

ESMO 2021:
РАК МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ

C.2

ESMO 2021:
САРКОМЫ

C.3

ESMO 2021:
ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

C.10

ESMO 2021:
МЕЛАНОМА

C.7-10

ESMO 2021:
ОПУХОЛИ ЖКТ

C.13-14



ОФИЦИАЛЬНАЯ ГАЗЕТА РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

R U S S C O

Выпуск №10 • 2021

**ОКТАБРЬ
2021**



Илья Галкин (Россия, 1860-1915), «За чтением», 1890. Холст, масло.
Омский областной музей изобразительных искусств имени М.А. Врубеля.



**Ирина Альбертовна Королева,
д.м.н, профессор кафедры
клинической медицины
последипломного
образования Медицинского
университета «Реавиз»,
г.Самара – участница всех 25
онкологических конгрессов.**

Первый Российский онкологический конгресс 1997 года носил более скромное название, но по сути уже был конгрессом. Все участники уместились в актовом зале Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина. Было очень радостно («Вот куда добрались!») и немного страшно («Столько всего нового!»). Для меня и многих моих коллег появление Российского конгресса стало знаком перемен в нашей специальности. До этого момента онкологи проходили усовершенствование один раз в 5 лет, и целых 5 лет можно было «подглядывать» в заветную тетрадку с лекциями Ирины Владимировны Поддубной, каждый раз находя там ответы на возникающие вопросы. Книг по химиотерапии было так мало, что синий Справочник по химиотерапии под редакцией Натальи Иннокентьевны Переводчиковой воспринимался как свод законов.

Именно на Первом конгрессе мы поняли, что онкология стала развиваться настолько динамично, что нам не хватает источников информации. Сергей Алексеевич Тюляндин со своими сотрудниками реально менял наше представление о химиотерапии от конгресса к конгрессу. Доклады о механизме действия новых противоопухолевых препаратов, вызвали желание немедленно начать лечить больных именно по новым схемам. С первых дней Российский онкологический конгресс отличался высокими требованиями к докладчикам и тщательно подготовленной программой. Число участников росло так быстро, что конгресс скоро стал одним из самых крупных и значимых онкологических мероприятий Российской Федерации. Российский онкологический конгресс стал первой регулярной образовательной и научной площадкой такого масштаба.

Именно на конгрессе Август Михайлович Гарин сказал: «За химиотерапией будущее. Хирурги без работы тоже не останутся, ведь должен кто-нибудь выполнить биопсию...» Мы тогда смеялись, но вот прошло 25 лет, и без определения драйверных мутаций, статуса рецепторов мы не назначаем противоопухолевую терапию. На III Конгрессе на вопрос «Кто проводит химиотерапию при немелкоклеточном раке легкого?» подняли руку только треть присутствующих, а сегодня все больные НМРЛ получают лекарственную терапию. На XIII Конгрессе доклад об антиэметической профилактике в разных диспансерах страны вызвал не только живую дискуссию, но и внедрение новых средств профилактики тошноты и рвоты в реальную клиническую практику.

Много лет подряд за месяц до открытия конгресса мои коллеги начинали решать, кто из отделения поедет, а кто останется, потому что ехать хотели все. Клинические ординаторы возвращались окрыленными, с огромным желанием учиться и работать. Именно на конгрессе было задумано создание Российского общества клинической онкологии, объединяющее нас.

Дорогие друзья и коллеги, соратники по борьбе с злокачественными опухолями, я буду рада приветствовать вас на юбилейном XXV Российском онкологическом конгрессе!

ESMO 2021: ИЗБРАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ЛЕЧЕНИЮ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



С.А.Тюляндин
Председатель Российского общества клинической онкологии

На прошедшем юбилейном конгрессе ESMO было представлено несколько интересных исследований по лечению рака молочной железы. Начну с наиболее интересного и даже сенсационного, озвученного на Президентском симпозиуме. Речь идет о предварительных результатах исследования Destiny-Breast03, целью которого было оценить эффективность и токсичность трастузумаба эмтанзина (T-DM1) и трастузумаба дерукстекана (T-DXd) в качестве второй линии системной терапии у больных HER2-позитивным метастатическим раком молочной железы [1]. Оба препарата относятся к новому классу противоопухолевых средств – иммуоноконъюгатам. В данном случае к моноклональному антителу, задача которого доставить цитостатик к опухолевой клетке с наличием HER2 рецептора, присоединяется антитрубочковый препарат эмтанзин или ингибитор топоизомеразы дерукстекана. T-DM1 является стандартной рекомендованной терапией для больных с прогрессирующим после трастузумаба и пертузумаба, продемонстрировав медиану времени до прогрессирования (PFS) 9,6 мес. в исследовании Emilia [2]. При использовании T-DXd в исследовании Destiny-Breast01 в качестве третьей линии на фоне резистентности к T-DM1 PFS составил беспрецедентные 19,4 мес. [3]. Кроме того, существуют фармакологические предпосылки для предположения, что T-DXd обладает большей противоопухолевой активностью по сравнению с T-DM1. Дерукстекана более сильный цитостатик по сравнению с эмтанзином. В T-DXd к молекуле трастузумаба удалось присоединить 8 молекул дерукстекана, в то время как в T-DM1 только 3-4. В T-DXd дерукстекана присоединен к трастузумабу с помощью пептидных мостиков, которые легко разрушаются пептидазами, высвобождая цитостатик для реализации противоопухолевого эффекта.

Все это послужило основанием для сравнения двух препаратов в качестве второй линии системной терапии у больных с прогрессирующим метастатическим процессом после ранее проведенной химиотерапии таксанами с добавлением трастузумаба и пертузумаба. Рандомизация с учетом стратификационных факторов проводилась в соотношении 1:1 в группу T-DXd в дозе 5,4 мг/кг в/в каждые 3

недели или в группу T-DM1 в дозе 3,6 мг/кг в/в каждые 3 недели; лечение продолжалось до признаков прогрессирования или непереносимой токсичности. Основным критерием эффективности была ВБП. В исследовании было включено 524 больных, 100% которых ранее получили трастузумаб, 60% – пертузумаб и 16% – тирозинкиназные ингибиторы. При медиане наблюдения 15 мес. медиана ВБП в группе T-DM1 составила 6,8 мес. и не была достигнута в группе T-DXd, что соответствует достоверному снижению относительного риска прогрессирования на 72% (HR=0,28; p<0,0001). Одногодичная выживаемость составила 34,1% и 75,8% соответственно. Выигрыш T-DXd отмечен во всех анализированных подгруппах, включая рецепторный статус, предшествующее лечение пертузумабом, наличие висцеральных метастазов (ВБП 5,7 и 22,4 мес.) и метастазов в ЦНС (5,7 и 15,0 мес.), число проведенных линий терапии. Первый промежуточный анализ общей выживаемости демонстрирует уверенный тренд к увеличению продолжительности жизни в группе T-DXd со снижением относительного риска смерти на 44% (HR=0,56) при одногодичной выживаемости 94,1% и 85,9% в группе T-DXd и T-DM1 соответственно. Частота объективного эффекта составила 79,7% и 34,2%, из них полных – 16,1% и 8,7% соответственно.

Частота серьезных побочных эффектов 3-4 степени составила 45,1% и 39,8% в группах T-DXd и T-DM1, лечение было прекращено по причине токсичности у 12,8% и 5,0% больных соответственно. Основным потенциально опасным осложнением T-DXd является развитие интерстициальной болезни легких, которое наблюдалось у 13,6% больных в исследовании Destiny-Breast01. В данном исследовании частота пневмонитов составила 10,5%, в основном 1-2 степени, что свидетельствует об эффективности рекомендаций по ранней диагностике и лечению осложнения, своевременной редукции дозы T-DXd. Ни один пациент, включенный в исследование, не умер от побочных эффектов лечения.

Предварительные данные оставляют открытыми ряд вопросов: в какой степени достигнутый существенный выигрыш в ВБП сможет транслироваться в увеличение общей выживаемости, какое лечение получали больные с прогрессией в группе T-DXd и что работает в этом случае, сколько больных в группе T-DM1 при прогрессии получали T-DXd и какова их продолжительность жизни? Если T-DM1 уходит из второй линии, то будет ли он эффективен у больных с прогрессирующим на T-DXd? Возможно, на часть из этих вопросов мы получим ответ при дальнейшем анализе исследования, для оставшихся потребуется проведение дополнительных исследований.

На основании уже предварительных данных получены убедительные свидетельства о преимуществе назначения T-DXd перед T-DM1 в качестве системной терапии второй линии у больных HER2-позитивным метастатическим раком молочной

железы с резистентностью к трастузумабу. Этот вывод базируется на достоверном снижении относительного риска прогрессирования, высокой частоте объективных эффектов, включая полные, выигрыш во всех анализируемых подгруппах пациентов, в том числе и с наличием метастатического поражения ЦНС, приемлемой общей токсичности и снижении частоты пневмонитов. Исходя из представления о предпочтительности использования более эффективной терапии на более ранних этапах лечения, T-DXd следует считать новым стандартом проведения второй линии терапии в случае резистентности к трастузумабу, независимо от предшествующего назначения пертузумаба.

Были подведены итоги важного исследования KEYNOTE-355, изучавшего возможность совместного использования пембролизумаба с химиотерапией в сравнении с химиотерапией только у больных метастатическим тройным негативным раком молочной железы (ТН-РМЖ) с экспрессией PD-L1 (CPS ≥1) в качестве первой линии системной терапии [4]. Ранее было сообщено, что комбинация в сравнении с химиотерапией только достоверно увеличивала ВБП с 6,7 до 8,8 мес., снизив относительный риск прогрессирования на 39% [5]. Наибольший выигрыш в увеличении PFS отмечен в группе больных с высокой экспрессией PD-L1 (CPS ≥10): с 5,6 до 17,3 мес. [5]. На данном конгрессе были представлены показатели общей выживаемости. Комбинация достоверно увеличила продолжительность жизни с 16,1 до 23,0 мес. в группе с высокой экспрессией, уменьшив относительный риск смерти на 27% (HR=0,73; p=0,093). При этом в общей группе больных (CPS ≥1) не было отмечено достоверного выигрыша от добавления пембролизумаба. Это важная информация для одной трети больных с впервые выявленным метастатическим ТН-РМЖ и высокой экспрессией PD-L1, результаты лечения которого остаются неудовлетворительными. Добавление пембролизумаба позволяет увеличить медиану продолжительности жизни почти до 2 лет. Для больных с развитием прогрессирования после ранее проведенного лечения операбельного ТН-РМЖ использование пембролизумаба на этапе метастатической болезни будет лимитировано характером ранее проведенной системной терапии. Сегодня у таких больных все чаще проводится предоперационная химиотерапия, которая предполагает добавление пембролизумаба независимо от экспрессии PD-L1. Это, по данным исследования KEYNOTE-522, приводит к увеличению частоты полных морфологических ответов и снижает относительный риск прогрессирования на 37% [6]. Неизвестно, какой эффективностью будет обладать пембролизумаб в случае, если больная получала его ранее на этапе лечения операбельного ТН-РМЖ. Возможно, мы увидим зависимость от продолжительности безрецидивного периода или величины экспрессии PD-L1 на этапе метастазирования. Но в любом случае, потребуется проведение до-

полнительных исследований, чтобы ответить на этот вопрос.

Были доложены результаты общей выживаемости больных в исследовании MONALEESA-7, которое оценивало целесообразность назначения комбинации CDK 4/6 ингибитора рибоциклиба и летрозолола в сравнении с летрозолом только в качестве первой линии гормонотерапии у постменопаузальных больных метастатическим раком молочной железы с наличием рецепторов стероидных гормонов [7]. Ранее было показано, что медиана времени до прогрессирования составила 25,3 и 16,0 мес. соответственно, достоверно уменьшив развития рецидива заболевания на 44% при использовании комбинации. Подобные результаты увеличения продолжительности безрецидивного периода были получены и при использовании других ингибиторов CDK 4/6 – палбоциклиба и абемациклиба, но MONALEESA-7 впервые представляет результаты общей выживаемости. Медиана общей выживаемости в группе летрозолола и рибоциклиба составила 63,9 мес. в сравнении с 51,4 мес. в группе летрозолола, что соответствует снижению относительного риска смерти на 24% (HR=0,76; p=0,004). Увеличение более чем на год медианы общей выживаемости является солидным основанием для использования этой комбинации в рутинной практике.

Для больных операбельным раком молочной железы стоит упомянуть метаанализ результатов стандартной годичной адъювантной терапии трастузумабом в сравнении с более коротким (6 месяцев и 9 недель) назначением [8]. Особенностью этого метаанализа, в отличие от многочисленных ранее опубликованных, является использование индивидуальных данных пациентов и статистический дизайн non-inferiority (не хуже). За основной критерий была выбрана 5-летняя инвазивная безрецидивная выживаемость (IDFS), результат считался не хуже, если абсолютная разница этого показателя при годичном и 6-месячном курсе не превышала 2%. При оценке 12 и 6 мес. назначения трастузумаба у 7961 пациентки 5-летняя IDFS составила 89,3% и 88,6% при годичном и 6-месячном курсах. Абсолютная разница составила 0,7%, что достоверно подтверждает вывод «не хуже» (HR=1,07; p=0,02). В случае сравнения годичного и 9 недельного назначения трастузумаба абсолютная разница 5-летней IDFS составила 2,2%, что не позволяет сделать вывод, что короткий курс не хуже годичного.

Таким образом, после 15 лет использования годичного адъювантного курса трастузумаба было доказано возможность использования короткого 6-месячного курса. С экономической точки зрения сокращение продолжительности дорогостоящего лечения в 2 раза выглядит заманчиво. Но с клинической точки зрения возникает вопрос, как сегодня мы можем интегрировать 6-месячный курс в нашу клиническую практику, кто может быть кандидатом для его назначения. В исследовании PHARE, включенном в данный метаанализ, ранее была проанализирована 3-лет-

няя безрецидивная выживаемость больных, получавших годичный и 6-месячный курс адъювантного трастузумаба в зависимости от распространенности процесса. Только в группе больных T1N0 отмечена равная эффективность, с увеличением стадии отмечается проигрыш короткого курса в отдаленных результатах, который достиг 4,6% в группе T2-3N2. Т.е. теоретически мы можем деэскалировать еще в большей степени комбинацию 12-недельного введения паклитаксела и трастузумаба, сократив введение последнего до 6 мес. У больных с большим распространением мы наоборот эскалируем HER-2 терапию, назначая ее предоперационно и используя двойную блокаду. Это позволяет нам, оценив морфологический эффект проведенной терапии, разделить больных на группу хорошего прогноза (т.е. тех, кто достиг полной морфологической регрессии) и группу плохого прогноза (наличие резидуальной опухоли). Возможно, у больных с полным морфологическим эффектом, получивших на предоперационном этапе 6-месячный курс химиотерапии с трастузумабом или его комбинации с пертузумабом, мы можем отказаться от дальнейшего продолжения трастузумаба до одного года. Предвижу, что без проведения соответствующих исследований найдется немного желающих действовать таким образом. И следует выразить сожаление, что результаты подобного метаанализа не появились хотя бы на 5 лет раньше.

Литература:

1. Cortés J, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (Pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): Results of the randomized phase III DESTINY-Breast03 study. ESMO 2021, Abstract LBA1.
2. Dieras V, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 732-742.
3. Modi S, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382: 610-621.
4. Rugo HS, et al. KEYNOTE-355: Final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for metastatic TNBC. ESMO 2021, LBA16.
5. Cortes J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet.* 2020; 396: 1817-28.
6. Schmid P, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer *N Engl J Med.* 2020; 382: 810-821.
7. Hortobagyi GN, et al. Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib (RIB). ESMO 2021, LBA17.
8. Earl H, et al. Individual patient data meta-analysis of 5 non-inferiority RCTs of reduced duration single agent adjuvant trastuzumab in the treatment of HER2 positive early breast cancer ESMO 2021, LBA11.

ESMO 2021: САРКОМЫ. НОВЫЙ СТАНДАРТ ПЕРВОЙ ЛИНИИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТАКТИКИ STAY-AND-LOOK



Тарарукова Анастасия Алексеевна
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России,
Москва

В сентябре прошел ежегодный конгресс ESMO, который в этом году, как и в прошлом, ввиду эпидемиологической ситуации в мире проходит в формате онлайн. Несмотря на то, что живое общение, знакомства, обсуждение и дискуссии невозможно заменить цифровыми платформами, подобный формат конференций становится очень популярным. Тема сарком на ESMO 2021 обсуждалась в виде коротких устных докладов и отдельной сессии, посвященной исследованиям II и III фазы. Остановимся на самых значимых.

Представлены данные крупного исследования об отсутствии влияния гормональной контрацепции и беременности на риск прогрессирования или развития рецидива десмоидного фиброматоза [1]. В исследование были набраны 242 пациентки, которым было выполнено хирургическое лечение (48/242) или выбрана тактика активного наблюдения (194/242). В 36% случаях беременность наступила в течение 2 лет до постановки диагноза, в 5% – на момент постановки и в 9,9% – после постановки диагноза. В 44,2% случаях применялись гормональные контрацептивы в течение 2 лет до постановки диагноза, в 33,9% – на момент постановки и в 38,8% – после постановки диагноза. Среднее время наблюдения составило 23,9 месяца (от 0,4 до 59,7). Двухлетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 74,5% (95% ДИ 67,5-80,3%). Связи между беременностью, наступившей в течение 2 лет, и ВБП не выявлено (HR 1,32; 0,77-2,28; $p=0,31$), так же как и связи между применением гормональной контрацепции в течение 2 лет и ВБП (HR 0,84; 0,48-1,46; $p=0,53$). При анализе подгрупп не выявлено зависимости от таких факторов, как локализация первичного очага, возраст пациентки, размер опухоли или выбор тактики активного наблюдения ($p>0,15$). Полученные результаты действительно важны для женщин детородного возраста, поскольку тактика активного наблюдения для пациентов с десмоидным фиброматозом находит все больше подтверждений.

Ранее на ASCO 2018 были опубликованы данные плацебо-контролируемого исследования III фазы по оценке эффективности сорафениба

при десмоидном фиброматозе, где 2-летняя ВБП в группе плацебо составила 36% [2]. Это первое масштабное исследование, предполагающее возможный выбор активного наблюдения (тактика stay-and-look). Однако критерием включения в исследование были рецидив или прогрессирование заболевания. Целью проспективного наблюдательного исследования французской саркомной группы (French Sarcoma Group, FSG) была оценка эффективности активного наблюдения среди пациентов с впервые диагностированным десмоидным фиброматозом [3]. Оценка по MPT проводилась через 1, 3 и далее каждые 6 месяцев согласно критериям RECIST. Оценка боли проводилась по шкале CTAV4. В период с 2012 г. по 2015 г. в исследование было набрано 100 пациентов, которые подписали информированное согласие о тактике наблюдения. Медиана наблюдения составила 46,6 месяца (IQR 36,8-61,1). Двухлетняя и трехлетняя ВБП составили 59,1% (49,2-68,4) и 53,4% (43,5-63,1) соответственно. Полный ответ (ПО) зафиксирован у 8,9%, частичный ответ (ЧО) – у 22,2%, стабилизация заболевания (СЗ) – у 66,7% и прогрессирование заболевания (ПЗ) – у 2,2% больных. Среднее время до спонтанного ответа составило 38,6 месяца (29,8-NA). Медиана ВДП составила 6,74 месяца (5,65-10,65). В среднем через 9 месяцев отмечалось уменьшение размера опухоли по отношению к исходному. Средний балл по шкале оценки боли через 3 месяца составил 0 баллов (0-0,75). Как и в предыдущем исследовании, такие факторы, как возраст, локализация и размер опухоли, не влияли на ВБП. При прогрессировании заболевания из 48 случаев 25 продолжили активное наблюдение. В данном исследовании активное наблюдение первично диагностированных пациентов с десмоидным фиброматозом послужило эффективным методом для более точного выбора показаний к лечению и, самое главное, избавило от лечения, когда в нем нет необходимости.

