2, назначаемая после доцетаксела у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Такие результаты были получены в клиническом исследовании III фазы PROSELICA и представлены Eisenberger и соавторами в журнале the Journal of Clinical Oncology. Обе дозы были рекомендованы для изучения в исследованиях II и III фазы. Предварительные данные свидетельствовали о наименьшей токсичности дозы 20 мг/м2.
В открытом исследовании III фазы PROSELICA приняли участие 1200 больных, получавших лечение в 172 клиниках 22 стран мира. С апреля 2011 г. по декабрь 2013 г. все участники были рандомизированы на 2 группы, одна из которых (n=598) находилась на терапии кабазитакселом в дозе 20 мг/м2, а вторая (n=602) – кабазитакселом в дозе 25 мг/м2. Лечение проводилось в комбинации с преднизолоном, назначаемым в дозе 10 мг.
Медиана общей выживаемости составила 13,4 мес. в группе кабазитаксела в дозе 20 мг/м2 и 14,5 мес. в группе кабазитаксела в дозе 25 мг/м2 (ОР=1,024). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 2,9 мес. и 3,5 мес. соответственно (ОР=1,099; 95% ДИ 0,974-1,240). В группе более высокой дозы кабазитаксела был лучше ответ по уровню ПСА (29,5% и 42,9% соответственно; p<0,001), а также время до биохимического рецидива (медиана составила 5,7 и 6,8 месяцев соответственно; ОР=1,195; 95% ДИ 1,025-1,393).
Среди нежелательных явлений чаще всего встречались диарея (30,7% при дозе 20 мг/м2 и 39,8% при дозе 25 мг/м2), утомляемость (24,7% и 27,1% соответственно) и гематурия (14,1% и 20,8% соответственно). Нежелательные явления ≥3 степени были зарегистрированы у 39,7% и 54,5% больных соответственно. Среди них чаще всего встречались утомляемость (2,6%) и фебрильная нейтропения (2,1%) при меньшей дозе кабазитаксела, а также фебрильная нейтропения (9,2%) и гематурия (4,2%) – при большей дозе. Среди проявлений гематологической токсичности ≥3 степени чаще всего были зарегистрированы нейтропения (41,8% и 73,3% больных соответственно) и лейкопения (28,9% 59,5% больных соответственно). Серьезные нежелательные явления были выявлены у 30,5% и 43,2% участников соответственно. В связи с развитием тех или иных нежелательных явлений терапия была прекращена у 16,4% и 19,5% пациентов соответственно. Качество жизни не отличалось между сравниваемыми группами.
На основании полученных результатов исследователи сделали вывод об эффективности терапии кабазитакселом у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, получивших доцетаксел. Более низкая доза кабазитаксела оказалась не менее эффективной. Вторичные конечные точки исследования свидетельствовали об эффективности терапии кабазитакселом в более высокой дозе. Нежелательные явления реже встречались в группе кабазитаксела в дозе 20 мг/м2.

Источник: *веб-сайт ASCO.*

ESMO 2017: ИССЛЕДОВАНИЕ ARIEL3 – НОВАЯ ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ РУКАПАРИБОМ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ С МУТАЦИЕЙ BRCA

Хохлова Светлана Викторовна
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Большинство случаев рака яичников диагностируют на стадии распространенного заболевания, и у 80% пациенток происходит рецидив после терапии первой линии. Повторная химиотерапия, в особенности на основе препаратов платины, часто оказывается эффективной, однако практически неизбежно развиваются рецидивы, в конечном итоге приводящие к смертельному исходу заболевания. Требуется поддерживающая терапия, которая позволила бы снизить частоту рецидивирования у тех пациенток, у которых рецидивы уже происходили.

Фермент PARP способствует началу репарации повреждений ДНК, что позволяет клеткам продолжать деление. Процессы репарации ДНК изначально нарушены в опухолевых клетках с мутациями BRCA. Ингибиторы PARP, к которым относится рукапариб, блокируют репарацию ДНК, в связи с чем клетки с мутациями BRCA погибают.

Частота встречаемости мутаций BRCA при раке яичников, определяющих чувствительность к ингибиторам PARP, составляет немногим более 20%. Подобная терапия также эффективна и у некоторых других пациенток с данным заболеванием, в частности, при наличии ответов на химиотерапию, основанную на препаратах платины, и при высокой степени геномной утраты гетерозиготности, что означает дефицит опухолевой ДНК с нарушением механизмов репарации ДНК в опухоли.

В исследование ARIEL3 были включены 564 пациентки с раком яичников высокой степени злокачественности, у которых были достигнуты ответы на химиотерапию, основанную на препаратах платины, в качестве второй или третьей линии лечения. Пациентки рандомизировались в соотношении 2:1 для проведения поддерживающей терапии рукапарибом или плацебо. Первичной конечной точкой являлась выживаемость без прогрессирования, измеряемая последовательно в 3 группах лишь в том случае, если был установлен благоприятный эффект в предшествующей группе: 1) пациентки с мутациями BRCA; 2) пациентки с мутациями BRCA либо с немутантным («диким») типом BRCA при высокой степени утраты гетерозиготности (что в совокупности обозначается термином «дефицит гомологичной рекомбинации»); 3) популяция «согласно назначенному лечению» (общая исследуемая популяция).

Рукапариб позволил добиться статистически значимого увеличения выживаемости без прогрессирования во всех 3 группах. Выживаемость без прогрессирования увеличилась с 5,4 мес. до 16,6, 13,6 и 10,8 мес. в группах 1, 2 и 3 соответственно, при значениях отношения рисков в 0,23, 0,32 и 0,36.

В поисковых анализах пациентки без мутаций BRCA («дикого» типа) были разделены на пациенток с высокой и низкой степенью утраты гетерозиготности. Как и следовало ожидать, у пациенток с высокой степенью утраты гетерозиготности выживаемость без прогрессирования увеличивалась в большей степени, чем при низкой степени утраты гетерозиготности. В подгруппах с высокой и низкой степенью утраты гетерозиготности рукапариб статистически достоверно превосходил плацебо.

Отмечалась хорошая переносимость рукапариба, при этом всего лишь у 13% пациенток препарат потребовалось отменить в связи с побочными эффектами. Профиль безопасности рукапариба в исследовании ARIEL3 соответствовал таковому в ранее проведенных исследованиях II фазы.

Вывод доктора Ледерманна, озвученный на конгрессе ESMO, был таким: «Ингибиторы PARP – наиболее значимая разработка в терапии рака яичников с момента появления препаратов платины в конце 1970-х и в начале 1980-х годов. Рукапариб, безусловно, является эталонным представителем данного многообещающего класса препаратов и может быть использован для лечения женщин с рецидивирующим раком яичников в качестве поддерживающей терапии».

Источник: *конгресс ESMO 2017.*

Сегодня PARP ингибиторы являются самыми перспективными препаратами, и некоторые из них уже зарегистрированы для лечения рака яичников с наличием герминальной или соматической мутации в генах BRCA. Препараты из группы PARP ингибиторов (велипариб, олапариб, нирапариб, рукапариб, талазопариб) отличаются степенью их связывания с белком PARP, и пока неясно, повлияет ли это на эффективность лечения или на токсичность.

В 2016 году в США рукапариб был зарегистрирован в виде монотерапии у пациенток с соматической или герминальной мутацией BRCA во 2 и более линиях лечения рака яичников на основании исследования ARIEL2 (II фазы исследования). Еще в том исследовании была доказана эффективность препарата у пациенток без наличия мутаций BRCA, и при дальнейшем изучении был отмечено, что эти больные имели высокий уровень потери гетерозиготности - это комплекс нарушений в других чем BRCA генах, ответственных за гомологичную рекомбинацию.