В другом исследовании FSG были представлены очень интересные результаты ретроспективного анализа лечения CIC-DUX4 – второй по распространенности подгруппы круглоклеточных сарком высокой степени злокачественности после сарком Юинга [4]. В исследовании были проанализированы результаты лечения данного заболевания в двух группах: первая группа получала лечение согласно рекомендациям для саркомы Юинга (38/64), вторая – для сарком мягких тканей высокой степени злокачественности (26/64). Это исследование интересно тем, что является одним из самых крупных для такого орфанного заболевания и демонстрирует важность объединения клиник для создания единой базы. В исследовании представлены данные французской базы NETSARC+. Среди 64 пациентов с подтвержденным диагнозом CIC-DUX4 средний возраст на момент постановки диагноза составлял 25 лет (от 11 до 87). При

среднем сроке наблюдения 37 месяцев (от 3 до 252) 32 пациента (50%) умерли от заболевания. Медиана общей выживаемости с момента постановки диагноза составила 4 года без существенной разницы между двумя группами. Тем не менее, если сосредоточить внимание на пациентах с метастатическим заболеванием на момент постановки диагноза (18/64), то все шесть пациентов из второй группы умерли из-за прогрессирующего заболевания, тогда как 7 пациентов из первой группы живы и находятся в полной ремиссии, что привело к значительно лучшей общей выживаемости ($p<0,05$). После внесения изменений в классификацию сарком Всемирной организацией здравоохранения в 2020 году, в том числе на основе молекулярно-генетических характеристик опухолей, часть исследований в настоящее время сконцентрировалась на анализе тех результатов, где ранее заметно выделялась часть пациентов, отличающихся от классического течения заболевания. Например, у CIC-DUX4 саркомы прогноз предположительно хуже, чем при саркоме Юинга. Упомянутое исследование подтверждает агрессивность заболевания, а с учетом полученных результатов авторы делают вывод, что в настоящее время при выборе тактики лечения CIC-DUX4 сарком предпочтение следует отдавать рекомендациям по лечению саркомы Юинга.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании II фазы проведен анализ эффективности и безопасности регорафениба у пациентов с рецидивом распространенной или метастатической хордомы (FSG и Unicancer) [5]. Ранее были опубликованы результаты эффективности регорафениба при остеосаркоме (медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) 16,4 и 4,1 недель в пользу регорафениба), хондросаркоме (медиана ВБП 19,4 и 8 недель в пользу регорафениба) и саркоме Юинга (медиана ВБП 11,4 и 3,9 недель в пользу регорафениба) [6-8]. К сожалению, результаты нового исследования отрицательные. С 2016 г. по 2020 г. было набрано 27 пациентов с рецидивом распространенной или метастатической хордомы. Из них оценке подлежало 23 случая. В группу плацебо было рандомизировано 7 случаев, из них 1 – с метастазами заболевания. В группу регорафениба рандомизировано 16 случаев, из них 6 – с метастазами заболевания. Согласно дизайну исследования, пациенты из группы плацебо могли перейти в группу с регорафенибом при прогрессировании заболевания. Стабилизация заболевания (СЗ) в 6 месяцев составила 37,5% и 33,3% для группы регорафениба и плацебо соответственно. Медиана ВБП составила 8,2 (95% ДИ 4,5-12,9) и 10,1 (95% ДИ 0,8-NE) месяца для группы регорафениба и плацебо соответственно. Медиана ОВ составила 28,3 месяца в группе регорафениба, но не достигнута в группе плацебо. Четыре из 7 пациентов перешли в группу регорафениба после подтверждения прогрес-

сирования заболевания в группе плацебо. Несмотря на то, что исследование показало отрицательные результаты, оно, несомненно, представляет собой большую ценность. Исходя из полученных результатов, можем ли мы выбирать тактику активного наблюдения при хордомих, как, например, при десмоидном фиброматозе? В группе регорафениба было большее соотношение пациентов с метастазами хордомы, что потенциально говорило о более агрессивном течении заболевания, что, однако, по данным настоящего исследования не подтвердилось. Повлияла ли предшествующая терапия иматинибом на результаты исследования? Соотношение пациентов с предшествующей терапией иматинибом было примерно одинаковым в двух группах и составило примерно одну треть.

На ESMO 2021 также были представлены результаты рандомизированного исследования III фазы (LMS-04), которые, возможно, изменят стандарт лечения первой линии терапии диссеминированных лейомиосарком (ЛМС) [9]. Ранее авторами (FSG) были опубликованы данные II фазы исследования (LMS-02) об эффективности доксорубицина в сочетании с трабектедином в качестве лечения первой линии при метастатической или местнораспространенной ЛМС матки или ЛМС мягких тканей [10]. При среднем периоде наблюдения 7,2 года медиана ВБП в общей группе составила 10,1 месяца, а медиана ОВ – 34,4 месяца. В рандомизированное исследование LMS-04 с 2017 г. по 2019 г. было набрано 150 пациентов с ЛМС (ЛМС матки – 67/150, ЛМС мягких тканей – 83/150). Большинство (90%) пациентов имели метастазы опухоли. Среднее время наблюдения составило 37 месяцев. Все больные были рандомизированы на две группы: группа контроля – доксорубин 75 мг/м² каждые 3 недели до 6 циклов суммарно, вторая группа – доксорубин 60 мг/м² + трабектедин 1,1 мг/м² каждые 3 недели до 6 циклов, далее поддерживающая терапия трабектедином до 17 циклов. Согласно дизайну исследования, после 6 циклов для каждой группы возможно было хирургическое удаление резидуальной опухоли. Стратификация выполнялась на основе данных о локализации опухоли (ЛМС матки или мягких тканей). Из второй группы 74% пациентов получили по крайней мере 1 цикл трабектедина в качестве поддерживающей терапии. По результатам исследования отмечалось значительное улучшение медианы ВБП: 13,5 месяца во второй группе (95% ДИ 11,3-16,7) и 7,3 месяца в группе контроля (95% ДИ 6,2-8,3), скорректированный HR: 0,384 (0,27; 0,55) и $p<0,0001$. Общая частота ответов составила 13% в группе контроля и 38% во второй группе. Общий контроль над заболеванием (ПО + ЧО + СЗ) в группе контроля составил 79% и 92% во второй группе. После завершения 6 циклов лечения 8% из группы контроля и 19% из второй группы были выполнено хирургическое лечение. Медиана ОВ

составила 24,1 месяца для группы контроля и 30,5 месяца для второй группы (HR 0,74; 95% ДИ 0,49-1,12). Частота нежелательных явлений (НЯ) ≥ 3 степени была больше во второй группе (81%), чем в первой (46%). НЯ в основном представлены гематологической токсичностью и тошнотой/рвотой. Таким образом, результаты подтвердили значительную эффективность комбинации доксорубицина и трабектедина в терапии первой линии распространенной ЛМС по сравнению с монотерапией доксорубицином. Такие результаты несомненно отразятся в клинических рекомендациях. Однако стоит обратить внимание на то, что стандартом терапии первой линии распространенных сарком в принципе является проведение двухкомпонентного режима при отсутствии противопоказаний. Покажет ли комбинация доксорубицина и трабектедина свою эффективность по сравнению с другими двухкомпонентными режимами химиотерапии – пока это остается вопросом для будущих исследований. В настоящее время ожидается официальная публикация полных данных для оценки результатов в подгруппах по локализациям заболевания.

И в последнем, но не менее важном, исследовании японских авторов изучена эффективность миладеметана (ингибитора MDM2) при крайне редкой интимальной саркоме [11]. Амплификация MDM2 (murine double minute 2) обнаруживается более чем в 70% случаев интимальных сарком. Предположительно, ингибирование MDM2 может показать клиническую эффективность в этой популяции пациентов. Это исследование было проведено в рамках общенационального большого реестра редких видов рака в Японии (проект MASTERKEY). С 2018 г. по 2021 г. в исследование II фазы набрано 11 случаев интимальной саркомы с амплификацией MDM2 и диким типом TP53. Пациенты получали 260 мг миладеметана внутрь три раза в день каждые 14 дней дважды в течение 28-дневного цикла до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Медиана наблюдения составила 8,2 месяца (IQR 4,4-18,6). Частота объективного ответа и частота контроля над заболеванием составили 20% (95% ДИ 2,5-55,6) и 50% (95% ДИ 18,7-81,3) соответственно. Стоит отметить агрессивность заболевания: медиана ВБП для интимальной саркомы при неэффективности химиотерапии, включающей антрациклины, стремительно падает с 7,7 до 3,2 месяца, а частота объективных ответов – с 38% до 8% [12]. Представленное исследование показывает, что ингибитор MDM2 может стать потенциальным вариантом лекарственного лечения для пациентов с интимальной саркомой. Однако до получения окончательных результатов исследования говорить об этом еще рано.

Список источников указан на сайте <https://www.rosoncology.ru/news/oncology/2021/09/23/>



ОПДИВО® + **ЕРВОЙ®**
(ниволумаб) (ипилимумаб)

ЧТОБЫ ЖИТЬ ДОЛЬШЕ

Единственная двойная иммунотерапия
*ОПДИВО® + ЕРВОЙ® является единственной доступной комбинацией двух иммуно-онкологических препаратов



Возможность продлить жизнь и не пропустить важные моменты

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата ОПДИВО® 1

ОПДИВО® РЕГ. НОМЕР. ЛП-№(000287)-(PF-RU). **ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ.** ОПДИВО®, МНН. Ниволумаб (nivolumab). **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Концентрат для приготовления раствора для инфузий. **СОСТАВ.** 1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит активное вещество ниволумаб 47,0 мг или 107,0 мг. **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ.** Ниволумаб является человеческим моноклональным антителом, которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). **ПОКАЗАНИЯ:** в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов, независимо от мутации в гене BRAF; в качестве адъювантной терапии пациентов с меланомой с поражением лимфатических узлов или с метастазами после хирургического лечения, независимо от мутации в гене BRAF; в качестве монотерапии местнораспространённого или метастатического немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) у взрослых после платиносодержащей химиотерапии; в комбинации с ипилимумабом и двумя циклами платиносодержащей химиотерапии для метастатического или рецидивирующего немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) у взрослых при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK, ранее не получавших лечения; в качестве монотерапии распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых после предшествующей системной терапии; в комбинации с ипилимумабом для распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых с промежуточным или плохим прогнозом, ранее не получавших лечения; в качестве монотерапии метастатического мелкоклеточного рака лёгкого у взрослых с прогрессированием после химиотерапии на основе препаратов платины и минимум одной другой линии терапии; в качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (КЛХ) у взрослых после предшествующей ауто-ТСК и терапии с использованием брентуксимабедотина или после 3-х и более линий системной терапии, включающей ауто-ТСК; в качестве монотерапии рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи после платиносодержащей терапии; в качестве монотерапии местнораспространённого неоперабельного или метастатического уротелиального рака после платиносодержащей терапии, а также с прогрессированием в течение 12 месяцев после неоадъювантной или адъювантной платиносодержащей химиотерапии; в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для гепатоцеллюлярного рака после предшествующей терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК); в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для метастатического колоректального рака с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) после терапии с использованием фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана у взрослых пациентов; в качестве монотерапии распространённого или рецидивирующего рака желудка или пищевода-желудочного перехода после 2-х и более линий системной терапии. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности; беременность и период грудного вскармливания. **ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** тяжёлые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни; нарушение функции печени тяжёлой степени; нарушение функции почек тяжёлой степени. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Ввиду того, что антитела не подвергаются метаболизму при участии изоферментов цитохрома P450 и других изоферментов, ингибирование или индукция этих ферментов при совместном применении с другими лекарственными препаратами не оказывают влияния на фармакокинетику ниволумаба. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат ОПДИВО® вводят в виде 60- или 30-минутной внутривенной инфузии. Лечение должно продолжаться до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. В адъювантном режиме при терапии пациентов с меланомой лечение должно продолжаться до развития рецидива заболевания или непереносимой токсичности, максимально до 1 года. Неоперабельная или метастатическая меланома: — в качестве монотерапии — ОПДИВО® — в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; — в комбинации с ипилимумабом — ОПДИВО® в дозе 1 мг/кг с последующим в/в введением ипилимуаба в тот же день в дозе 3 мг/кг в виде 90-минутной внутривенной

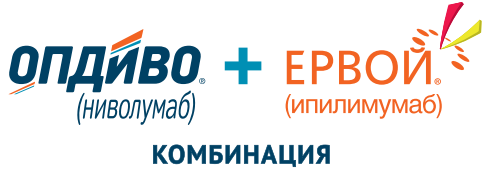
инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее — монотерапия — ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг первое введение через 3 недели после последнего совместного введения и далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг через 6 недель после последнего совместного введения и далее каждые 4 недели. Адъювантная терапия пациентов с меланомой, рецидивирующая или рефрактерная классическая лимфома Ходжкина, рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи, местнораспространённый неоперабельный или метастатический уротелиальный рак, рак желудка или пищевода-желудочного перехода: — ОПДИВО® — в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Немелкоклеточный рак лёгкого: — в качестве монотерапии препарат ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели, — в комбинации с ипилимумабом и платиносодержащей химиотерапией препарат ОПДИВО® в дозе 360 мг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, ипилимуаба в дозе 1мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 6 недель и платиносодержащая химиотерапия в каждые 3 недели. Первой должна проводится инфузия препарата ОПДИВО®, далее проводится инфузия ипилимуаба с последующей инфузией химиотерапии в тот же день. После завершения двух циклов химиотерапии лечение продолжают препаратом ОПДИВО® в дозе 360 мг каждые 3 недели и ипилимумабом в дозе 1мг/кг каждые 6 недель до прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности или не более 24 месяцев у пациентов без прогрессирования заболевания. Распространённый почечно-клеточный рак: — в качестве монотерапии — препарат ОПДИВО® — в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; — в комбинации с ипилимумабом — ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимуаба в тот же день в дозе 1 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее — монотерапия — ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг — первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг — первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. Метастатический мелкоклеточный рак лёгкого: — препарат ОПДИВО® — в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели. Гепатоцеллюлярный рак: — в качестве монотерапии — препарат ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; — в комбинации с ипилимумабом — ОПДИВО® в дозе 1мг/кг с последующим введением ипилимуаба в тот же день в дозе 3 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее — монотерапия — препарат ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг — первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг — первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. Метастатический колоректальный рак: — в качестве монотерапии — препарат ОПДИВО® — в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; — в комбинации с ипилимумабом — препарат ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимуаба в тот же день в дозе 1 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее — монотерапия — препарат ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг — первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг — первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** Чаще всего отмечались иммуно-опосредованные побочные реакции. Большинство таких побочных реакций, включая тяжёлые, купировались при помощи соответствующей терапии или путём отмены препарата. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 4 мл или 10 мл во флакон прозрачного бесцветного стекла типа I, герметично закрытый бутылпрезиновой пробкой и алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышечкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. **СРОК ГОДНОСТИ.** 3 года. **ВЛАДЕЛЕЦ РУ.** Бристол-Майерс Сквибб Компани, США. **ИНФОРМАЦИЮ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ СЛЕДУЕТ СООБЩАТЬ В КОМПАНИЮ БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ по тел.: +7 495 755-92-67, +7 800 555-00-23, факс +7 495 755-92-67, safety_russia@bms.com**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ОПДИВО® ЛП-№(000287)-(PF-RU)-220621.

* Регистрация на территории РФ - <http://grls.rosminzdrav.ru/>



ООО «Бристол-Майерс Сквибб»
105064 Россия, Москва, ул. Земляной Вал, 9
Тел. +7 495 755-92-67
www.b-ms.ru



На правах рекламы

7356-RU-2100049

ESMO 2021: ИЗМЕНЕНИЕ АЛГОРИТМОВ ЛЕЧЕНИЯ НЕМЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, РАКА ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ И ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

Стативко Олеся Алексеевна. Врач-онколог дневного стационара ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗ г. Москвы», Москва

Покатаев Илья Анатольевич. Руководитель службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» ДЗ Москвы, доктор медицинских наук, Москва

На ESMO 2021 были представлены обновленные данные результатов многоцентрового рандомизированного исследования 3 фазы PRODIGE 24/CCTG PA6, сравнившего эффективность и безопасность адъювантных режимов mFOLFIRINOX и гемцитабина после хирургического лечения пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы. В исследование включались пациенты после резекции поджелудочной железы в объеме R0 и R1 и с уровнем CA19-9 ниже 180 ед/мл. Пациенты были рандомизированы в группу mFOLFIRINOX или монотерапии гемцитабином в течение 6 месяцев.

Несмотря на то, что 40% и 45% пациентов соответственно в обеих группах были оперированы в объеме R1, основным событием при прогрессировании являлось отдаленное метастазирование (54,3% в группе mFOLFIRINOX и 46,9% в группе гемцитабина). Подтвердились ранее доложенные результаты эффективности режима mFOLFIRINOX. Медиана времени, свободного от рецидива, составила 21,4 месяца в группе mFOLFIRINOX против 12,8 месяца при использовании гемцитабина. Впервые получены впечатляющие данные 5-летней общей выживаемости – 43,2% в группе mFOLFIRINOX и 31,4% в группе гемцитабина (HR=0,68; 95% CI 0,54-0,85; p=0,0009). В проведенных ранее исследованиях адъювантных режимов при раке поджелудочной железы 5-летняя общая выживаемость составляла

20,7% в группе гемцитабина против 10,4% в группе динамического наблюдения (CONKO-001) и 28,8% в группе комбинации гемцитабина с капецитабином против 16,3% при монотерапии гемцитабином (ESPAC-4).

Более четверти пациентов, получивших mFOLFIRINOX, не имели прогрессирования после 5 лет наблюдения. Поскольку кривая Каплана-Майера выходит на плато при данных сроках наблюдения, эти данные указывают на реальный шанс выздоровления от рака поджелудочной железы. Таким образом, режим mFOLFIRINOX является наиболее предпочтительным в качестве адъювантной терапии рака поджелудочной железы. Отметим также значительную разницу между безрецидивной и общей выживаемостью в обеих группах – более 2 лет, указывающую на определенные успехи в лечении рецидивов заболевания.

Целью интервенционного проспективного рандомизированного исследования II фазы NEONAX было улучшение выживаемости без прогрессирования при использовании режима гемцитабин + паб-паклитаксел периоперационно (проведение 2 курсов до операции и 4 курсов после) либо только адъювантно. Формально дизайн исследования предусматривал не сравнение двух рукавов, а соотношение полученных результатов с историческим контролем.

Включено по 59 пациентов в каждую группу. Исследование

интересно описательной статистикой: несмотря на то, что включались только пациенты с рентгенологически резектабельными карциномами, в группе адъювантного лечения только в 78% случаев удалось выполнить резекцию. R0-резекция произведена только в 53% случаев (31/59 пациентов). Более того, лишь 42% пациентов смогли начать адъювантную терапию, а завершить – 27% пациентов. В группе периоперационной терапии общая частота резекций была ниже, чем в случае операции на первом этапе, – 69,5%. Однако большее число пациентов прооперированы в объеме R0-резекции – 61% (36/59). В группе периоперационной терапии только у 6,7% пациентов отмечено прогрессирование на фоне химиотерапии, что было ниже ожидаемого.

Медиана времени без прогрессирования составила 11,4 месяца в группе периоперационного лечения против 5,9 месяца среди пациентов, прооперированных на первом этапе. Несмотря на то, что ни в одной из двух групп не была достигнута первичная конечная точка (18-месячная выживаемость без прогрессирования – 55%), можно сделать выводы об удовлетворительной частоте общего ответа (29%) при проведении всего двух циклов гемцитабина и паб-паклитаксела, высокой доле R0 резекций, что позволяет большему количеству пациентов получить выигрыш от периоперационной химиотерапии. Это уже четвертое рандомизированное исследование (ранее опубликованы PREOPANC,

PACT-15 и Prep-02/Isap-05), продемонстрировавшее выигрыш от предоперационной терапии при исходно резектабельном раке поджелудочной железы.

Паллиативная терапия билиарного рака долгое время остается неизменной, не предоставляя большого выбора опций. Поэтому заслуживают внимания результаты рандомизированного многоцентрового исследования 2 фазы NIFE, изучавшего эффективность комбинации липосомального иринотекана, лейковорина и фторурацила по сравнению со стандартом – гемцитабин с цисплатином в первой линии распространенного билиарного рака. Суммарно 93 пациента стратифицированы в зависимости от расположения опухоли на группы с внутри- и внепеченочными холангиокарциномами. Достигнута первичная конечная точка исследования – 4-месячная выживаемость без прогрессирования, составившая 51%, отмечено двукратное увеличение частоты объективного ответа – 24,5% в экспериментальной группе. При подгрупповом анализе оказалось, что медиана времени без прогрессирования при внутрипеченочной холангиокарциноме – 3,45 месяца в группе с липосомальным иринотеканом против 7,72 месяца при стандартной химиотерапии, в то время как при внепеченочной локализации первичной опухоли медиана времени без прогрессирования составила 9,59 месяца в экспериментальной группе против 1,76 месяца в группе GemCis, что отразилось и на увеличении медианы продолжительности жизни этих пациентов до 18,23 месяца (в сравнении с 6,34 месяца в группе контроля). Эти данные позволяют рассматривать режим FOLFIRI с липосомальным иринотеканом в качестве опции первой

линии лечения внепеченочных холангиокарцином.

В лечении гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) подтверждена высокая эффективность комбинации атезолизумаба и бевацизумаба, теперь и у пациентов со стадиями BCLC B и BCLC C. Обновленные данные исследования IMbrave 150 продемонстрировали относительно высокую частоту объективного ответа: в группе BCLC B – 43% по RECIST 1.1 (48% mRECIST), в группе BCLC C – 15% по RECIST 1.1 (35% mRECIST), а также наибольшую медиану продолжительности жизни среди исследований 3 фазы первой линии терапии распространенного ГЦР – 25,8 месяца при BCLC B и 24,6 месяца при BCLC C.

Актуальным вопросом является поиск опций терапии для пациентов с промежуточной стадией ГЦР, чья общая выживаемость не превышает 20 месяцев. В исследовании II фазы IMMUTACE изучалось добавление ниволумаба к стандартному лечению промежуточной стадии – трансартериальной химиоэмболизации (TAXЭ). Частота объективного ответа составила 71,4% (8% полных ответов), медиана времени без прогрессирования – 6,14 месяца, что поддерживает перспективность дальнейшего изучения комбинации иммунотерапии и TAXЭ в рандомизированном исследовании.

Литература:

1. Conroy T, et al. LBA57 Unicancer PRODIGE 24/CCTG PA6 trial: Updated results of a multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX (mFFX) versus gemcitabine (gem) in patients (pts) with resected pancreatic ductal adenocarcinomas (PDAC). *Annals of Oncology*. Volume 32, S1334.
2. Seufferlein T, et al. Perioperative or only adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine for resectable pancreatic cancer: Results of the NEONAX trial, a randomized phase II AIO study. *Annals of Oncology*. Volume 32, S1333.
3. Kudo M, et al. IMbrave150: Exploratory efficacy and safety results in patients with hepatocellular carcinoma without macrovascular invasion (MVI) or extrahepatic spread (EHS) treated with atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) or sorafenib (sor). *Annals of Oncology*. Volume 32, S818.
4. Vogel A, et al. IMMUTACE: A biomarker-orientated, multi center phase II AIO study of transarterial chemoembolization (TACE) in combination with nivolumab performed for intermediate stage hepatocellular carcinoma (HCC). *Annals of Oncology*. Volume 32, S1312.
5. Perkhof L, et al. Nal-IRI with 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin or gemcitabine plus cisplatin in advanced biliary tract cancer: Final results of the NIFE-trial (AIO-YMO HEP-0315), a randomized phase II study of the AIO biliary tract cancer group. *Annals of Oncology*. Volume 32, S1282.

**Национальная программа
Российского общества
клинической онкологии**

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ
ДИАГНОСТИКИ
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

WWW.CANCERGENOME.RU



ESMO 2021: ИНТЕРЕСНОЕ И НОВОЕ В МИРЕ ОНКОГИНЕКОЛОГИИ



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

В сентябре 2021 года в онлайн-формате прошел очередной ежегодный конгресс ESMO. В ходе прошедшего мероприятия были представлены результаты множества исследований в области лечения онкогинекологических заболеваний. Коротко рассмотрим результаты наиболее интересных из них.

Повторное применение поддерживающей терапии олапарибом при рецидивах рака яичников (РЯ)

На ESMO 2021 были представлены результаты рандомизированного исследования II фазы, посвященного изучению эффективности применения олапариба в лечении пациенток с рецидивами РЯ после ранее проводившейся терапии ингибиторами PARP (PARPi). Включались пациентки с наличием патогенных мутаций в генах BRCA1/2 (BRCAm когорты) или без них (BRCAwt когорты) с рецидивами немущинозного РЯ, которым была проведена платиносодержащая химиотерапия с частичным или полным ответом (или без проявлений заболевания – если перед началом химиотерапии была выполнена полная циторедукция), ранее получавшие PARPi в поддерживающем режиме после завершения химиотерапии [1].

Рандомизация осуществлялась в соотношении 2:1 в группу олапариба 300 мг 2 раза в сутки или в группу плацебо, дизайном исследования было предусмотрено разделение включения пациенток в BRCAm (n=112) или BRCAwt (n=108) когорты. Терапия проводилась до прогрессирования опухолевого процесса или до непереносимой токсичности. Первичная конечная точка – выживаемость без прогрессирования (ВБП). По результатам исследования медиана ВБП в BRCAm когорте составила 4,3 мес. в группе олапариба по сравнению с 2,8 мес. в группе плацебо (отношение рисков [OR] 0,57; 95% ДИ 0,37-0,87; p=0,022), в BRCAwt когорте – 5,3 мес. и 2,8 мес. соответственно (OR 0,43; 95% ДИ 0,26-0,71; p=0,0023). Первичная конечная точка исследования была достигнута. При проведении подгруппового анализа преимущества применения олапариба были выявлены вне зависимости от HRD-статуса пациенток. Профиль

безопасности олапариба соответствовал ранее описанному.

Почему это интересно: лечение пациенток с рецидивами РЯ после терапии PARPi – новый вызов для всех специалистов, занимающихся лечением данной патологии. Современные концепции лечения рецидивов рака яичников формировались до появления препаратов этого класса, что затрудняет выбор наиболее эффективных опций лекарственной терапии. Результаты исследований продемонстрировали снижение эффективности противоопухолевого лечения после применения ингибиторов PARP [2]. Результаты исследования OReO дали нам ответ на актуальный вопрос: есть ли смысл в повторном применении PARPi у пациенток, которые до этого уже получали такое лечение? Ответ представляется неоднозначным. С одной стороны, применение олапариба позволило достоверно увеличить ВБП пациенток – достигнуто снижение относительного риска прогрессирования на 43% по сравнению с плацебо. С другой стороны, в когорте BRCAm в абсолютных цифрах различия в медиане ВБП составили ровно 1,5 мес., в BRCAwt – 2,5 мес. Пациентки, ранее получавшие терапию олапарибом в течение длительного срока, получали несколько большее преимущество от терапии. Отсутствие влияния HRD на результаты применения олапариба также представляется весьма примечательным: обусловлено ли это изменением генетического ландшафта опухоли на фоне лечения или низкой диагностической ценностью теста в целом? Таким образом, исследование OReO оказалось позитивным, но в целом достигнутые результаты выглядят достаточно пессимистично. Необходима целенаправленная разработка подходов к терапии пациенток с прогрессирующим заболеванием после PARPi.

Олапариб vs монокимиотерапия паклитакселом при «платинорезистентных» рецидивах рака яичников Nisum S. и соавт. представили результаты рандомизированного исследования II фазы OCTOVA, посвященного сравнению эффективности олапариба (± цедираниб) и монокимиотерапии еженедельным паклитакселом в лечении платинорезистентных резистентных рецидивов РЯ. Отметим, что под последним термином понималось прогрессирование опухолевого процесса в течение ≤12 мес. с момента завершения платиносодержащей химиотерапии, хотя всего у 10% пациенток бесплатиновый интервал был >6 мес. Всего в исследование было включено 139 пациенток [3].

По результатам исследования медиана ВБП составила 3,9 мес. в группе паклитаксела и 3,7 мес. в олапариба (OR 0,93; 95% ДИ 0,76-1,15; p=0,61). В группе олапариба в комбинации с цедиранибом медиана ВБП составила 5,4 мес. Проведение подгруппового анализа не позволило выявить категорию пациентов, получающих достоверное преимущество от применения олапариба, при этом среди пациенток с мутациями в генах BRCA1/2 было отмечено незначимое повышение

эффективности терапии на фоне применения олапариба (OR 1,97; 95% ДИ 0,57-6,83). Была выявлена тенденция к снижению эффективности терапии олапарибом у пациенток, ранее получавших PARPi, однако малое количество пациенток не позволяет сделать окончательные выводы (OR 0,67). Добавление к олапарибу цедираниба также не позволило улучшить результаты лечения по сравнению с монотерапией паклитакселом.

Почему это интересно: представленное исследование по платинорезистентным рецидивам РЯ не смогло показать превосходство олапариба перед монотерапией паклитакселом в неотобранной популяции больных. При этом заслуживает внимания тенденция к повышению эффективности среди пациенток с BRCA-ассоциированным РЯ.

Оценка HRD статуса опухоли: вопрос взаимозаменяемости тест-систем различных производителей Weichert W. и соавт. представили результаты сравнительного исследования, посвященного изучению конкордантности между различными тест-системами для определения дефицита гомологичной рекомбинации (HRD) при РЯ высокой степени злокачественности [4]. Проводилось сравнение результатов тестирования при использовании тест-системы Myriad MyChoice (валидированная тест-система для диагностики HRD) и тестов других производителей – OncoScan (44 образца опухоли), CytoSNP (38 образцов) и AmoyDx HRD (47 образцов). В качестве порогового уровня HRD-позитивности был выбран уровень в 42 балла. По результатам проведенного исследования был продемонстрирован высокий уровень конкордантности между различными диагностическими тестами (>0,8 для всех сравнений). Авторы отмечают, что случаи дискордантности, как правило, были связаны с низким качеством материала, и планируют продолжить проводимые исследования и увеличить суммарное количество образцов для каждого теста до 100, а также провести сопоставление с клиническими результатами лечения пациенток.

Почему это интересно: результаты рандомизированного исследования III фазы PAOLA (n=806) продемонстрировали высокую эффективность терапии комбинацией олапариба и бевацизумаба в качестве поддерживающей терапии для пациенток с BRCA-ассоциированным или HRD-позитивным РЯ [5]. При этом выраженность эффекта была примерно сопоставима у пациенток с мутациями в генах BRCA1/2 (n=233; HR 0,31) и у пациенток с «диким» типом указанных генов, но наличием HRD (n=152; HR 0,43). HRD-негативные пациентки не имели значимого преимущества от проведения терапии (n=277; HR 1). Таким образом, проведение HRD тестирования позволяет дополнительно выявить около 18% пациенток, которые могут получить значимое преимущество от применения олапариба в первой линии терапии РЯ.

В то же время отсутствие в нашей стране валидированной тест-системы для определения HRD-статуса затрудняет клиническое применение данной комбинации. Результаты представленного сравнительного исследования могут помочь в решении этой проблемы.

Обновленные данные KEYNOTE-775/ Study 309: эффективность комбинации леватиниба и пембролизумаба при метастатическом раке эндометрия в зависимости от гистотипа опухоли

Ранее представленные результаты рандомизированного исследования III фазы Study 309, посвященного сравнению эффективности комбинации пембролизумаба и леватиниба в лечении рецидивов рака эндометрия (РЭ) по сравнению со стандартной химиотерапией, продемонстрировали выраженное улучшение ОВ (OR 0,68; 95% ДИ 0,56-0,84) и ВБП (OR 0,60; 95% ДИ 0,50-0,72) у пациенток с метастатическим РЭ. На ESMO 2021 были представлены обновленные результаты данного исследования с анализом результатов лечения в зависимости от гистотипа опухоли [6]. У пациенток с микросателлитно стабильными (MSS) опухолями данные показатели составили:

- **светлоклеточный рак:** медиана ВБП в группе комбинации леватиниба и пембролизумаба составила 3,9 мес. по сравнению с 2,0 мес. в группе стандартной химиотерапии (OR 0,49; 95% ДИ 0,25-0,97), а медиана ОВ – 19,9 мес. и 8,7 мес. соответственно (OR 0,34; 95% ДИ 0,15-0,78);
- **серозный рак:** медиана ВБП в группе комбинации леватиниба и пембролизумаба составила 5,7 мес. по сравнению с 3,6 мес. в группе стандартной химиотерапии (OR 0,54; 95% ДИ 0,39-0,75), а медиана ОВ – 12,0 мес. и 10,0 мес. соответственно (OR 0,68; 95% ДИ 0,49-0,96);
- **эндометриоидный рак:** медиана ВБП в группе комбинации леватиниба и пембролизумаба составила 7,6 мес. по сравнению с 5,0 мес. в группе стандартной химиотерапии (OR 0,59; 95% ДИ 0,46-0,76), а медиана ОВ – 20,0 мес. и 15,2 мес. соответственно (OR 0,78; 95% ДИ 0,57-1,05).

Почему это интересно: ранее представленные результаты исследования Study 309/KEYNOTE-775 сделали комбинацию леватиниба и пембролизумаба стандартной второй линией терапии метастатического РЭ. Представленные на ESMO 2021 данные продемонстрировали крайне высокую эффективность данной терапевтической опции при «редких» гистотипах заболевания – серозном и, в особенности, светлоклеточном раке, при котором было отмечено относительное снижение риска смерти на 66%.

Трастузумаб деруктесткан в лечении HER2-позитивных карциносарком тела матки: исследование 2 фазы STATICE

В рандомизированное исследование II фазы включались пациентки с прогрессирующим заболеванием после стандартной химиотерапии, у которых при проведении иммуногистохимического тестирования была выявлена экспрессия HER2-neu (1+ или более выраженная экспрессия).

Всем пациенткам проводилась терапия трастузумабом деруктестканом в дозе 6,4 мг/кг каждые 3 недели. В исследование было включено 34 пациентки. По результатам исследования объективный ответ на терапию был отмечен у 12 (55%) пациенток с экспрессией HER2-neu 2/3+ и у 7 (70%) пациенток с экспрессией 1+. Ни у одной пациентки в обеих группах исследования не было зарегистрировано прогрессирования заболевания на фоне проводимой терапии. Медиана ВБП составила 6,7 мес., медиана ОВ – 15,8 мес. [7].

Почему это интересно: карциносаркомы тела матки – редкий и агрессивный вид новообразований эндометрия. Трастузумаб деруктесткан продемонстрировал крайне многообещающую противоопухолевую активность при наличии даже минимального уровня экспрессии HER2.

Рандомизированное исследование III фазы KEYNOTE-826: эффективность добавления пембролизумаба к стандартной терапии I линии в лечении метастатического рака шейки матки

И последнее в списке, но не по значимости, исследование – намерное, одно из наиболее обсуждаемых исследований, представленных в ходе Конгресса. Напомним, что в это исследование включались пациентки с метастатическим или рецидивирующим РШМ, ранее не получавшие системной терапии. Рандомизация в соотношении 1:1 в группу пембролизумаба 200 мг в/в капельно каждые 21 день или плацебо; пациентки в обеих группах получали до 6 курсов стандартной терапии паклитакселом и карбоплатином/цисплатином ± бевацизумаб 15 мг/кг – каждые 21 день. Терапия пембролизумабом/плацебо и бевацизумабом проводилась до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Стратификация осуществлялась в соответствии с PD-L1 статусом, применением бевацизумаба и наличием отдаленных метастазов на момент постановки диагноза. Первичной конечной точкой исследования были ВБП и ОВ пациенток среди PD-L1+ пациенток [8].

Суммарно в исследование было включено 617 пациенток, у 88% из них уровень экспрессии PD-L1 (CPS) был ≥1. По результатам исследования медиана ВБП среди PD-L1+ пациенток составила 10,4 мес. в группе пембролизумаба по сравнению с 8,2 мес. в группе химиотерапии (OR 0,62; 95% ДИ 0,50-0,77; p<0,001), в общей популяции исследования данные показатели составили 10,4 и 8,2 мес. соответственно. Медиана ОВ не была достигнута в группе исследуемого препарата среди PD-L1+ пациенток и составила 16,3 мес. в группе плацебо (OR 0,64; 95% ДИ 0,50-0,81; p<0,001), в общей популяции исследования – 24,4 мес. и 16,5 мес. соответственно (OR 0,676; 95% ДИ 0,54-0,84% p<0,001).

Почему это интересно: первое рандомизированное исследование III фазы, продемонстрировавшее эффективность иммунотерапии в I линии лечения метастатического рака шейки матки. Продemonстрировано не только увеличение ВБП, но и ОВ пациенток. Последним исследованием, продемонстрировавшим увеличение ОВ пациенток в

первой линии терапии рака шейки матки, стало исследование GOG-240, в котором было отмечено увеличение медианы ОВ с 13,3 до 16,8 мес. на фоне добавления бевацизумаба к стандартной химиотерапии (ОР 0,77; 95% ДИ 0,62-0,95; $p=0,0068$) [9]. Таким образом, можно говорить об удвоении общей выживаемости пациенток с данным заболеванием за последние 7 лет. В то же время, неясной остается эффективность иммунотерапии у PD-L1 негативных пациенток. Кроме того, безусловный интерес будут представлять результаты дальнейшего наблюдения за пациентками: будет ли достигнуто «плато» кривой выживаемости в группе пембролизумаба?

Литература:

1. Pujade-Lauraine E, Selle F, Scambia G, Asselain B, Marmé F, Lindemann K, et al. Maintenance olaparib rechallenge in patients with ovarian carcinoma previously treated with a PARP inhibitor: Phase IIIb OReO/ENGOT Ov-38 trial. ESMO 2021 Annual Meeting.
2. Frenel J-S, Kim J-W, Berton D, Asher R, Vidal L, Pautier P, et al. Patterns of progression and subsequent management of patients with BRCA1/2 mutated platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian cancer (EOC) progressing on olaparib versus placebo: the SOLO2/ENGOT Ov-21 trial (NCT01874353). J Clin Oncol. 20 May 2020; 38 (15_suppl): 6070-6070.
3. Nicum DS, Holmes J, McGregor N, Dunn R, Collins L, Kaye S. Randomised Phase II Trial of olaparib, chemotherapy or olaparib and cediranib in patients with platinum-resistant ovarian cancer. ESMO 2021 Annual Meeting.
4. Weichert W, Bartels S, Barreton G, Braicu E, Demes MC, Endris V, et al. Concordance between multiple HRD assays is substantial in high grade ovarian cancer. ESMO 2021 Annual Meeting.
5. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Perol D, Gonzalez-Martin A, Sevela P, et al. Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25: maintenance olaparib with bevacizumab in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer treated with platinum-based chemotherapy and bevacizumab as standard of care. ESMO 2019 Annual Meeting.
6. Colombo N, Lorusso D, Herráez AC, Santin AD, Colomba E, Miller DS, et al. Outcomes by Histology and Prior Therapy With Lenvatinib Plus Pembrolizumab vs Treatment of Physician's Choice in Patients With Advanced Endometrial Cancer (Study 309/KEYNOTE-775). ESMO 2021 Annual Meeting.
7. Hasegawa K, Nishikawa T, Hirakawa A, Kawasaki M, Tomatsuri S, Nagasaka Y, et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in HER2-expressing uterine carcinosarcoma (STATICE trial, NCCH1615): A multicenter, phase II clinical trial. ESMO 2021 Annual Meeting.
8. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres V, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy versus Placebo plus Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase 3 KEYNOTE-826 Study. ESMO 2021 Annual Meeting.
9. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, et al. Final Overall Survival of the Phase III Randomised Trial of Chemotherapy with and without Bevacizumab for Advanced Cervical Cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. 2018.

ESMO 2021: МЕЛАНОМА КОЖИ



**Проценко Светлана
Анатольевна
ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России,
Санкт-Петербург**

Современная иммунотерапия, безусловно, совершила революцию в лечении пациентов с меланомой кожи. Достигнуты высокие результаты выживаемости пациентов с распространенными стадиями заболевания. В настоящее время мы становимся свидетелями возможного применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа на более ранних стадиях, в адъювантном, а также неоадъювантном режимах.

Одним из значимых событий Конгресса ESMO 2021 года стало выступление Jason Luke на Президентском симпозиуме с результатами первого промежуточного анализа исследования KEYNOTE-716, свидетельствующими, что назначение пембролизумаба в адъювантном режиме увеличивает безрецидивную выживаемость при меланоме кожи II стадии высокого риска [1].

Современным стандартом ведения пациентов с меланомой кожи II ста-

дии после радикального удаления является наблюдение. Адъювантная таргетная или анти-PD1 терапия назначается начиная с IIIA стадии. Пациенты с меланомой IIIB и IIC стадии имеют глубокую или изъязвленную первичную опухоль (T3b, T4a, T4b) и имеют такой же риск рецидива заболевания и смерти, как и пациенты с меланомой стадии IIIA и IIIB. Представленные промежуточные результаты исследования KEYNOTE-716 могут изменить текущий подход, поскольку показывают, что адъювантная иммунотерапия должна быть новым стандартом лечения меланомы II стадии высокого риска.