Исследование ARIEL3 по своему дизайну было аналогичным исследованию ARIEL2, конечной целью которого было изучение выживаемости без прогрессирования во всей группы больных, больных с носительством мутаций BRCA и с высоким уровнем потери гетерозиготности, которые получили 2 и более линии платиносодержащей ХТ и у них был отмечен полный или частичный ответ на терапию. Результаты лечения продемонстрировали достоверное преимущество назначения рукапариба в качестве поддерживающего лечения какв группе с мутациями BRCA, так и в группах с высоким уровнем потери гетерозиготности и с низким уровнем потери гетерозиготности. Полученные данные, несомненно, очень значимые для лечении рака яичников, дают пищу для размышлений, что ингибиторы PARP, вероятно, хорошо работают не только при нарушениях гомологичной рекомбинации (мы видим, что препарат работает и при низком уровне потери гетерозиготности), но и при нарушениях в других репаративных системах ДНК, которые пока мало изучены. Так как чувствительность к платиновым производным связана с нарушениями в системе репарации ДНК, видимо, этот класс препаратов, что и доказано в исследовании ARIEL3 на примере рукапариба, в скором будущем будет применяться у всех больных при эффекте на платиновую терапию.

Учитывая удовлетворительный профиль токсичности (анемия 3-4 степени встречалась у 18,8% больных, повышение трансаминаз - у 10,5%, что потребовало прекращение лечения только у 13% пациенток), препарат, несомненно, займет свое место в лечении рецидивирующего рака яичников в поддерживающем режиме.

ДОЗОИНТЕНСИВНЫЕ РЕЖИМЫ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ РАКА ЯИЧНИКОВ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ICON8

Румянцев Алексей Александрович
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москв

В настоящее время стандартом первой линии терапии рака яичников (РЯ) является проведение 6-8 курсов химиотерапии с использованием таксанов и препаратов платины. «Классический» и наиболее часто применяемый режим дозирования этих препаратов подразумевает использование схемы паклитаксел 175 мг/м2 день 1 + карбоплатин AUC5/6 день 1, курсы терапии проводятся каждые 21 день. При этом существуют данные, указывающие на превосходящую эффективность так называемых «дозоинтенсивных» (dose-dense) режимов, которые предполагают сокращение интервалов времени между введениями препаратов и/или использование увеличенных доз цитостатических агентов.

Наиболее многообещающие результаты были получены в рандомизированном исследовании III фазы JGOG 3016 (n=631), проведенном в Японии. В этом исследовании было продемонстрировано выраженное улучшение результатов лечения при использовании режима терапии паклитаксел 80 мг/м2 день 1, 8, 15 + карбоплатин AUC6 (курсы каждые 21 день) по сравнению с «классическим» трехнедельным режимом. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 28,2 мес. и 17,5 мес. соответственно (отношение рисков [ОР] 0,76; p=0,0037), медиана продолжительности жизни (ПЖ) – 100,5 мес. и 62,2 мес. соответственно (ОР 0,79; p=0,039) [1].

В то же время европейское исследование III фазы GOG 262 (n=692), которое было посвящено «проверке» результатов JGOG 3016, не показало различий между группой дозоинтенсивной химиотерапии и стандартным режимом дозирования препаратов. Медиана ВБП составила 14,7 мес. в группе исследуемого режима по сравнению с 14,0 мес. в контрольной группе. При этом на результаты исследования мог оказать влияние тот факт, что 84% больных дополнительно получали терапию бевацизумабом. Среди пациенток, не получавших антиангиогенную терапию, было зарегистрировано значимое снижение риска прогрессирования заболевания на фоне использования дозоинтенсивного режима лечения. В данной категории пациенток медиана ВБП составила 14,2 мес. в группе исследуемого режима по сравнению с 10,3 мес. в группе стандартной терапии (ОР 0,62; p=0,03). В силу противоречивой доказательной базы роль дозоинтенсивных режимов терапии остается неизвестной.

На конференции Европейского общества медицинской онкологии (ESMO 2017) были представлены результаты рандомизированного исследования III фазы ICON8, посвященного изучению роли дозоинтенсивных режимов химиотерапии в первой линии лечения диссеминированного РЯ. В исследование включались пациентки со IIB-IV стадиями эпителиального РЯ вне зависимости от гистологического подтипа опухоли, участие пациенток с IC-IIA стадиями допускалось при высокой степени злокачественности опухолей. Включались как пациентки после первичной циторедукции, так и те, которым планировалась неоадъювантная химиотерапия. Авторы исследования выбрали для изучения три режима химиотерапии (таблица 1) [3].