В рандомизированное двойное слепое исследование III фазы включено 976 пациентов старше 12 лет со II стадией меланомы кожи и высоким риском прогрессирования заболевания (IIb и IIC стадии) после радикального удаления первичной опухоли. Пациенты рандомизированы либо в группу пембролизумаба 200 мг (2 мг/кг для детей) в/в капельно 1 раз в 3 недели (всего 17 циклов), либо в группу плацебо. Длительность лечения – до 1 года.

Стратификация у взрослых па-

циентов проведена по категории T (3b, 4a, 4b) и по отдельной страте для педиатрических пациентов. Большинство пациентов (64%) имели IIb стадию заболевания, почти в два раза реже наблюдалась IIC стадия (34,8%).

Первичная конечная точка исследования – безрецидивная выживаемость по оценке исследователей. Первый промежуточный анализ показал, что применение пембролизумаба в адъювантном режиме снижает риск рецидива заболевания на 35% по сравнению с плацебо (отношение риска 0,65; 95% доверительный интервал 0,46-0,92; $p=0,00658$) при медиане наблюдения 14,4 месяца. Медиана продолжительности жизни без прогрессирования не достигнута ни в одной группе. Применение пембролизумаба привело к снижению частоты рецидивов по сравнению с плацебо (11,1% против 16,8%) и уменьшению почти в два раза частоты появления отдаленных метастазов (28 против 38). Безрецидивная выживаемость за 12 месяцев составила 90,5% в группе иммунотерапии и 83,1% в группе плацебо (рис.2).

Частота любых нежелательных явлений ≥ 3 степени была выше

Таблица 1. 5-летние результаты исследования III фазы COLUMBUS по сравнению эффективности: энкорафениб + биниметиниб против энкорафениба или вемурафениба у пациентов с метастатической меланомой при наличии мутации в гене BRAF V600.

	Enco + bini (n=192)	Enco (n=194)	Vem (n=191)
5-year PFS rate*	23 (16–30)	19 (13–27)	10 (5–18)
5-year OS rate* LDH $\leq$ ULN n LDH > ULN n Low tumor burden n	35 (28–42) 45 (36–53) 137 9 (3–18) 55	35 (28–42) 42 (33–50) 147 14 (6–26) 47	21 (16–28) 28 (21–36) 139 4 (1–12) 52
Objective response rate*	48 (37–58) 88	50 (39–60) 94	38 (28–49) 84
Disease control rate*	64 (57–71)	52 (44–59)	41 (34–48)
Complete response*	92 (87–96)	84 (78–89)	81 (75–86)
Partial response*	27 (14)	15 (8)	16 (8)
Stable disease* (includes non-complete response or non-progressive disease)	96 (50)	85 (44)	62 (32)
Progressive disease* (includes best response of unknown or no assessment)	54 (28)	63 (32)	77 (40)
Progressive disease* (includes best response of unknown or no assessment)	15 (8)	31 (16)	36 (19)
*% (95% CI) *n (%)			

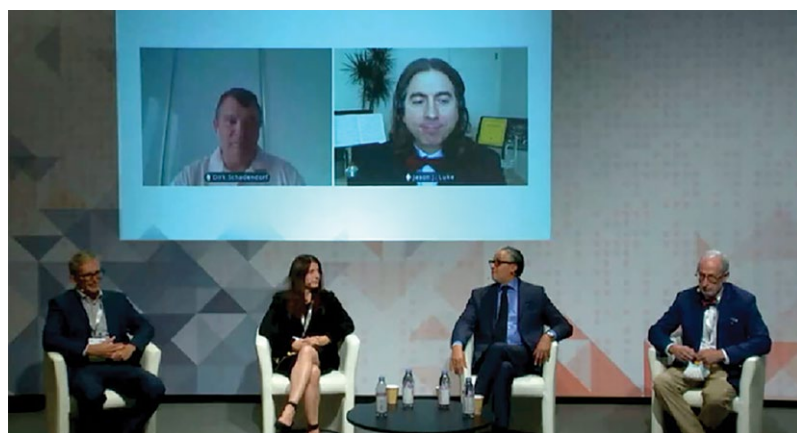


Рисунок 1. Докладчики на Президентском симпозиуме 1. Дискуссионная сессия: Меланома и другие опухоли кожи (Конгресс ESMO 2021).

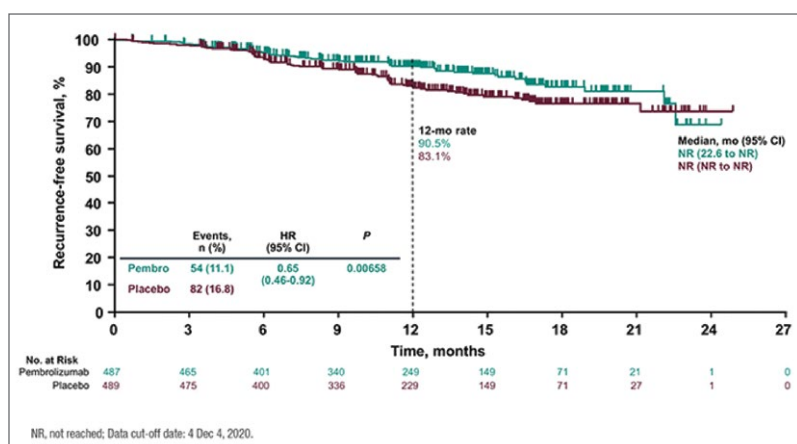


Рисунок 2. Риск безрецидивной выживаемости по оценке исследователей значительно ниже в группе адъювантного пембролизумаба по сравнению с группой плацебо (LBA3, ESMO 2021).

при применении пембролизумаба по сравнению с плацебо (25,9% против 17,1%), а частота нежелательных явлений ≥ 3 степени, связанных с лекарственными препаратами, была выше в группе пембролизумаба по сравнению с плацебо (16,1% против 4,3%). Ввиду нежелательных явлений лечение прекращено у 15,3% пациентов в группе пембролизумаба по сравнению с 2,5% пациентов с плацебо.

В группе пембролизумаба не было случаев смерти, а в группе плацебо четыре пациента умерли ввиду нежелательных явлений. Имуноопосредованные нежелательные явления зарегистрированы у 36,2% пациентов, получавших пембролизумаб, и у 8,4% пациентов, получавших плацебо. Наиболее частыми иммуноопосредованными нежелательными явлениями были гипотиреоз (15,7% в группе пембролизумаба против 3,5% в группе плацебо) и гипертиреоз (10,4% в группе пембролизумаба против 0,6% в группе плацебо); большинство иммуноопосредованных нежелательных явлений были 1–2 степени тяжести.

Таким образом, пациенты, радикально прооперированные по поводу меланомы кожи IIb и IIC стадии, имеют высокий риск рецидива. Исследование KEYNOTE-716 является первым рандомизированным, двойным слепым исследованием III фазы, которое показало, что анти-PD-1- терапия пембролизумабом в адъювантном ре-

жиме значительно снижает риск рецидива по сравнению с плацебо при меланоме кожи II стадии высокого риска.

Reinhard Dummer представил 5-летние результаты рандомизированного исследования III фазы COLUMBUS по сравнению эффективности комбинации энкорафениб + биниметиниб против энкорафениба или вемурафениба у пациентов с метастатической BRAF V600-мутированной меланомой [2]. Энкорафениб и биниметиниб не зарегистрированы в России. В первую часть исследования включено 577 пациентов, не получавших ранее лечения или с прогрессированием опухоли после иммунотерапии первой линии. Рандомизация проводилась в соотношении 1:1:1: энкорафениб 450 мг один раз в день + биниметиниб 45 мг два раза в день; энкорафениб 300 мг один раз в день или вемурафениб 960 мг два раза в день.

Обновленный анализ проведен после минимального наблюдения за пациентами в течение 65 месяцев. В группе энкорафениб + биниметиниб показатели 5-летней ОВ (95% ДИ) у всех пациентов (n=192), с уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) $\leq$ верхней границы нормы на исходном уровне (n=137) и низкой опухолевой нагрузкой (n=88) составила 35% (28–42), 45% (36–53) и 48% (37–58) соответственно. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Данные по безопасности соответствовали известному профилю переносимости комбинации энкорафениб + биниметиниб. Побочными явлениями, встречающимися у $\geq 20\%$ пациентов на комбинированной терапии энкорафениб + биниметиниб, были тошнота, диарея, рвота, артралгия, усталость, повышение креатинфосфокиназы крови (КФК), головные боли, запоры, астения и пирексия. Токсичность 3/4 степени наблюдалась у $\geq 2,5\%$ пациентов, это были гипертония, пирексия, боли в животе, диарея и рвота. Изменения лабораторных показателей 3/4 степени отмечены у $\geq 2,5\%$ пациентов, включали повышенный уровень гамма-глутамилтрансферазы, КФК, аланин-трансаминазы и гипергликемию. Ввиду побочных эффектов в каждой рандомизированной группе прекратили лечение 12–14% пациентов. Наиболее часто назначаемыми противоопухолевыми препаратами после таргетной терапии были ингибиторы контрольных точек иммунного ответа.

Обновленные результаты исследования подтвердили длительно сохраняющуюся эффективность комбинированной терапии энкорафениб + биниметиниб у пациентов с метастатической меланомой BRAF V600.

Продолжение на стр.9

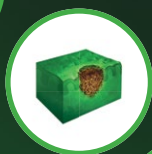
КИТРУДА®

меняет представления о выживаемости²⁻²³

Показания к применению препарата Китруда®¹



Рак легкого*



Меланома



Рак эндометрия
Рак шейки матки



Рак головы
и шеи



ПКР



Опухоли
с MSI-H



кЛХ



Уротелиальный
рак



Рак желудка



ГЦР

* Препарат Китруда® имеет показания к применению при немелкоклеточном и мелкоклеточном раке легкого, ПКР — почечноклеточный рак; кЛХ — классическая лимфома Ходжкина; ГЦР — гепатоцеллюлярный рак.

¹. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Китруда®. **2.** C. Robert, A. Ribas, J. Schachter, A. Arance, J.J. Grob, et al, Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study, *Lancet Oncol*, 2019; 20 (9): 1239–51. **3.** A.M.M. Eggermont, C.U. Blank, M. Mandala, et al, Longer follow-up confirms recurrence-free survival benefit of adjuvant pembrolizumab in high-risk stage III melanoma: updated results from the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 trial, *J Clin Oncol*, 2020; 38: 3925-3936. **4.** A.M.M. Eggermont, C.U. Blank, M. Mandala, et al, Pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial, *Lancet Oncol*, 2021, Vol. 22, ISSUE 5, P643-654. **5.** M.C. Garassino, S. Gadgeel, E. Esteban, et al, Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet Oncol*, 2020 Mar; 21 (3): 387-397. **6.** L. Paz-Ares, D. Vicente, A. Tafreshi, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-047, *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 15, Issue 10, October 2020, Pages 1657-1669. **7.** M. Reck, D. Rodríguez-Abreu, A.G. Robinson, Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater, *J Clin Oncology*, 2019 Mar 1; 37 (7): 537-546. **8.** H.C. Chung, S.A. Piha-Paul, J. Lopez-Martin, et al, Pembrolizumab After Two or More Lines of Previous Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic SCLC: Results From the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 Studies, *J Thorac Oncol*, 2020 Apr; 15 (4): 618-627. **9.** B.I. Rini, E.R. Plimack, M.D. Viktor Stus, et al, Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma, March 21, 2019, *N Engl J Med* 2019; 380: 1116-1127. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714. **10.** Powles T. et al, Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-042): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial, *Lancet Oncol* 2020; 21: 1563–73. **11.** Rini B, Plimack R, Stus V, et al, Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Results from 42-month follow-up of KEYNOTE- ASCO Virtual Annual Meeting; June 4-8, 2021, Abstract 4500. **12.** O'Donnell PH, et al, *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 4508). **13.** J. Bellmunt, R. de Wit, D.J. Vaughn, et al, Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma, *N Engl J Med* 2017; 376: No. 11: 1015-1026. **14.** J. Bellmunt, A. Necchi, R. D. Wit, J.-L. Lee, et al, *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 4532). <https://meetinglibrary.asco.org/record/196768/abstract>. **15.** B. Burtess, K.J. Harrington, R. Greil, et al, *Lancet*, Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study, *The Lancet*, 2019 Nov 23; 394(10212):1915-1928. DOI: 10.1016/S0140-6736 (19) 32591-7. **16.** E. E. V. Cohen, D. Souieres, C.L. Tourneau, et al, Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomized, open-label, phase 3 study, *Lancet* 2019; Vol 393: 156-67, Jan 12, 2019. **17.** R. Chen, P.L. Zinzani, H.J. Lee, et al, Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087, *Blood*, 2019 Oct 3; 134 (14): 1144-1153. **18.** S.C. Fuchs, Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial, *JAMA Oncology* May 2018 Volume 4, Number 5, Corrected on March 7, 2019. **19.** A. Marabelle, D.T. Le, P. A. Ascierto, et al, Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study, *J Clin Oncol*, 2020 Jan 1; 38 (1): 1-10. **20.** A.X. Zhu, R.S. Finn, J. Edeline, et al, Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial, *Lancet Oncol*, 2018 Jul; 19 (7): 940-952. **21.** R.S. Finn, B.Y. Ryoo, P. Merle, M. Kudo, et al, Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial, *J Clin Oncol*, 2020 Jan 20; 38 (3): 193-202. **22.** V. Makker, M.H. Taylor, C. Aghajanian, et al, Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer, Abstract, *Journal of Clinical Oncology*, Volume 38, Issue 26, March 13, 2020, DOI: 10.1200/JCO.19.02627 *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 26 (September 10, 2020): 2981-2992 <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.0262>. **23.** Chung H.C., Ros W., Delord J-P., et al, Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer Results from the Phase II KEYNOTE-158 Study, January 17, 2019, DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01265>.

Ключевая информация по безопасности лекарственного препарата Китруда® (пембролизумаб) (минимальная версия, 05.2021) Противопоказания. Тяжелая гиперчувствительность к пембролизумабу или к другим компонентам препарата. Почечная недостаточность тяжелой степени. Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени. Возраст до 18 лет (при лечении классической лимфомы Ходжкина — менее 2 лет). Беременность. Период грудного вскармливания. **Меры предосторожности/Особые указания.** У пациентов, получавших препарат Китруда®, отмечались иммуноопосредованные нежелательные реакции (НР). Большинство иммуноопосредованных НР, наблюдавшихся в клинических исследованиях, были обратимы и контролировались посредством временной отмены приема препарата Китруда®, применения кортикостероидов и/или симптоматической терапии. **Наиболее часто встречающиеся/значимые нежелательные явления.** Безопасность препарата Китруда® изучалась у 5884 пациентов с меланомой, НМРЛ, кЛХ, уротелиальным раком и раком головы и шеи. Наиболее частыми НР (> 10%) при применении препарата Китруда® были усталость (32%), тошнота (20%) и диарея (20%). Большинство НР были 1 - 2 степени тяжести. Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с х/терапией изучалась в клинических исследованиях у 1067 пациента с НМРЛ или ПРГШ. В этой популяции пациентов наиболее частыми НР были анемия (50%), тошнота (50%), запор (35%), диарея (30%), нейтропения (30%). Частота возникновения НР 3-5 степени тяжести у пациентов с НМРЛ составила 67% при применении пембролизумаба в комбинации с х/терапией и 66% при применении только х/терапии, у пациентов с ПРГШ составила 85% при применении пембролизумаба в комбинации с х/терапией и 84% при применении х/терапии в комбинации с цетуксимабом. Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с акситинибом изучалась в клиническом исследовании у 429 пациентов с распространенным ПКР. В этой популяции пациентов наиболее частыми НР были диарея (54%), повышение артериального давления (45%), усталость (38%), гипотиреоз (35%), синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (28%). Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с леватинибом изучалась у 94 пациентов с раком эндометрия. Наиболее частыми зарегистрированными НР 3-4 степени тяжести развившихся более чем у 2% пациентов, были: повышение артериального давления, тошнота, диарея, инфекция мочевыводящих путей, снижение веса, гипомagnesемия и синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии и одышка. Данные по иммуноопосредованным нежелательным реакциям основаны на информации пациентов, получавших пембролизумаб в клинических исследованиях. Иммуноопосредованные НР (все степени тяжести): гипотиреоз — 11,0%, гипертиреоз — 4,1%, пневмонит — 4,3%, колит — 1,8%, гепатит — 0,8%, гипопизит — 0,6%, нефрит — 0,4%, сахарный диабет 1 типа — 0,2%; тяжелые кожные реакции — 1,5%, тяжелые инфузионные реакции — 0,2%. У пациентов с НМРЛ пневмонит - 5,7%, у пациентов с НМРЛ, которым проводили лучевую терапию, пневмонит развился в 8,9% случаев. **Показания к применению. Меланома** — для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой. В качестве адъювантной терапии у пациентов с меланомой с поражением л/узлов. **Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)** - в комбинации с х/терапией, включающей препарат платины и пеметрексед в 1-ой линии терапии у пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK. В комбинации с карбоплатином и паклитаксолом или наб-паклитаксолом в 1-ой линии терапии у пациентов с метастатическим плоскоклеточным НМРЛ. В монотерапии 1-ой линии у пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с экспрессией PD-L1 ≥1% опухолевыми клетками, при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK. В монотерапии для лечения пациентов с распространенным НМРЛ с экспрессией PD-L1 ≥1% опухолевыми клетками во второй линии. **Мелкоклеточный рак легкого** - для пациентов с местнораспространенным или метастатическим мелкоклеточным раком легкого в 3 и далее линиях терапии. **Рак головы и шеи** — в монотерапии или в комбинации с х/терапией в 1-ой линии терапии у пациентов с рецидивирующим или метастатическим ПРГШ; при прогрессировании заболевания во время или после х/терапии, включающей препараты платины. **Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ)** - для лечения взрослых и детей с рефрактерной кЛХ или с рецидивом заболевания после трех и более предшествующих линий терапии. **Уротелиальный рак** - пациентам с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, при невозможности терапии цисплатином, с экспрессией PD L1 (CPS ≥ 10); а также при невозможности проведение х/терапии любыми препаратами платины, независимо от экспрессии PD L1. Пациентам с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, которые ранее получали х/терапию, включающую препараты платины. **Рак желудка** - для лечения пациентов с рецидивирующей местно-распространенной или метастатической аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода с CPS≥1, при прогрессировании заболевания на фоне или после проведения двух и более линий предшествующей терапии. **Злокачественные новообразования с высоким уровнем микросателлитной нестабильности** - для лечения пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности, которые ранее получали анти-ангиогенную терапию ингибиторами тирозинкиназ. **Рак шейки матки** - для лечения пациенток с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки с экспрессией PD L1 (CPS ≥1) при прогрессировании заболевания на фоне или после проведения х/терапии. **Почечноклеточный рак** - в комбинации с акситинибом в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком. **Рак эндометрия** — в комбинации с леватинибом для лечения пациентов с распространенным раком эндометрия без MSI-H или dMMR с прогрессированием заболевания после предшествующей системной терапии, которым не показано хирургическое лечение или лучевая терапия. **ISI-2691**



ООО «МСД Фармасьютикалс»

Россия, 119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе 11к1, Бизнес-центр «Демидов». Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94. www.msd.ru

Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. RU-KEY-00613 09.2021

Начало на стр.6

Ввиду недостаточно высокой эффективности современной иммунотерапии постоянно идет поиск новых путей противодействия опухолевой экспансии, и в дополнение к уже известным ингибиторам контрольных точек иммунного ответа выявляются новые перспективные мишени воздействия, в частности, ингибиторы LAG-3. LAG3 – это рецептор иммунного чек-пойнта, обладающий многочисленными биологическими эффектами на функции Т-лимфоцитов, включая связывание молекул главного комплекса гистосовместимости со значительным подавлением активности иммунной системы.

В клиническом исследовании RELATIVITY-047 оценивалась эффективность комбинации релатлимаба (RELA), LAG-3 антитела + ниволумаба (NIVO) в сравнении с монотерапией ниволумабом у не леченых ранее пациентов с метастатической меланомой. Результаты терапии указанной комбинацией продемонстрировали высокие показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП), хорошую переносимость и безопасность [3].

Семьсот четырнадцать пациентов были рандомизированы в группы RELA + NIVO (n=355) или NIVO (n=359). Доза ниволумаба была фиксированной: 480 мг в/в каждые 4 недели. Лечение продолжалось до прогрессирования, неприемлемой токсичности или отзыва согласия. ВБП оценивалась по подгруппам. ВБП 2 определялась как время от рандомизации до прогрессирования процесса при последующей терапии или смерти. Также оценивалось свободное от лечения время: от последней исследуемой дозы до последующей терапии.

Терапия комбинацией RELA + NIVO увеличила ВБП в определенных подгруппах, включая BRAF, М стадию по AJCC v.8 и ЛДГ. Медиана продолжительности лечения составила 5,6 месяца для RELA + NIVO и 4,9 месяца для NIVO. Лечение было прекращено, в основном из-за прогрессирования заболевания, в 36,3% и 46,0% случаев соответственно.

Пациенты, получавшие последующую системную терапию в группе RELA + NIVO и группе NIVO, составили 27,9% и 29,8% соответственно, включая ингибиторы PD-1 или CTLA-4 (9,0% против 12,8%) и терапию BRAF/MEK (11,5% против 13,9%).

Медиана ВБП 2 в группе RELA + NIVO не достигнута (95% ДИ 21,8-NA), в группе NIVO составила 20,0 месяцев (95% ДИ 15,4-25,1), отношение рисков [HR] 0,77 (95% ДИ 0,61–0,97) (рис.3). Медиана времени без лечения от последней дозы исследования до последующей терапии составила 3,98 месяца (95% ДИ 2,10-7,43) для RELA + NIVO против 1,45 месяца (95% ДИ 1,25-1,71) для NIVO (ОР 0,63; 95% ДИ 0,48-0,83).

Выводы: Применение комбинации RELA + NIVO у пациентов с метастатической меланомой в первой линии терапии продемонстрировало длительную ВБП, а также преимущество после первого прогрессирования, включая более длительное время до начала последующего лечения по сравнению с монотерапией NIVO.

Paolo Ascierto представил дан-

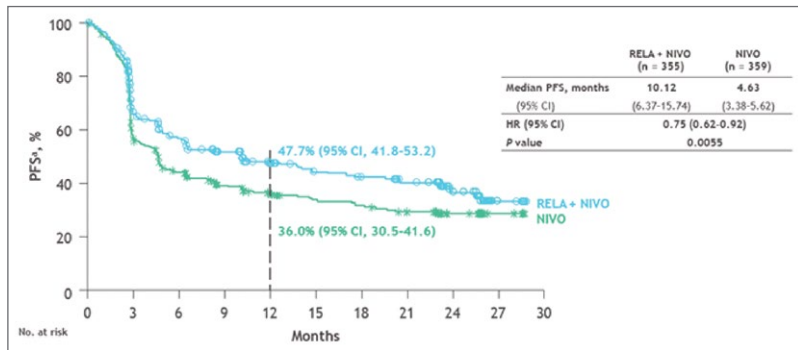


Рисунок 3. Исследование RELATIVITY-047: преимущество ВБП при комбинации Relatlimab + Nivolumab против монотерапии Nivolumab.

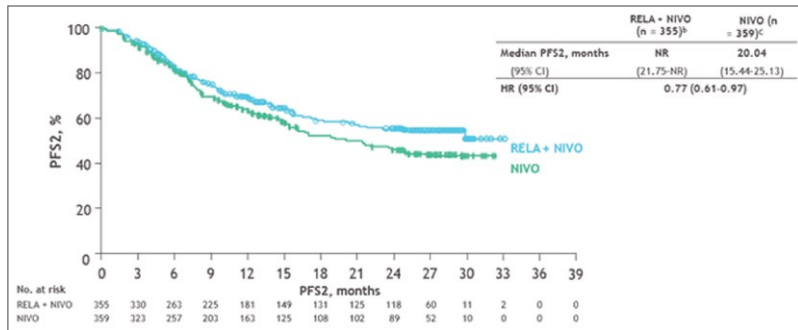


Рисунок 4. Исследование RELATIVITY-047: преимущество ВБП 2 при комбинации Relatlimab + Nivolumab против монотерапии Nivolumab.

ные рандомизированного исследования II фазы SECOMBIT по выбору наилучшей последовательности в первой линии терапии у пациентов с метастатической меланомой с наличием мутации в гене BRAF: комбинированная иммунотерапия ипилимумабом (IPI) и ниволумабом (NIVO) или комбинированная таргетная терапия энкорафенибом (E) и биниметинином (B) [4].

Лечение таргетной терапией (ингибиторы BRAF и MEK) и ингибиторами иммунных контрольных точек (анти-CTLA4, анти-PD-1) улучшило результаты лечения пациентов с метастатической меланомой BRAF-V600 в первой линии. Таргетная терапия продемонстрировала более высокие показатели ответа, но длительность ответа была ограничена, в то время как комбинация иммунотерапии IPI + NIVO характеризуется более низкой частотой ответа, но более продолжительным ответом. Вопрос о наилучшей последовательности остается открытым. Кроме того, короткий курс таргетной терапии, переключенный на иммунотерапию IPI + NIVO, поддерживается доклиническими исследованиями и может быть клинически целесообразен. С целью изучения наилучшей последовательной стратегии начато исследование SECOMBIT – рандомизированное исследование II фазы с тремя рукавами (NCT02631447).

С ноября 2016 года по май 2019 года в 37 центрах из 9 стран в исследование были включены пациенты (n=251) с не леченой ранее метастатической меланомой и наличием мутации в гене BRAF V600. Пациенты были рандомизированы в одну из трех групп: в группу А (Е+ В до прогрессирования, затем IPI + NIVO до прогрессирования), в группу В (IPI + NIVO до прогрессирования, затем Е+ В до прогрессирования) или в группу С (Е+ В в течение 8 недель, затем IPI + NIVO до прогрессирования, затем Е+ В до прогрессирования).

Схемы лечения были следующими: таргетная терапия – Е 450 мг в день + В 45 мг в день; иммунотерапия – IPI 3 мг/кг + NIVO 1 мг/кг каждые 3 недели, 4 цикла, затем N 3 мг/кг каждые 2 недели. ОВ является основной конечной точкой исследования. Вто-

ричные конечные точки включали общую ВБП, 2- и 3-летнюю выживаемость, общую частоту ответов, продолжительность ответа, оценку уровня биомаркеров.

Медиана наблюдения составила 32,2 месяца (диапазон 27,9-41,6 мес.). Медиана ОВ не достигнута ни в одной из групп лечения. Показатели 2-летней и 3-летней ОВ составили 65% и 54% в группе А, 73% и 62% в группе В, 69% и 60% в группе С соответственно. ВБП через 2 и 3 года равнялась 46% и 41% в группе А, 65% и 53% в группе В, 57% и 54% в группе С соответственно (рис.5).

Таким образом, показатели ОВ и ВБП через 2 и 3 года продемонстрировали лучшую тенденцию в группах В и С. Продолжается сбор данных для предоставления дополнительной информации о долгосрочной пользе трех комбинаций лечения. Анализ биомаркеров продолжается.

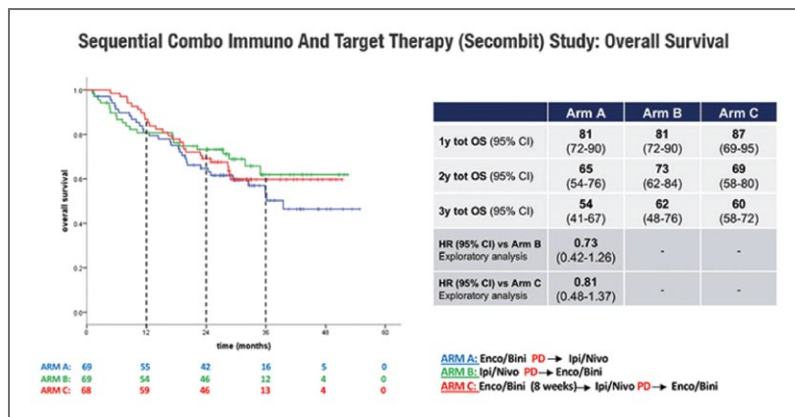


Рисунок 5. Тенденция к более благоприятной выживаемости в течение 2 и 3 лет для групп В и С по сравнению с группой А (Abstract LBA40, ESMO 2021).

Таблица 2. Эффективность лечения пациентов с метастазами меланомы в головной мозг комбинацией ниволумаба (NIVO) и ипилимумаба (IPI) (исследование II фазы CheckMate 204).

	INV	BICR	IC	EC	Global
IC	EC	Global	IC	EC	Global
Asymptomatic, n (%) N = 101		N = 101 ^a			
CR	33 (33)	16 (16)	17 (17)	26 (26)	14 (14)
PR	21 (21)	33 (33)	35 (35)	24 (24)	36 (36)
SD ≥ 6 mo	4 (4)	5 (5)	4 (4)	4 (4)	5 (5)
ORR, n (%; 95% CI)	54 (54; 43-64)	49 (49; 38-59)	52 (51; 41-62)	50 (50; 39-60)	49 (49; 38-59)
Symptomatic, n (%) N = 18		N = 18 ^a			
CR	3 (17)	1 (6)	1 (6)	3 (17)	2 (11)
PR	0	3 (17)	3 (17)	1 (6)	2 (11)
SD ≥ 6 mo	0	0	0	0	0
ORR, n (%; 95% CI)	3 (17; 4-41)	4 (22; 6-48)	4 (22; 6-48)	4 (22; 6-48)	4 (22; 6-48)

^a В общее количество пациентов включены 6 бессимптомных и 1 пациент с симптомами, для которых независимая оценка недоступна. CI – доверительный интервал; ORR – объективная частота ответов.

Заслуживают внимание представленные JS Weber результаты исследования II фазы по эффективности комбинации ипилимумаба, ниволумаба и тоцилизумаба для неоперабельной метастатической меланомы [5].

Комбинированная иммунотерапия ипилимумаба с ниволумабом имеет частоту ответов 45-55%, при этом 50% пациентов имеют побочные эффекты 3-5 степени. Высокий уровень сывороточного IL-6 коррелирует с низкой эффективностью ингибиторов контрольных точек иммунного ответа и короткой выживаемостью при многих злокачественных опухолях. Тоцилизумаб – это гуманизированное антитело, блокирующее рецептор IL-6, одобренное для лечения ревматоидных артритов и синдрома высвобождения цитокинов. Являясь иммунодепрессантом, тоцилизумаб купирует иммуноопосредованные нежелательные явления, в том числе резистентные к стероидам.

Исследование было проведено для оценки, может ли тоцилизумаб снизить токсичность и/или повысить эффективность ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Пациентам с метастатической меланомой проводилась иммунотерапия: ипилимумаб в дозе 1 мг/кг и ниволумаб в дозе 3 мг/кг вводили внутривенно каждые 3 недели, 4 раза во время индукции, затем поддержка ниволумабом в течение 2 лет. Тоцилизумаб вводили по 4 мг/кг каждые 6 недель внутривенно в течение первых 24 недель.

В исследование включено 28 пациентов, 14 мужчин и 14 женщин, средний возраст составил 67 лет, ECOG статус пациентов был 0-1. Большинство (24) больных имели IV стадию заболевания и только четверо – IIIC/D стадию. Наблюдалось 5 случаев иммуноопосредованных нежелательных явлений 3-4 степени (энтерит, колит, нефрит, два случая повышения уровня трасаминаз). Медиана наблюдения составила 6 месяцев. Частота объективных ответов равнялась 70% (14 из 20), у двух пациентов сохранялась стабилизация

процесса в течение 18 недель. Четыре пациента имели прогрессирование и двое умерли.

Высокий уровень TNF-альфа коррелировал с 3-4 степенью токсичности, а повышенный уровень IL-6/IL-8 – с прогрессированием опухолевого процесса.

Таким образом, измененный режим комбинированной терапии IPI/NIVO (ипилимумаб 1 мг/кг и ниволумаб 3 мг/кг) с тоцилизумабом обладает многообещающей противоопухолевой активностью с благоприятным профилем токсичности. В дальнейшем будут представлены результаты корреляционных исследований.

На ESMO 2021 продемонстрированы 3-летние результаты лечения пациентов с метастазами меланомы в головной мозг комбинацией ниволумаба (NIVO) и ипилимумаба (IPI) (исследование II фазы CheckMate 204 [6]).

В исследовании показано, что наилучшие результаты лечения меланомы с метастатическим поражением головного мозга комбинацией NIVO + IPI наблюдались у бессимптомных пациентов (когорты А) по сравнению с теми пациентами, которые имели симптомы поражения ЦНС (когорты В). Оценка данных проводилась как исследователями (INV), так и с помощью слепой независимой центральной экспертизы (BICR).

В многоцентровом исследовании пациенты с метастатической меланомой в головной мозг получали комбинацию NIVO 1 мг/кг + IPI 3 мг/кг каждые 3 недели ×4, затем NIVO 3 мг/кг каждые 2 недели до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Первичной конечной точкой был показатель клинической эффективности IC, определяемый как доля пациентов с полным ответом (CR), частичным ответом (PR) или стабильным заболеванием (SD) ≥6 месяцев (RECIST 1.1).

При медиане наблюдения 34 месяца в когорте А и 7,5 месяца в когорте В оценен 101 пациент с бессимптомным течением и 18 пациентов с наличием симптомов поражения ЦНС. Показатели INV- и BICR-ответов были согласованными (табл.2), при этом коэффициент соответствия между оцениваемыми показателями составлял 85% для когорты А и 94% для когорты В. Общий ответ на лечение был значительно выше в когорте пациентов без симптомов поражения ЦНС. ВБП на период 36 месяцев для когорты А составила 54% (95% ДИ 43-64) по INV и 52% (41-62) по BICR, а показатель ОВ составил 72% (62-80). Для когорты В 36-месячный показатель ВБП равнялся 19% (95% ДИ 5-40) по INV и 28% (10-50) по BICR, а ОВ – 37% (14-60). Никаких новых нежелательных явлений или смертей, связанных с лечением, не наблюдалось.

В рамках сессии «Меланомы и другие опухоли кожи» Helen Gogas с коллегами обсудили результаты исследования фазы III MASTERKEY-265 по иммунотерапии Talimogene laherparepvec (T-VEC) в сочетании с пембролизумабом у пациентов с прогрессирующей меланомой. T-VEC – аттенуированный вирус простого герпеса человека 1 типа (не зарегистрирован в России). Комбинированная терапия не позволила достичь первичной конечной точки выживаемости без прогрессирования (ВБП), несмотря на более ранние многообещающие результаты фазы Ib [7].

Продолжение на стр.10

Начало на стр.7

В исследование MASTERKEY-265 были включены 692 пациента с неоперабельной/метастатической (стадия IIIB-IVM1C) меланомой. Пациенты не получали анти-PD-1 терапию. При медиане наблюдения 31,0 месяц отношение рисков (HR) для ВБП – первичной конечной точки наряду с общей выживаемостью (ОВ) – составило 0,86 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,71-1,04; $p=0,13$), при этом медиана ВБП составила 14,3 месяца для T-VEC + пембролизумаб и 8,5 месяца для плацебо + пембролизумаб (рис.6). Данные по ОВ не являются зрелыми, в промежуточном анализе не сообщалось о преимуществе выживаемости (медиана еще не достигнута при T-VEC + пембролизумаб по сравнению с 49,2 месяца с плацебо + пембролизумаб; ОР 0,96; 95% ДИ 0,76-1,22; $p=0,74$). Существенных улучшений показателей при первичном анализе не ожидается.

По мнению доктора Марко Дониа, которое он высказал в дискуссии, разочаровал тот факт, что обнадеживающие результаты ранних клинических исследований не привели к улучшению выживаемости в более крупном исследовании III фазы. Аналогичная история наблюдалась с комбинацией эпикадостат + пембролизумаб в исследовании ECHO-301 / KEYNOTE-252 (Lancet Oncol. 2019; 20 (8): 1083-1097), при этом не было по-

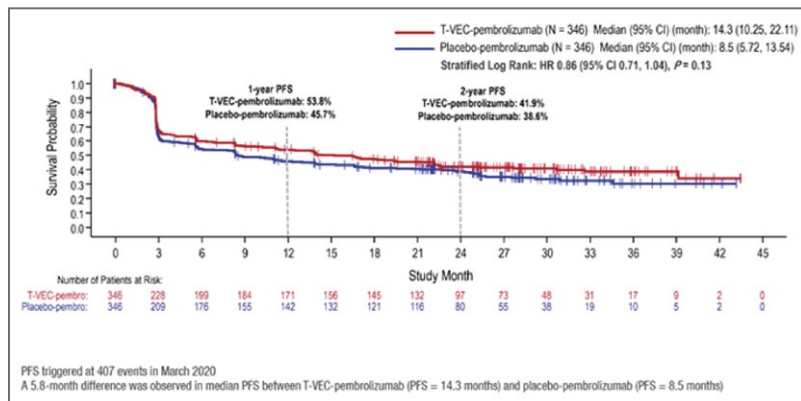


Рисунок 6. Исследование MASTERKEY-265: первичная конечная точка – ВБП не соответствует статистической значимости при медиане наблюдения 31 месяц.

казано преимуществ выживания по сравнению с плацебо + пембролизумаб. Возможно, будущий анализ или исследование, сосредоточенные на подгруппах пациентов с конкретными биомаркерами, могут оказаться более информативными в выявлении пациентов, которые с большей вероятностью выиграют от комбинации.

Несмотря на отрицательные результаты в комбинации с пембролизумабом, T-VEC продолжает играть важную роль в лечении пациентов с меланомой, и новые исследовательские подходы к иммунотерапии с помощью T-VEC продемонстрировали обнадеживающие ранние результаты. Например, было представлено клиническое испытание I фазы внутриопухолевой инъекции аутологических CD1c (BDCA-1)+/CD141 (BDCA-

3) + миелоидных дендритных клеток (MYDC) в сочетании с T-VEC у пациентов с прогрессирующей меланомой (резюме 962MO).

Хотя в исследовании было включено только 13 пациентов, сообщалось о противоопухолевой активности – у 2 пациентов была достигнута патологическая полная ремиссия, у 1 пациента был частичный ответ, а у 2 пациентов был смешанный ответ – с регрессией, происходящей как в местах инъекции, так и в других очагах.

Марко Дониа отметил, что многие потенциальные агенты находятся в разработке, и на данный момент лидером, по-видимому, является онколитическая вирусная терапия, такая как T-VEC, но необходимо определить любые клинические различия между этими методами лечения.

В заключении следует отметить, что, несмотря на достигнутые результаты, изменившие стандарты лечения пациентов с меланомой кожи, и непростую эпидемиологическую обстановку, клинические исследования продолжают. Нерешенных вопросов достаточно. Множество работ посвящены поиску предикторов ответа на противоопухолевую терапию, изучению новых комбинаций, преодолению резистентности, анализу нежелательных явлений. Обсуждение новых данных, применение их в практической онкологии, позволяет повысить эффективность лечения и продлить жизнь нашим пациентам.

Источники:

1. Luke JJ, et al. Pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage II melanoma: Efficacy and safety results from the KEYNOTE-716 double-blind phase III trial. ESMO Congress 2021, Abstract LBA3.
2. Dummer R, et al. 5-year update on COLUMBUS: A randomized phase III trial of encorafenib (enco) + binimetinib (bini) versus enco or vemurafenib (vem) in patients (pts) with BRAF V600-mutant melanoma. Annals of Oncology. 2021; 32 (suppl_5): S867-S905.
3. Hodi FS, et al. Tawbi H.A., E.J. Lipson, D. Schadendorf, P.A. Ascierto, L. Matamala, E.C. Gutiérrez, P. Rutkowski, H.J. Gogas, C.D. Lao,

J.J. De Menezes, S. Dalle, A. Arance, J.J. Grob, L. Toms, K. Jonczak, A.M. Sobieski, G.V. Long. Relatlimab (RELA) + nivolumab (NIVO) vs. NIVO in previously untreated metastatic or unresectable melanoma: Additional efficacy in RELATIVITY-047. Annals of Oncology. 2021; 32 (suppl_5): S867-S905.