Рандомизация осуществлялась в соотношении 1:1:1, стратификация – в соответствии со стадией заболевания, типом хирургического вмешательства (первичная vs интервальная циторедукция) и его результатами. Проводилось до 6 курсов химиотерапии, в случае назначения неоадъювантной химиотерапии хирургическое вмешательство настоятельно рекомендовалось выполнять после 3 курсов лечения. В качестве первичных конечных точек были выбраны ВБП и ПЖ пациенток.

Всего в исследовании приняли участие 1566 пациенток, 89% было включено на территории Великобритании. Сформированные группы были сбалансированы по основным демографическим характеристикам, показателям распространенности заболевания и типам хирургического вмешательства. Медиана возраста больных составила 61-63 года, у 70% пациенток были IIIC-IV стадии заболевания, неоадъювантная химиотерапия была назначена 52% пациенток.

По результатам исследования значимых различий между группами выявлено не было, результаты исследования ICON8 суммированы в таблице 2. Как видно из таблицы, несмотря на некоторое преимущество в числовом выражении ВБП в группах дозоинтенсивной терапии, различия не имели статистической значимости. Можно сделать вывод, что «классический» трехнедельный режим дозирования

Продолжение на стр. 20

Начало на стр. 19

паклитаксела и карбоплатина не уступает по эффективности дозоинтенсивным режимам лечения.

Рандомизация осуществлялась в соотношении 1:1:1, стратификация – в соответствии со стадией заболевания, типом хирургического вмешательства (первичная vs интервальная циторедукция) и его результатами. Проводилось до 6 курсов химиотерапии, в случае назначения неоадъювантной химиотерапии хирургическое вмешательство настоятельно рекомендовалось выполнять после 3 курсов лечения. В качестве первичных конечных точек были выбраны ВБП и ПЖ пациенток.

Всего в исследовании приняли участие 1566 пациенток, 89% было включено на территории Великобритании. Сформированные группы были сбалансированы по основным демографическим характеристикам, показателям распространенности заболевания и типам хирургического вмешательства. Медиана возраста больных составила 61-63 года, у 70% пациенток были IIIC-IV стадии заболевания, неоадъювантная химиотерапия была назначена 52% пациенток.

По результатам исследования значимых различий между группами выявлено не было, результаты исследования ICON8 суммированы в таблице 2. Как видно из таблицы, несмотря на некоторое преимущество в числовом выражении ВБП в группах дозоинтенсивной терапии, различия не имели статистической значимости. Можно сделать вывод, что «классический» трехнедельный режим дозирования паклитаксела и карбоплатина не уступает по эффективности дозоинтенсивным режимам лечения.

Некоторые аспекты этого исследования заслуживают отдельного обсуждения.

1. Высокое качество хирургического лечения у пациенток, прошедших циторедуктивное вмешательство на первом этапе.

К сожалению, авторы не представили точные данные о частоте достижения полной и оптимальной циторедукции в подгруппе пациенток, которым на первом этапе лечения было проведено хирургическое лечение. Тем не менее, высокие показатели медианы ВБП в данной подгруппе (43-49 мес.) свидетельствуют о хорошем качестве хирургического лечения. Для сравнения, в ранее опубликованном исследовании ICON7, которое провела та же кооперативная группа, медиана ВБП составила ≈18,0 мес. [4].

2. Около 50% пациенток получили неоадъювантную химиотерапию.

Одной из задач исследования ICON8 было уточнение целесообразности использования дозоинтенсивных режимов лечения в качестве неоадъювантной терапии при диссеминированном РЯ. С целью ответа на данный вопрос авторами исследования дополнительно были проанализированы исходы хирургических вмешательств в этой группе пациенток, результаты суммированы в таблице 3. Полученные данные убедительно доказывают, что интенсификация химиотерапии не позволяет увеличить ни количество операбельных пациенток, ни долю оптимальных и полных циторедукций.