4. Ascierto PA, et al. SECOMBIT: the best sequential approach with combo immunotherapy [ipilimumab (I) /nivolumab (N)] and combo target therapy [encorafenib (E)/binimetinib (B)] in patients with BRAF mutated metastatic melanoma. A phase II randomized study. ESMO Congress 2021, LBA40. Annals of Oncology. 2021; 32 (suppl_5): S1283-S1346.
5. Weber JS, et al. Phase II trial of ipilimumab, nivolumab and tocilizumab for unresectable metastatic melanoma. Annals of Oncology. 2021; 32 (suppl_5): S867-S905.
6. Margolin KA, et al. CheckMate 204: 3-year outcomes of treatment with combination nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) for patients (pts) with active melanoma brain metastases (MBM). Annals of Oncology. 2021; 32 (suppl_5): S867-S905.
7. Ribas A, et al. MASTERKEY-265: A phase 3, randomized, placebo (PBO)-controlled study of talimogene laherparepvec (T) plus pembrolizumab (P) for unresectable stage IIIB-IVM1C melanoma (MEL). ESMO Congress 2021, Abstract 1037O.

ESMO 2021 И WCLC 2021: ПАК ЛЕГКОГО



Сакаева Дина Дамировна
ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа

Последние несколько лет были очень богаты на события в терапии опухолей легкого, однако 2021 год не был столь же насыщенным. Среди особо интересных результатов, представленных на ESMO2021 и WCLC 2021, хотелось бы выделить несколько сообщений.

Комбинация ниволумаба и ипилимумаба с двумя циклами химиотерапии увеличивает ОВ у пациентов с НМРЛ с метастатическим поражением головного мозга – об этом свидетельствуют данные исследования CheckMate 9LA, которые были представлены на конференции WCLC 2021 (Carbone D, et al. WCLC Sept. 8-14, 2021, Abstract OA09.01).

Практически в три раза больше пациентов, получавших двойную иммунотерапию, были живы

2 года и более. Медиана ОВ среди пациентов с метастазами в головной мозг составила 19,3 мес. в группе комбинации ниволумаба и ипилимумаба с двумя циклами химиотерапии и только 6,8 мес. в контрольной группе пациентов, получавших стандартную терапию платиновым дуплетом (HR 0,43, 95% CI 0,27-0,67). Однолетняя ОВ составила 67% и 26%, а двухлетняя – 35% и 12% в соответствующих группах.

Преимущество было отмечено также и в показателях выживаемости без прогрессирования. Медиана ВБП составила 10,6 мес. против 4,1 мес. (HR 0,40; 95% CI 0,25-0,64) среди пациентов с метастазами в головной мозг в группах с двойной иммунотерапией и только химиотерапией соответственно. Не отмечалось прогрессиро-

вания через 1 год у 36% пациентов с метастазами в головной мозг, получавших двойную иммунотерапию с добавлением химиотерапии, через 2 года – у 19% пациентов, аналогичные показатели в группе химиотерапии составили 8% и 6%.

Добавление к химиотерапии комбинации ниволумаба и ипилимумаба также увеличило частоту объективных ответов для пациентов с метастазами в головной мозг – 43% против 24%, среди пациентов без метастазов в головной мозг эти показатели были соответственно 37% и 26%. Что касается безопасности – новых сигналов выявлено не было. Частота неврологических осложнений любой степени у пациентов с метастазами в головной мозг в группе с двойной иммунотерапией соста-

вила 22%, в группе химиотерапии – 10%. Большинство осложнений были 1-2 степени тяжести.

Иммунотерапия, направленная на сигнальный путь PD-1/PD-L1, применяемая самостоятельно и в комбинации с ХТ, изменила подходы к лечению метастатического НМРЛ. Комбинация терапии антителами к PD-L1 с ХТ может обеспечить контроль заболевания на ранней стадии. Появляется все больше доказательств того, что совместное применение антител к CTLA-4 с антителами к PD-L1 в комбинации с ХТ или без нее может сопровождаться дополнительными клиническими преимуществами, также как и преимуществами в отношении долгосрочной выживаемости в отдельных популяциях пациентов.

В исследовании POSEIDON

проводилась оценка применения дурвалумаба (антитело к PD-L1) с тремелимумабом (антитело к CTLA-4) или без него в комбинации с выбранными исследователями схемами ХТ в качестве терапии первой линии плоскоклеточного или неплоскоклеточного метастатического НМРЛ.

В исследовании POSEIDON у пациентов с мНМРЛ отмечено значимое улучшение показателей ВБП при применении дурвалумаба в сочетании с ХТ в качестве терапии первой линии по сравнению с ХТ, с положительной динамикой, но без достижения статистической достоверности со стороны ОВ:

- ОР для ВБП – 0,74 (95% ДИ 0,62-0,89; $p=0,00093$);
- ОР для ОВ – 0,86 (95% ДИ 0,72-1,02; $p=0,07581$).

Продолжение на стр.11

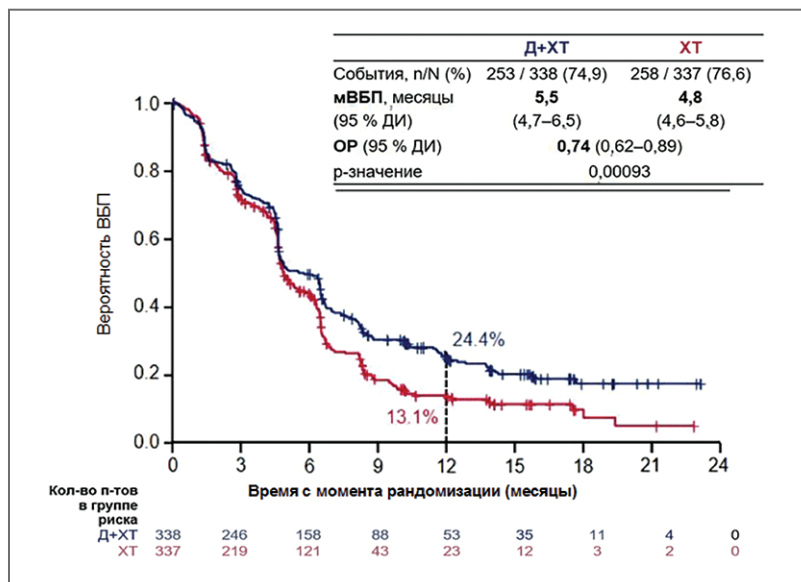


Рисунок 1. Медиана периода наблюдения за цензурированными пациентами на дату среза данных: 10,3 месяца (диапазон 0-23,1).

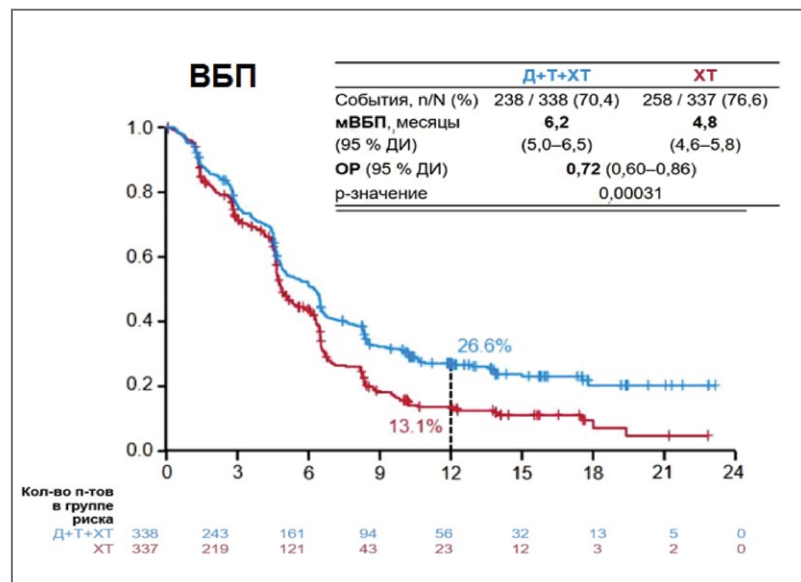


Рисунок 2. Медиана периода наблюдения за цензурированными пациентами на дату среза данных: 10,3 месяца (диапазон 0-23,1).

Начало на стр.10

Дурвалумаб + тремелиумаб + ХТ по сравнению с ХТ в качестве терапии первой линии у пациентов с мНМРЛ продемонстрировали статистически достоверные и клинически значимые улучшения ВБП и ОВ:

- ОР для ВБП – 0,72 (95% ДИ 0,60–0,86; $p=0,00031$);
- ОР для ОВ – 0,77 (95% ДИ 0,65–0,92; $p=0,00304$).

Наиболее заметный положительный эффект на ОВ и ВБП регистрировался среди пациентов с неплоскоклеточным (по сравнению с плоскоклеточным) раком. В целом во всех трех группах терапии не было выявлено различий в профиле токсичности, также не было зарегистрировано новых сигналов по осложнениям. Добавление тремелиумаба к комбинации дурвалумаб + ХТ не сопровождалось значимым увеличением числа случаев прекращения терапии. Частота прекращения терапии в связи с развитием нежелательных явлений составила 15,5% и 14,1% в группе Д+Т+ХТ и в группе Д+ХТ соответственно. Таким образом, комбинация дурвалумаб + тремелиумаб + ХТ представляет собой перспективный новый вариант терапии первой линии мНМРЛ.

1171МО – практическое исследование PACIFIC-R, представленное на ESMO 2021: продолжительное лечение и промежуточный анализ выживаемости без прогрессирования

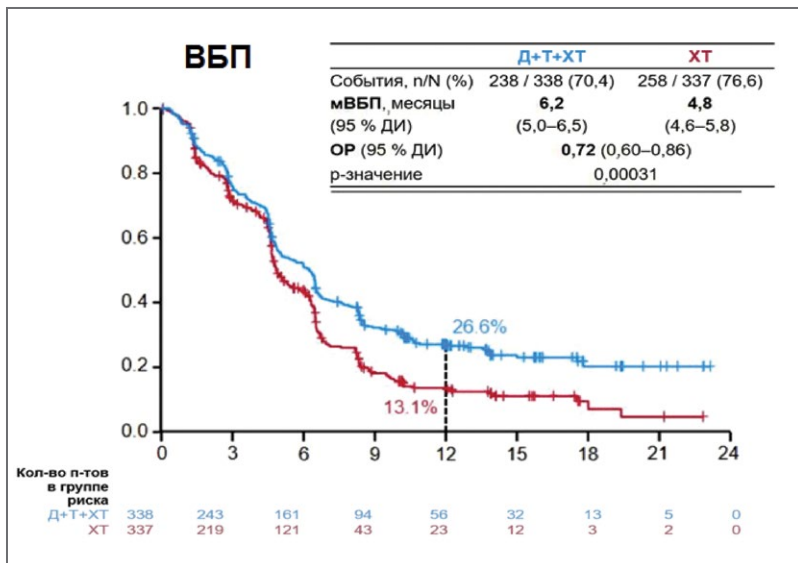


Рисунок 3. Медиана периода наблюдения за цензурированными пациентами на дату среза данных: 34,9 месяца (диапазон 0–44,5).

ХЛТ в изучаемых подгруппах в целом соответствовала результатам предыдущих анализов исследования PACIFIC, включая подгруппы по экспрессии PD-L1.

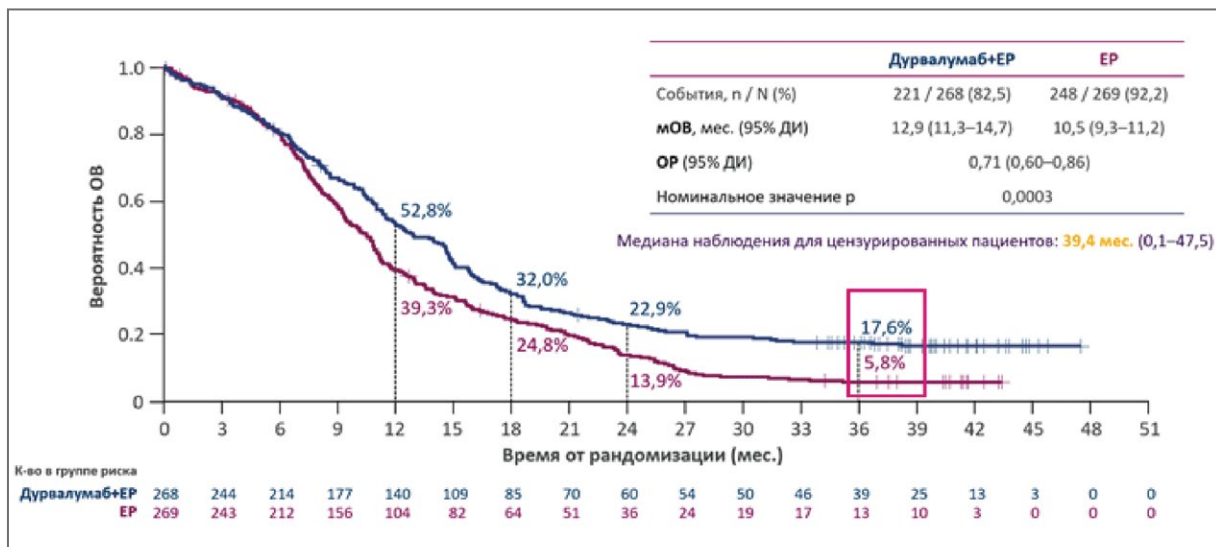
Показатели частоты отмены терапии дурвалумабом вследствие НЯ (16,7%) и прогрессирования заболевания (26,9%) соответствовали таковым в исследовании PACIFIC (15,4% и 31,3% соответственно). События типа пневмонита/ИБЛ были контролируемы и в основном имели среднюю степень тяжести, что согласуется с исследованием PACIFIC. На конгрессе ESMO 2021 также были представлены результаты 3-летнего наблюдения в исследовании CASPIAN по лечению мелкоклеточ-

ного рака легкого, номинальное значение $p=0,0003$;

- в 3 раза больше пациентов были живы в группе дурвалумаб + ЕР по сравнению с ЕР (17,6% и 5,8%);
- преимущество комбинации дурвалумаба с ХТ в отношении ОВ по-прежнему отмечалось у всех пациентов с рМРЛ независимо от исходных демографических характеристик, распространенности опухолевого процесса и применяемого препарата платины;
- не отмечено существенных различий между группами дурвалумаб + ЕР и ЕР по частоте серьезных НЯ (32,5% и 36,5% соответственно), частоте НЯ (с любой причинно-следственной связью), приведших к смерти (5,3% и 6,0% соответственно), а также частоте НЯ (связанных с терапией), приведших к смерти

В CASPIAN часть пациентов предоставила образцы крови, полученные до введения первой дозы терапии, для генетических исследований. Образцы использованы для проведения HLA типирования. Проанализированы 6 аллелей HLA I класса и 6 аллелей HLA II класса.

Наличие аллеля HLA-DQB1*03:01 было ассоциировано с увеличением ОВ в группе Д+Т+ЕР, но не в других группах. HLA-DQB1*03:01-позитивные ($n=58$) в сравнении с HLA-DQB1*03:01-негативными ($n=84$): ОР 0,59 (95% ДИ 0,39–0,88). Вероятно, это связано с ролью HLA-DQB1*03:01 в иммунном ответе, ведь HLA II класса презентруют опухолевые неоантигены CD4+ Т-лимфоцитам, активность которых, в свою очередь, подавляется при гиперэкспрессии CTLA-4.



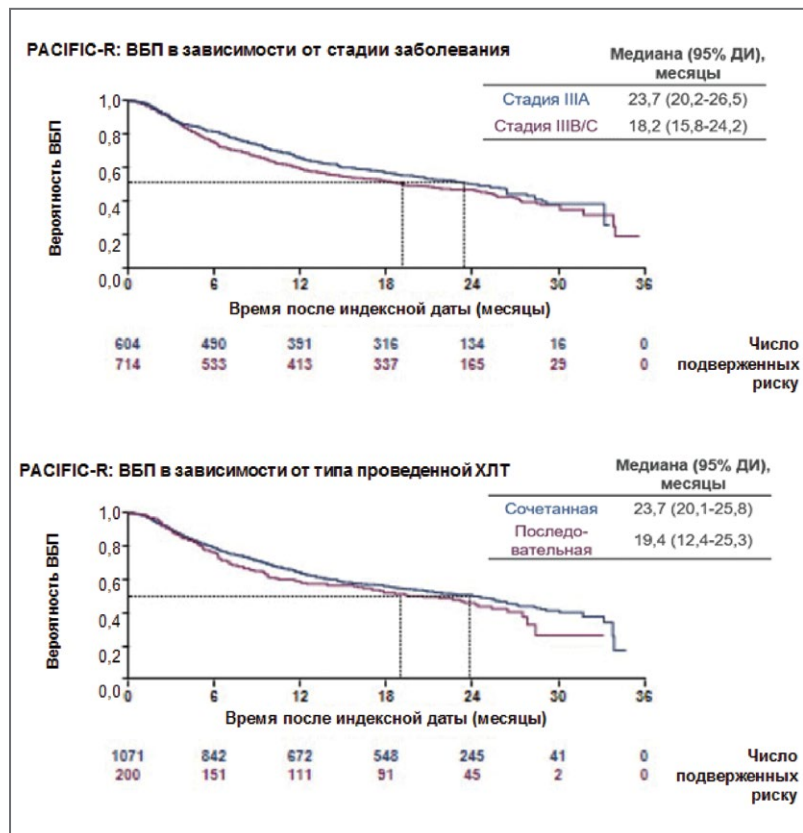
с ХТ продолжает демонстрировать убедительное преимущество над стандартной схемой ХТ в первой линии рМРЛ:

- достоверное снижение риска смерти на 29%, ОР=0,71 (95% ДИ

(2,3% и 0,8% соответственно).

В рамках эксплоративного, не запланированного протоколом анализа оценили взаимосвязь между HLA I/II генотипом и ответом на терапию в исследовании CASPIAN.

Ингибирование CTLA-4 может усиливать противоопухолевый иммунный ответ на фоне блокады PD-L1. Без сомнения, требуется дальнейшее изучение DQB1*03:01 и его роли в опухолевом микроокружении.



ния у пациентов с нерезектабельным НМРЛ стадии III, получавших дурвалумаб после химиолучевой терапии. В исследовании 3 фазы PACIFIC дурвалумаб приводил к значимому улучшению первичных конечных точек ОВ и ВБП у пациентов с нерезектабельным НМРЛ стадии III и отсутствием прогрессирования заболевания после ХЛТ; обновленные результаты примерно за 5 лет наблюдения показали устойчивое преимущество режима PACIFIC, который стал стандартом лечения у этой популяции пациентов, в отношении ОВ и ВБП.

- Медиана ВБП в клинической практике (21,7 месяца) была выше, чем описанная медиана ВБП для группы дурвалумаба в исследовании PACIFIC (16,9 месяца).
- Эффективность дурвалумаба после

ного рака легкого.

Согласно ранее опубликованным результатам, применение дурвалумаба в сочетании с ХТ в первой линии лечения распространенного МРЛ привело к достоверному увеличению ОВ, по сравнению с только ХТ (ОР=0,75; 95% ДИ 0,62–0,91; номинальное значение $p=0,0032$), при медиане наблюдения более двух лет преимущество в ОВ в группе дурвалумаб + ЕР сохранялось, в группе дурвалумаб + тремелиумаб + ЕР первичная конечная точка (ОВ) не была достигнута.

Впервые опубликованы результаты 3-летнего наблюдения за популяцией пациентов, получающих ИТ+ХТ в первой линии лечения рМРЛ.

При медиане наблюдения более 3 лет комбинация дурвалумаба

RUSSCO ПРОВЕЛО ЭКЗАМЕН ESMO В МОСКВЕ

Знаменательное событие в сфере онкологии состоялось 18 сентября 2021 г. в Москве: впервые одной из площадок проведения для российских врачей Экзамена Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) стала наша столица. Кроме Москвы экзамен проводился одновременно в Париже, Мадриде, Багдаде, Каире и других городах мира – всего в 15 странах.

Данное мероприятие – результат плодотворного сотрудничества ESMO с Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO), которому и было поручено принимать экзамены у молодых специалистов – членов ESMO, которых собралось около 50 человек. География оказалась весьма обширной: буквально от Владивостока до Стамбула, поскольку экзаменуемые представляли не только различные города нашей страны, но и зарубежные государства.

Следует отметить, что в некоторых странах, например, в Словении и Швейцарии, такой экзамен уже стал обязательной письменной частью для получения сертификата медицинского онколога. В остальных странах Экзамен ESMO подтверждает отличные знания в области медицинской онкологии по критериям Европейского общества медицинской онкологии.



Сам экзамен представлял собой 100 тестовых заданий на английском языке, на которые необходимо было ответить в течение 150 минут. Вопросы касались в основном диагностики и лекарственного лечения злокачественных новообразований, а около 10% из них были посвящены онкогематологии.

Немаловажно и то, что для части молодых иногородних онкологов была предусмотрена возможность получения гранта, который позволил покрыть затраты, связанные с поездкой и проживанием в Москве. Это стало возможным благодаря спонсорской поддержке российской фармацевтической компании «Биокад».

Экзамен ESMO позволил молодым специалистам использовать уникальную возможность попробовать свои силы в отношении знаний медицинской онкологии. Итоговый экзаменационный анализ будет проводиться на базе Бернского университета (Швейцария). Все участники, успешно сдавшие экзамен, будут аттестованы и получат соответствующий сертификат на пятилетний период своей деятельности.

УГОЛОК РАДИОТЕРАПЕВТА



Денегина Наталья Владимировна
К.м.н., заведующая радиологическим отделением
ГУЗ ОКОД, директор Центра
лучевой терапии «ЭрСпей»,
Ульяновск

Паллиативная лучевая терапия после стентирования у больных распространенным раком пищевода

Продолжительность жизни больных с распространенным раком пищевода очень невелика – 6-8 месяцев, и у подавляющего большинства пациентов имеется дисфагия вплоть до полной непроходимости пищи. Постановка саморасправляющегося стента – типичное паллиативное вмешательство для таких больных, однако дальнейший рост опухоли продолжает ухудшать проявления дисфагии. Исследователи из нескольких центров Великобритании постарались определить, насколько эффективно паллиативное облучение в плане сдерживания нарастающей дисфагии у больных с установленным стентом [1]. В проспективное рандомизированное исследование 3 фазы было включено 220 некурабельных больных раком пищевода со стентом, для ИТТ анализа – 199 из них (102 – в группе наблюдения после постановки стента, 97 – в группе ЛТ). Облучение проводилось в 2 режимах: 20 Гр за 5 фракций или 30 Гр за 10 фракций. Первичной конечной точкой было выбрано усугубление дисфагии более чем на 11 пунктов по опроснику QLQ-OG25 или смертность за 12 недель. Увы, паллиативная лучевая терапия не повлияла на дальнейшее усугубление дисфагии: оно отмечено у 36 (49%) пациентов группы поддерживающего лечения и у 34 (45%) из группы ЛТ (OR 0,82; 95% CI 0,40-1,68; $p=0,59$). Не было разницы и в показателях выживаемости: медиана ОВ составила 19,7 недель в группе поддерживающего лечения против 18,9 недель в группе облучения ($p=0,70$). Однако средний промежуток времени до кровотечения или госпитализации в связи с кровотечением оказался больше у облученных пациентов: 65,9 недель против 49,0 недель ($p=0,038$). Наиболее частым осложнением 3-4 степени оказалась слабость, встречающаяся чаще после облучения (23% против 19%). В целом авторы сделали вывод, что проведение лучевой терапии в этой сложной ка-

тегории больных с инкурабельным раком пищевода после стентирования нецелесообразно, за исключением, возможно, только тех, у кого имеется повышенный риск кровотечения из опухоли.

Дурвалумаб в комбинации с SBRT в качестве неoadъюванта при раннем НМРЛ

Ряд исследований 2 фазы по применению анти-PD-1 и анти-PD-L1 иммунопрепаратов в качестве монотерапии в неoadъюванте при раннем НМРЛ продемонстрировали частоту близких к полным патоморфологических ответов в диапазоне 15-45%. Американские исследователи из одного из центров Нью-Йорка предположили, что добавление SBRT позволит увеличить частоту ответов за счет активации противоопухолевого иммунного ответа [2]. В исследование 2 фазы было включено 60 пациентов с ранним НМРЛ I-IIIА стадий, которые на неoadъювантном этапе получали либо только дурвалумаб в монорежиме (30 больных), либо комбинацию дурвалумаба с SBRT на первичную опухоль (30 больных). Препарат вводился дважды 1 раз в 3 недели, в группе ЛТ – сразу после облучения в дозе 24 Гр за 3 фракции. Пациенты без системного прогрессирования шли на оперативное лечение. Первичной конечной точкой являлся патоморфологический ответ в первичной опухоли, близкий к полному.

В каждой группе по 26 (87%) больных было прооперировано. При этом почти полный ответ был достигнут у 2 больных из группы монотерапии (6,7%) и у 16 (53,3%) – из группы комбинации, из них у половины – полный патоморфологический регресс. При этом толерантность лечения была вполне удовлетворительной, обошлось без токсичности 5 степени, хотя избежать клинически выраженных осложнений не удалось (частота их была примерно одинакова – 17% в группе монотерапии и 20% в группе комбинации). Авторы пришли к мнению, что подобный неoadъювантный подход имеет право на существование, необходимо продолжать исследование. Тем не менее, сомнения в его целесообразности остаются. Учитывая появление новых данных о высокой эффективности SBRT у больных ранним НМРЛ в сравнении с хирургическим лечением (Chang JY et al, Lancet Oncol 2021), не рациональнее ли глубже изучить эффективность консервативного подхода (SBRT с иммунотерапией), чем вновь возвращаться к проблеме трехмодального лечения раннего НМРЛ с весьма сомнительными преимуществами?

НМРЛ: ХЛТ и дурвалумаб у пациентов с мутацией KEAP1-NFE2L2

Консолидирующая иммунотерапия после радикального химиолучевого лечения нерезектабельного НМРЛ III стадии стала

стандартом, позволив значительно улучшить показатели ВБП и ОВ, это продемонстрировали результаты исследования PACIFIC в 2017 году, и на протяжении 5 лет тенденция сохраняется. Дополнительные анализы исследования показали, что от иммунотерапии дурвалумабом выигрывали различные подгруппы пациентов, в том числе и те, кто изначально имел низкую экспрессию PD-L1 (менее 1%) – это одно из проявлений синергизма лучевой/химиолучевой терапии и иммунотерапии. Еще одно достижение подобной комбинации продемонстрировали американские исследователи из Memorial Sloan Kettering Cancer Center [3].

Известно, что примерно четверть больных НМРЛ имеют мутации генов KEAP1-NFE2L2, и ранее было показано, что они являются причиной высокой радиорезистентности опухолей и ранних локорегионарных рецидивов более чем у половины пациентов, прошедших ХЛТ. Shaverdian et al. в ретроспективном исследовании поставили задачу оценить, насколько эффективен дурвалумаб в этой когорте больных и способен ли он нивелировать различия в частоте локорегионарных рецидивов.

Сто двадцать больных местнораспространенным НМРЛ III стадии были распределены в группы только одновременной ХЛТ (54 пациента) и ХЛТ с последующей иммунотерапией (66 больных). Частота локорегионарных рецидивов за 12 месяцев оказалась более чем в 2 раза ниже с дурвалумабом (18% против 39%, $p=0,002$), как и ожидалось (рис.1). KEAP1-NFE2L2-мутация явилась предиктором ЛРР (HR 3,9; 95% CI 1,6-9,8; $p=0,003$), но при этом добавление дурвалумаба действительно ликвидировало различия в частоте ЛРР между мутантными и немутантными опухолями ($p=0,541$), и мутация KEAP1-NFE2L2 перестала быть предиктивным фактором для этой сложной категории больных (рис.2,3). При этом у больных с выявленной мутацией дурвалумаб значительно снижал частоту ЛРР по сравнению с группой больных, получивших только ХЛТ: 25% рецидивов за 12 месяцев против 60% ($p=0,021$). Без сомнения, это еще одна победа в копилке консолидирующей иммунотерапии.

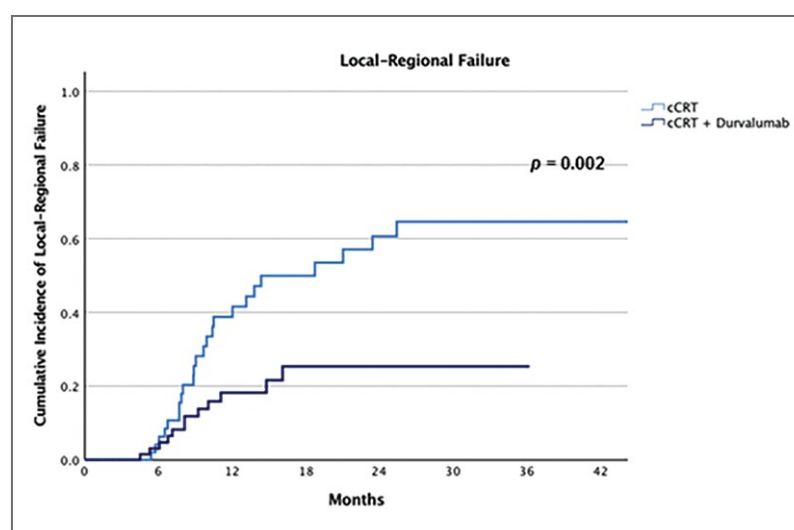


Рисунок 1. Частота ЛРР после ХЛТ и ХЛТ + дурвалумаб.

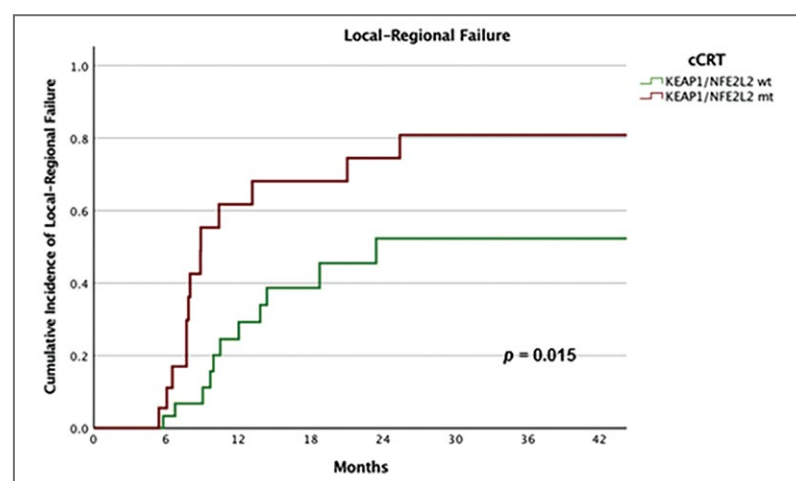


Рисунок 2. Частота ЛРР после ХЛТ у пациентов с KEAP1-NFE2L2 мутацией.

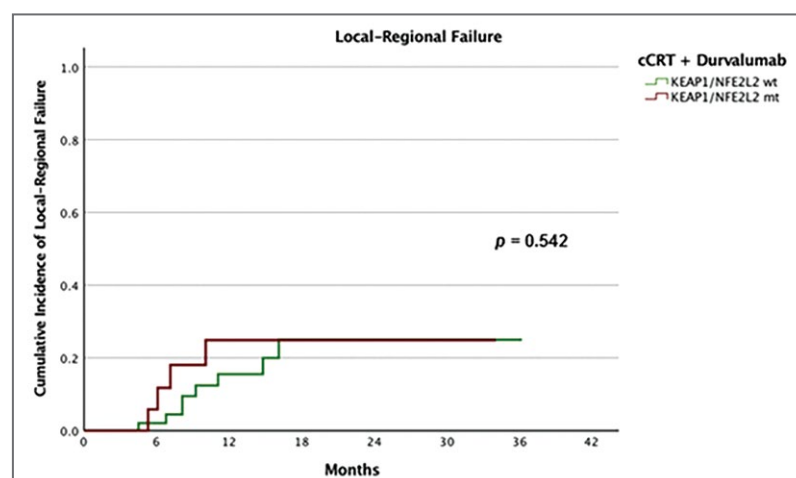


Рисунок 3. Частота ЛРР после ХЛТ+дурвалумаб у пациентов с KEAP1-NFE2L2 мутацией.

Неoadъювантная ХТ+ХЛТ при местнораспространенном раке прямой кишки

Подход TNT – тотального неoadъювантного лечения – при местнораспространенном раке прямой кишки набирает обороты. Результаты недавнего французского исследования UNICANCER-PRODIGE 23 [4] еще раз подтверждают это. Мультицентрическое рандомизированное исследование 3 фазы проводилось с 2012 по 2017 годы в 35 центрах Франции, общее число пациентов – 461 с cT3 или cT4 M0, рандомизированных на две группы: группа TNT (FOLFIRINOX до 6 курсов, затем ХЛТ (50 Гр на фоне капецитабина), операция и 3 курса адъювантной ХТ по схеме FOLFOX6) и группа стандартного лечения (ХЛТ, операция + 6 месяцев адъювантной ХТ). Первичная конечная точка – выживаемость без прогрессирования за 3 года, оцененная в популяции ИТТ. Средний период наблюдения составил 46,7 месяца, и показатели ВБП оказались достоверно лучше в группе TNT: 76% против 69% (HR 0,69; 95% CI 0,49-

0,97; $p=0,034$). На неoadъювантном этапе частота и выраженность осложнений практически не различались. Осложнения 3-4 степени в адъюванте встречались в 2-2,5 раза чаще у пациентов группы стандартного лечения. Трое пациентов погибло в процессе лечения: 1 – в экспериментальной группе и 2 – в стандартной.

Результаты исследования подтверждают, что подобный подход (тотальное неoadъювантное лечение) в ближайшее время изменит стандартную практику лечения местнораспространенного рака прямой кишки по причине более высокой эффективности и лучшей переносимости.

Литература:

- Adamson D, Byrne A, Porter C, et al. Palliative radiotherapy after oesophageal cancer stenting (ROCS): a multicentre, open-label, phase III randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021 Apr; 6(4): 292-303.
- Altorki NK, McGraw TE, Borczuk AC, et al. Neoadjuvant durvalumab with or without stereotactic body radiotherapy in patients with early-stage non-small-cell lung cancer: a single-centre, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Jun; 22(6): 824-835.
- Shaverdian N, Offin M, Shepherd AM, et al. The Impact of Durvalumab on Local-Regional Control in Stage III NSCLCs Treated with Chemoradiation and on KEAP1-NFE2L2-Mutant Tumors. *Journal of Thoracic Oncology.* 2021; 16(8): 1392-1402.
- Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase III trial. *Lancet Oncol.* 2021 May; 22(5): 702-715.

ESMO 2021: ОПУХОЛИ ЖКТ

Семиглазова Татьяна Юрьевна
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
ГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург
Шарашенидзе Софи́ко Мамуковна
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

С 16 по 21 сентября 2021 г. состоялся конгресс Европейского общества медицинской онкологии (European Society of Medical Oncology, ESMO) в онлайн-режиме. На ежегодном конгрессе ESMO были представлены более 1200 докладов, из которых более 380 посвящены лечению опухолей желудочно-кишечного тракта. В данном обзоре приведены наиболее значимые результаты исследований, доложенных на заседаниях конгресса, которые касались вопросов противоопухолевой лекарственной терапии злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта.

Рак пищевода и пищеводно-желудочного перехода, рак желудка

Janjigian Y.Y. и соавт. представили обновленные результаты рандомизированного исследования III фазы CheckMate-649 по изучению эффективности лекарственной терапии на основе ниволумаба у больных распространенным раком желудка и пищеводно-желудочного перехода и аденокарциномой пищевода в 1-й линии терапии [1]. Согласно ранее полученным данным исследования (апрель 2021 г.), комбинация ниволумаба + ХТ при метастатическом раке желудка и пищеводно-желудочного перехода и аденокарциноме пищевода была одобрена FDA. В исследовании были проанализированы сведения о ранее не леченных больных с распространенным раком желудка и пищеводно-желудочного перехода и аденокарциномой пищевода без экспрессии HER2. Пациенты (n=2031) были рандомизированы в соотношении 1:1:1 на 3 группы:

- группа ниволумаба (360 мг каждые 3 недели или 240 мг каждые 2 недели) в комбинации с химиотерапией (XELOX каждые 3 недели или FOLFOX каждые 2 недели);
- группа ниволумаб 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг (4 введения, далее ниволумаб 240 мг каждые 2 недели);
- группа химиотерапии.

К первичным конечным оценочным точкам относились общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) для группы ниволумаб + ХТ против ХТ у пациентов с PD-L1 CPS ≥5. Вторичными конечными точками являлись ОВ в группе больных, получавших ниволумаб + ХТ против ХТ (вначале при PD-L1 CPS ≥1, далее в общей группе больных) и ОВ в группе ниволумаб + ипилимумаб против ХТ (вначале при PD-L1 CP ≥5, далее в общей группе больных).

Клинически значимое преимущество ОВ было отмечено только у больных с PD-L1 CPS ≥5 в группе ниволумаба +ХТ: медиана ОВ составила 14,4 мес (13,1-16,2 мес.) против 11,1 мес. (10,0-12,1 мес.) в группе ХТ; ОР=0,70 (95% ДИ 0,61-0,81). В группе пациентов с PD-L1 CPS ≥5 добавление ниволумаба к химиотерапии снизило риск смерти на 30% и увеличило 2-годовалую ОВ

на 12%, тогда как в общей группе снизило риск смерти на 21%, увеличив 2-годовалую ОВ на 9% (рис.1). Преимущество ВБП также сохранялось при применении комбинации

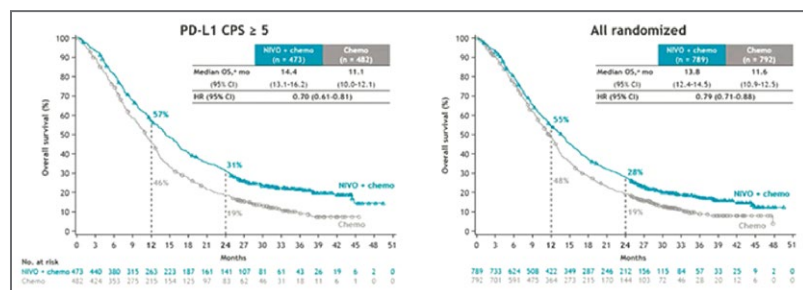


Рисунок 1. Исследование CheckMate-649: ниволумаб + ХТ в 1-й линии терапии больных распространенным раком желудка, пищеводно-желудочного перехода и аденокарциномой пищевода [1].

ниволумаб + ХТ против ХТ, как в группе больных с PD-L1 CPS ≥5, так и в общей группе больных. Сообщалось о 5 новых случаях полного регресса опухоли у пациентов с PD-L1 CPS ≥5 на фоне терапии ниволумабом + ХТ. При применении комбинации ниволумаба и ипилимумаба в группе больных с PD-L1 CPS ≥5 вторичная конечная точка (ОВ) не была достигнута: медиана ОВ составила 11,2 мес. (9,2-13,4 мес.) в группе ниволумаб + ипилимумаб против 11,6 мес. (10,1-12,7 мес.) в группе ХТ; ОР=0,89 (96,5% ДИ 0,71-1,10), p=0,2302. Проведение исследования в группе комбинированной иммунотерапии было приостановлено по причине частого развития серьезных нежелательных явлений и случаев летальных исходов. Также не было отмечено преимущества в ВБП. Однако при анализе базы данных увеличение медианы ОВ и частоты объективных ответов на фоне комбинированной иммунотерапии наблюдалось в подгруппе больных с микросателлитной нестабильностью (n=21). В схожем исследовании CheckMate-648, которое было представлено ранее в ходе конгресса ASCO 2021, было отмечено значительное увеличение ОВ при применении комбинации ниволумаб + ипилимумаб у больных только плоскоклеточным раком пищевода с PD-L1 ≥1%. Вероятно, существует несколько причин различий результатов этих двух исследований:

- во 2-й линии исследования CheckMate-649 по причине «crossover-эффекта» в группе ниволумаб + ипилимумаб 47% пациентов получали ХТ и только 9-12% пациентов в группе ХТ получали иммунотерапию;
- другой важной причиной различий могло стать применение разных реагентов для тестирования PD-L1 статуса: в исследовании CheckMate-649 оценка PD-L1 выполнялась при помощи теста 28-8 pharmDx с более высокой чувствительностью и, как следствие, большей вероятностью получения ложноположительных результатов;
- в-третьих, использование различных режимов ниволумаба и ипилимумаба в исследованиях могло повлиять на значительно более

высокую частоту развития серьезных нежелательных явлений и летальных исходов в группе ниволумаб + ипилимумаб исследования CheckMate-649 (исследование в этой подгруппе было приостановлено).

В целом, данные исследования CheckMate-649 еще раз доказывают эффективность комбинации ниволумаб + ХТ в первой линии терапии распространенного рака желудка, пищеводно-желудочного перехода и аденокарциномы пищевода при PD-L1 CPS ≥5.