3. Пациентки, получавшие неоадъювантную химиотерапию, характеризовались значительно менее благоприятным прогнозом, несмотря на высокое качество хирургического лечения.

У ≈80% пациенток после неоадъювантной химиотерапии была выполнена полная/оптимальная циторедукция (у ≥50% – полная циторедукция), однако медиана ВБП в данной категории пациенток была многократно ниже, чем у пациенток, прошедших хирургическое лечение на первом этапе. Эти результаты подчеркивают прогностическую неравноценность полной/оптимальной циторедукции после первичной и интервальной циторедукции и важность хирургического вмешательства на первом этапе лечения.

4. Различия в профиле безопасности терапии.

Тяжелые (степени ≥3 по CTCAE) нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 42% пациенток в группе стандартного режима лечения, 63% – в группе еженедельной терапии паклитакселом и 53% – в группе еженедельной терапии паклитакселом и карбоплатином. Увеличение частоты тяжелых НЯ в основном было обусловлено неосложненной нейтропенией. Данные по частоте развития отдельных нежелательных явлений представлены в таблице 4. Примечательно, что на фоне применения еженедельной терапии паклитакселом и карбоплатином развитие тяжелой анемии отмечалось реже, чем в группе еженедельной терапии только паклитакселом, несмотря на большую суммарную дозу платинового агента.

Результаты исследования ICON8 не подтвердили превосходящей эффективности дозоинтенсивных режимов лечения в первой линии терапии рака яичников при использовании в европейской популяции пациентов. Одним из наиболее важных факторов, определяющих прогноз течения болезни, по-прежнему остается качественное циторедуктивное вмешательство, выполненное на первом этапе лечения больных. Применение интенсифицированных режимов лечения в условиях отсутствия дополнительных критериев отбора пациенток представляется нецелесообразным.

Литература:

1. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. Lancet Oncol. 2013 Sep;14(10): 1020-6.

2. Chan JK, Brady MF, Penson RT, et al. Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer. N Engl J Med 2016; 374: 738-748.

3. Clamp A, McNeish I, Dean A, et al. ICON8: A GCIG Phase III Randomised Trial Evaluating Weekly Dose-Dense Chemotherapy Integration In First-line Epithelial Ovarian/Fallopian Tube/ Primary Peritoneal Carcinoma (Eoc) Treatment: Results Of Primary Progression Free Survival (Pfs) Analysis. Annals of Oncology (2017) 28 (suppl_5): v605-v649. 10.1093/annonc/mdx440 (ESMO 2017 Annual Meeting).

Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. 2015 Aug; 16(8): 928-36.

Таблица 1. Режимы лечения в исследовании ICON8.

	«Классический» режим	DD паклитаксел	DD паклитаксел/карбоплатин
Паклитаксел	175 мг/м2 1 раз в 3 нед.	80 мг/м2 еженедельно	80 мг/м2 еженедельно
Карбоплатин	AUC5 1 раз в 3 нед.	AUC5 1 раз в 3 нед.	AUC2 еженедельно
Длительность каждого курса терапии – 21 день; всего – до 6 курсов.			

DD – dose-dense.

Таблица 2. Результаты лечения пациенток.

	Ptx q1w + Cpt q3w	Ptx/Cpt q3w	Ptx/Cpt q1w
Медиана ВБП	20,6 мес.	17,9 мес.	21,1 мес.
	HR 0,92; p = 0,45		HR 0,94; p = 0,56
Медиана ВБП – перв. циторедукция	43,2 мес.	49,3 мес.	43,7 мес.
Медиана ВБП – неоадъювантная ХТ	14,6 мес.	13,8 мес.	15,4 мес.
Медиана ПЖ	48,1 мес.	46,5 мес.	54,0 мес.

Ptx – паклитаксел, Cpt – карбоплатин; q3w – каждые 3 недели, q1w – еженедельно; ВБП – выживаемость без прогрессирования, ПЖ – продолжительность жизни, * «незрелые» данные в связи с недостаточным количеством событий для анализа.

Таблица 3. Результаты хирургического лечения после неоадъювантной терапии

	Ptx q1w + Cpt q3w	Ptx q3w + Cpt q3w	Ptx q1w + Cpt q1w
Выполнена циторедукция	89%	86%	86%
Полная циторедукция	57%	60%	51%
Оптимальная циторедукция	14%	23%	15%

Ptx – паклитаксел, Cpt – карбоплатин; q3w – каждые 3 недели, q1w – еженедельно; ВБП – выживаемость без прогрессирования, ПЖ – продолжительность жизни, * «незрелые» данные в связи с недостаточным количеством событий для анализа.

Таблица 4. Профиль безопасности терапии.

	Ptx q1w + Cpt q3w	Ptx q3w + Cpt q3w	Ptx q1w + Cpt q1w
Всего	63%	42%	53%
Фебрильная нейтропения	6%	4%	3%
Анемия	13%	5%	5%
Нейропатия (grade ≥2)	25%	28%	23%

Ptx – паклитаксел, Cpt – карбоплатин; q3w – каждые 3 недели, q1w – еженедельно.

FDA ОДОБРИЛО ТАБЛЕТИРОВАННУЮ ФОРМУ ОЛАПАРИБА В КАЧЕСТВЕ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

17 августа 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в обычном порядке одобрило олапариб (Линпарза) в качестве поддерживающей терапии больных рецидивирующим эпителиальным раком яичников, фаллопиевых труб или первичным раком брюшины. Речь идет о пациентках, у которых при проведении химиотерапии с включением препаратов платины был достигнут полный или частичный ответ. Помимо одобрения настоящего показания была представлена таблетированная форма олапариба.

Ранее капсульная форма олапариба была одобрена в качестве поддерживающей терапии в лечении больных распространенным раком яичников, имеющих мутацию в структуре гена BRCA и получивших 3 и более линии предшествующей химиотерапии. Сегодня FDA также одобрило таблетированную форму олапариба по этому показанию.

Принятое FDA решение основано на результатах двух рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых многоцентровых клинических исследований (SOLO-2 и Study 19), в которых приняли участие больные рецидивирующим раком яичников, ответившие на химиотерапию с включением препаратов платины.

В исследование SOLO-2 было включено 295 больных рецидивирующим раком яичников, фаллопиевых труб или первичным раком брюшины, имевших мутацию в структуре гена BRCA. Все участницы были рандомизированы в соотношении 2:1 на 2 группы, одна из которых получала олапариб (таблетки 300), а вторая – плацебо. В исследовании было достигнуто статистически значимое преимущество в выживаемости без прогрессирования (ВБП) у больных, получавших олапариб (ОР=0,30; 95% ДИ 0,22-0,41; p<0,0001). Медиана ВБП составила 19,1 мес. в группе олапариба и 5,5 мес. в группе плацебо.

В клиническое исследование Study 19 было включено 265 больных раком яичников, независимо от статуса гена BRCA, которые были рандомизированы в соотношении 1:1 на группу олапариба (капсулы 400 мг) или плацебо. В исследовании было достигнуто статистически значимое преимущество в ВБП у больных, получавших олапариб (ОР=0,35; 95% ДИ 0,25-0,49; p<0,0001). Медиана ВБП составила 8,4 мес. в группе олапариба и 4,8 мес. в группе плацебо.

Среди нежелательных явлений, зарегистрированных у ≥20% пациенток, наблюдались анемия, тошнота, утомляемость (включая астению), рвота, назофарингит, диарея, артралгия/миалгия, нарушение вкуса, головная боль, диспепсия, снижение аппетита, запор и стоматит. Среди гематологических проявлений токсичности, выявленных у ≥25% участниц, были снижение уровня гемоглобина, лимфопения, лейкопения, нейтропения, а также повышение уровня креатинина в крови и тромбоцитопения.

Олапариб одобрен в таблетированной форме как в качестве поддерживающей, так и в последующих линиях терапии в дозе 300 мг (2 таблетки по 150 мг), принимаемой перорально 2 р/д, независимо от приема пищи.

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

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 9-10. 2017 – тираж 3000 экз. Заказ 500.

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов необходимо получить разрешение редакции.