Не вызывает сомнений и различная биология плоскоклеточного рака и аденокарциномы пищевода. Давно назрела необходимость проведения отдельных клинических исследований этих двух заболеваний по причине их разной чувствительности к системной терапии, включая и иммунотерапию.

Колоректальный рак

В ходе конгресса ESMO 2021 были доложены результаты двух исследований II фазы по изучению эффективности иммунотерапии у пациентов с профицитом белков системы репарации ДНК/микросателлитной стабильностью. Доказано, что ингибиторы иммунных контрольных точек обладают выраженным эффектом при микросателлитной нестабильности/дефиците белков репарации (dMMR), однако остается неизученной роль иммунотерапии при микросателлитной стабильности и профиците белков системы репарации ДНК. Обсуждались несколько гипотез перевода «холодных» опухолей в «горячие», т.е. чувствительные к иммунотерапии. Так, в многоцентровом однорукавом исследовании MAYA (n=135) были проанализированы сведения о ранее предлеченных больных метастатическим колоректальным раком с микросателлитной стабильностью и инактивированным геном MGMT [2]. Метилгуанин-ДНК метилтрансфераза (MGMT) отвечает за репарацию повреждений ДНК при применении различных алкилирующих агентов. При инактивации гена MGMT (вследствие метилирования) опухоль

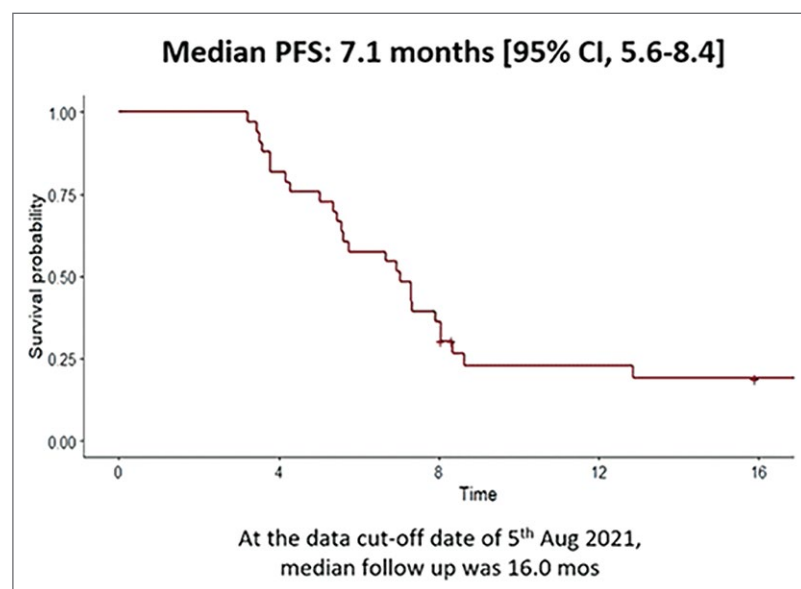


Рисунок 2. Исследование MAYA: темозоломид + ниволумаб + ипилимумаб у больных предлеченным метастатическим колоректальным раком с микросателлитной стабильностью и инактивированным геном MGMT [2].

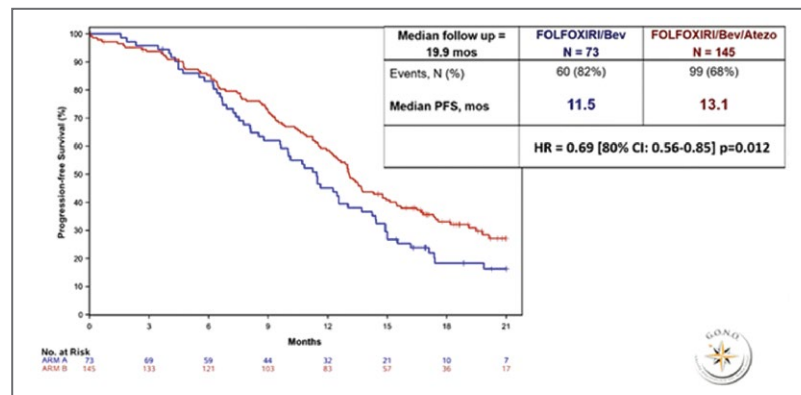


Рисунок 3. Исследование ATEZOTRIBE (II фаза): FOLFOXIRI + бевацизумаб против FOLFOXIRI + бевацизумаб + атезолизумаб у больных метастатическим колоректальным раком вне зависимости от MMR статуса [3].

становится более чувствительной к алкилирующим агентам. Исследователями предполагалось, что применение такого алкилирующего агента как темозоломид позволит превратить «холодную опухоль» (с микросателлитной стабильностью и инактивированным геном MGMT) в «горячую». Все вышеизложенное определило актуальность данного исследования, целью которого являлась оценка безопасности и эффективности 2 циклов монохимиотерапии темозоломидом, а также последующих 4 циклов комбинированной иммунотерапии по схеме ипилимумаб в дозе 1 мг/кг каждые 8 недель + ниволумаб в дозе 480 мг каждые 4 недели. Первичной конечной точкой являлась ВБП в течение 8 месяцев. Вторичными конечными точками были ОВ, частота объективных ответов и безопасность. Первичная конечная точка была достигнута. В исследовании были проанализированы сведения о 135 пациентах, из которых только 33 пациента приступили ко второму «иммунотерапевтическому» этапу лечения. Выживаемость без прогрессирования в течение 8 месяцев составила 32%, медиана ВБП – 7,1 мес. [95% ДИ 5,6-8,4], медиана ОВ – 18,5 мес. [95% ДИ 14 – не достигнута] и частота объективного ответа – 39%.

В другом проспективном исследовании ATEZOTRIBE были проанализированы сведения о больных метастатическим колоректальным раком вне зависимости от MMR статуса [3]. В роли «спички» в данном исследовании II фазы выступала комбинация цитостатиков FOLFOXIRI и бевацизумаба, которая должна была «зажечь» чувствительность к иммунотерапии, увеличив экспозицию неоантигенов и иммунную инфильтра-

цию микроокружения опухоли.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:2 на две группы: FOLFOXIRI + бевацизумаб (группа А) против FOLFOXIRI + бевацизумаб + атезолизумаб (группа В) с дальнейшим проведением до прогрессирования соответственно поддерживающей терапии 5-ФУ + лейковорин + бевацизумаб против 5-ФУ + лейковорин + бевацизумаб + атезолизумаб. Первичной конечной точкой являлась ВБП. Основными характеристиками пациентов были (группа А/В): правосторонняя локализация опухоли (44%/44%), синхронные метастазы (89%/86%), метастатическое поражение только печени (22%/22%), наличие мутации в гене RAS (71%/73%), наличие мутации в гене BRAF (14%/8%) и дефицит репарации dMMR (7%/6%).

При медиане наблюдения 19,9 мес. (рис.3) было отмечено значимое увеличение ВБП при добавлении атезолизумаба – 13,1 мес. против 11,5 мес. (ОР=0,69; 80% ДИ 0,56-0,85; p=0,012), однако отсутствовал выигрыш в частоте объективных ответов (59% против 64%, p=0,412). Численное преимущество ВБП при назначении атезолизумаба было отмечено в группе больных с профицитом белков репарации ДНК (pMMR) – 12,9 мес. против 11,4 мес. (ОР=0,78; 80% ДИ 0,62-0,97; p=0,071).

Гепатоцеллюлярный рак

Vogel A. и соавт. представили результаты исследования II фазы IMMUTACE по изучению эффективности комбинированного метода лечения больных гепатоцеллюлярным раком промежуточной

Продолжение на стр.15

Начало на стр.7

стадии, включающего проведение трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) и иммунотерапии ниволумабом [4]. Пациентам выполнялась ТАХЭ, далее проводилась терапия ниволумабом в дозе 240 мг 1 раз в 2 недели до прогрессирования заболевания (максимальная длительность терапии составляла 2 года). Первичной конечной точкой являлась частота объективных ответов, вторичными конечными точками – ВВП, ОВ, время до отмены лечения и безопасность.

Частота объективных ответов составила 71% (рис.4), медиана ВВП – 6,14 мес., медиана ОВ – 28,3 мес. (предварительные данные). Побочные эффекты ≥ 3 степени наблюдались у 34,7% пациентов. Таким образом, исследование достигло первичных конечных точек, доказав эффективность комбинированного метода лечения, включающего ТАХЭ и иммунотерапию ниволумабом, у больных гепатоцеллюлярным раком промежуточной стадии.

Рак поджелудочной железы

Conroy T. с соавторами [5] представили 5-летние результаты исследования PRODIGE, оценивающего эффективность адъювантных

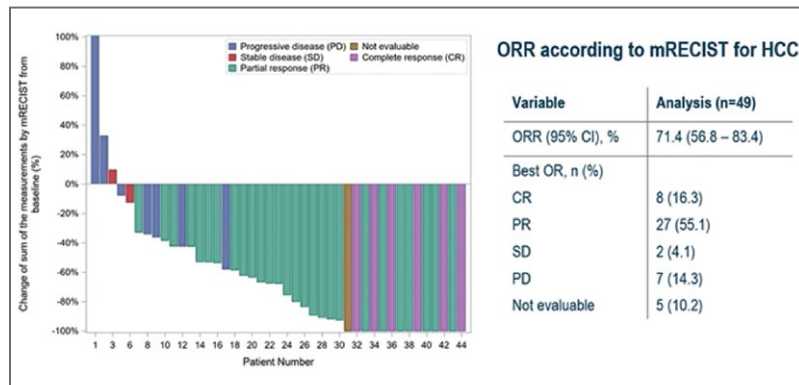


Рисунок 4. Исследование IMMUTACE: комбинация трансартериальной химиоэмболизации и иммунотерапии ниволумабом в дозе 240 мг 1 раз в 2 недели до прогрессирования заболевания (максимальная длительность терапии составила 2 года) у больных гепатоцеллюлярным раком промежуточной стадии [4].

режимов mFOLFIRINOX против гемцитабина у больных операбельным раком поджелудочной железы (n=493).

При медиане наблюдения 69,7 мес. 5-летняя БРВ в группе mFOLFIRINOX составила 26,1% (95% ДИ 20,5-32,1) против 19,0% (95% ДИ 14,3-24,3) в группе гемцитабина; ОР=0,66 (95% ДИ 0,54-0,82), $p=0,0001$.

Медиана ОВ (рис.5) составила 53,5 мес. (95% ДИ 43,5-58,4) против 35,5 мес. (95% ДИ 30,1-40,3) соответственно; ОР=0,68 (95% ДИ 0,54-0,85), $p=0,0009$. Пятилетняя ОВ составила 43,2% (95% ДИ 36,5-49,7) в группе mFOLFIRINOX

против 31,4% (95% ДИ 25,5-37,5) в группе гемцитабина. Важно, что существенными прогностическими факторами, влияющими на ОВ, помимо режима адъювантной терапии, являлись частота выполняемых операций по поводу рака поджелудочной железы в клиническом центре, степень дифференцировки опухоли и стадия заболевания.

Таким образом, 5-летние результаты исследования PRODIGE безапелляционно подтвердили преимущество назначения адъювантного режима mFOLFIRINOX по сравнению с гемцитабином у больных операбельным раком поджелудочной железы.

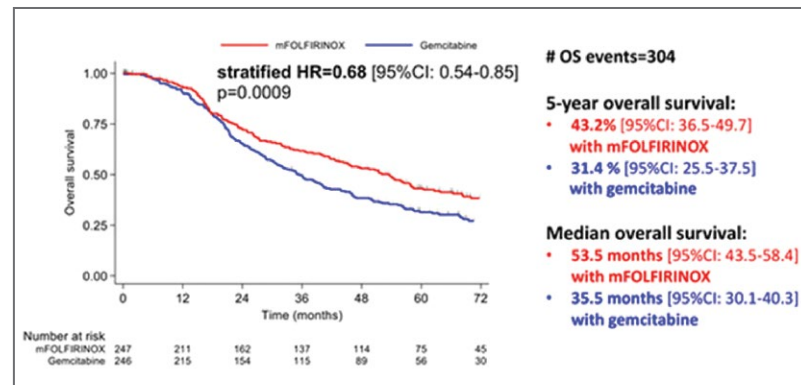


Рисунок 5. Исследование PRODIGE: mFOLFIRINOX против гемцитабина в адъювантном режиме у больных раком поджелудочной железы [5].

Источники:

1. Janjigian Y, et al. LBA7 Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (Chemo) or ipilimumab (IPI) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJ/EAC): CheckMate 649 study. *Annals of Oncology*. 2021; 32 (suppl_5): S1283-S1346.
2. Pietrantonio F, et al. 3830 MAYA trial: Temozolomide (TMZ) priming followed by combination with low-dose ipilimumab and nivolumab in patients with microsatellite stable (MSS), MGMT silenced metastatic colorectal cancer (mCRC).
3. Cremolini C, et al. LBA20 FOLFOXIRI

plus bevacizumab (bev) plus atezolizumab (atezo) versus FOLFOXIRI plus bev as first-line treatment of unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) patients: Results of the phase II randomized AtezoTRIBE study by GONO.

4. Vogel A, et al. LBA37 IMMUTACE: A biomarker-orientated, multi center phase II AIO study of transarterial chemoembolization (TACE) in combination with nivolumab performed for intermediate stage hepatocellular carcinoma (HCC).

5. Conroy T, et al. LBA57 Unicancer PRODIGE 24/CCTG PA6 trial: Updated results of a multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX (mFFX) versus gemcitabine (gem) in patients (pts) with resected pancreatic ductal adenocarcinomas (PDAC).

9 → 11 НОЯБРЯ • МОСКВА



РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС — 2021



COVID-free зона

подробнее на rosoncweb.ru

РЕЗОЛЮЦИЯ ПРОВЕДЕННОГО ОНКОФОРУМА «ВОЗМОЖНОСТИ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В СОЛИДНОЙ ОНКОЛОГИИ: ВЗГЛЯД НА НЕЙТРОПЕНИЮ»

19-23 ФЕВРАЛЯ 2021 г.

Кононенко И.Б., Авраменко И.В., Бабина К.Г., Гармарник Т.В., Лазаревич О.В., Леонов О.В., Мищенко А.А., Новикова О.Ю., Рыков И.В., Строкова М.А., Файрушина А.Н.

Нейтропения, индуцированная химиотерапией, относится к наиболее частому нежелательному явлению и в ряде случаев может быть причиной фебрильной нейтропении (ФН). Примерно у 80% больных ФН является причиной тяжелой инфекции. По данным Национального ракового регистра США, частота ФН составляет 19,4 случаев на 1000 пациентов в год в онкологии солидных опухолей и 43,3 случаев на 1000 пациентов в год - в онкогематологии. Данные рандомизированных клинических исследований (РКИ) и клинической практики свидетельствуют о более высокой частоте развития ФН - до 117 случаев на 1000 пациентов [1,2].

Ключевая проблема состоит в том, что оценить актуальную статистику ФН в реальной клинической практике крайне трудно. Онкологи не всегда могут идентифицировать это нежелательное событие. По мнению участников форума, это осложнение часто случается на дому, особенно в случаях, когда пациент проживает в отдаленном от онкологической службы районе, и возникает, по некоторым данным, у 15-20% пациентов. Это именно те случаи, когда удается зафиксировать нежелательное явление. Но если учитывать, что к концу 2019 года на диспансерном учете в РФ состояло 3 928 338 пациентов, а частота ФН составила 15 - 20%, то в пересчете на абсолютные цифры - это 589 251-785 668 человек [3].

Онкологи отметили, что чаще всего, они узнают уже о факте госпитализации по причине развития ФН и, к сожалению, участковые терапевты не всегда имеют возможность и достаточный опыт оказания незамедлительной помощи. В таких случаях задержка с госпитализацией и назначением адекватной антибактериальной терапии может привести к летальному исходу (10-30% пациентов, по оценкам участников форума).

Международные и российские клинические рекомендации предусматривают применение рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего гранулоцитов (рГ-КСФ) с целью профилактики ФН.

Участники форума отметили, что необходимо соблюдать приверженность клиническим рекомендациям и назначать первичную профилактику ФН при проведении:

- химиотерапии с риском ФН >20% или с риском ФН 10-20% или менее 10%, но с наличием

индивидуальных факторов риска;

- дозоуплотненных режимов неoadъювантной или адъювантной химиотерапии [4,5].

Известно, что нейтропения 3-4 степени тяжести является причиной удлинения интервала между циклами химиотерапии и в ряде случаев приводит к редукции дозы цитостатиков [6]. В ретроспективном анализе данных 2015 года с участием 16233 пациентов, получавших 20 различных режимов неoadъювантной и/или адъювантной химиотерапии по 6 нозологическим группам, была проведена оценка зарегистрированных случаев удлинения интервалов между циклами, редукции доз препаратов и снижения относительной дозоинтенсивности (ОДИ) лечения. Частота случаев составила более 15%, а ОДИ лечения <85% наблюдалась у 19-45%, 67%, 79-82% пациентов с РМЖ, раком яичников (РЯ) и немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), соответственно. Снижение ОДИ чаще регистрировали у пожилых пациентов, с повышенным индексом массы тела и у больных с ограниченной повседневной активностью [7].

Принимая во внимание то, что нейтропения 3-4 степени тяжести является дополнительным фактором иммуносупрессии (и может увеличить риск вторичной инфекции), причиной снижения дозоинтенсивности режимов химиотерапии, направленных на излечение или достижение прогнозируемого хорошего эффекта, а также может негативно повлиять на непосредственные и отдаленные результаты лечения, участники форума обсудили группы пациентов и клинические ситуации, когда целесообразно рассматривать первичную профилактику препаратами рГ-КСФ:

- нео-/адъювантная химиотерапия раннего рака молочной железы;
- адъювантная химиотерапия рака яичников;
- химиотерапия ВПЧ-ассоциированного рака шейки матки, при котором исходно существует высокий риск миелосупрессии по причине репликации вируса в миелоидных клетках-предшественниках, нарушения костномозгового микроокружения, гипоксии костного мозга и снижении активности колониестимулирующих факторов [8,9];

- химиотерапия мелкоклеточного рака легкого и сарком по причине высокой гематологической токсичности применяемых режимов и ограниченности лекарственных опций;

- химиотерапия у пожилых пациентов, особенно с наличием сопутствующей патологии;

- состояние после химиолучевой или лучевой терапии из-за сниженного ресурса костного мозга, что часто сопровождается не только тяжелой нейтропенией, но и панцитопенией;

- паллиативная химиотерапия, проводимая с целью достижения быстрого симптоматического и/или клинического эффекта (герминогенные опухоли, саркомы, лимфопролиферативные заболевания, висцеральный «криз», потенциально резектабельные метастазы при опухолях желудочно-кишечного тракта и другие) [10-12].

В ходе форума были обсуждены причины низкой приверженности клиническим рекомендациям по профилактике ФН. Отсутствие препарата и/или условий для ежедневного введения Г-КСФ – наиболее частые причины. Оптимальным решением является применение пролонгированных форм Г-КСФ (однократно на цикл), которые демонстрируют более высокую эффективность и комфортную форму введения. Такой режим введения препаратов Г-КСФ надежно защищает пациента от развития неблагоприятных событий, связанных с ФН при 2-х или 3-х недельных режимах химиотерапии.

Практически все участники форума отметили, что при возможности выбора препаратов для профилактики нейтропении, особенно в случаях прогнозируемого эффекта или продолжительного противоопухолевого лечения, они бы предпочли пролонгированную форму введения, т.е. применение пегилированных Г-КСФ. Дополнительным решающим фактором является отсутствие необходимости контроля общего анализа крови в интервале между циклами.

По мнению онкологов, в рутинной клинической практике по-прежнему остается высокая потребность в расширении доступности к этой форме препаратов.

Подводя итоги форума, доктор высказали пожелания:

1. Строгое соблюдение клинических рекомендаций по первичной профилактике ФН;

2. Индивидуализировать первичную профилактику у пациентов с риском нейтропении 3-4 ст. с учетом прогноза заболевания;

3. Повысить доступность и показания к применению пролонгированной формы препаратов класса Г-КСФ в рутинной клинической практике;

4. Предоставлять пациентам четкие рекомендации и алгоритм действий в интервалах между циклами химиотерапии.

Литература:

1. Aapro M, Boccia R, Leonard R, Camps C, Campone M, Choquet S, Danova M, Glaspy J, Hus I, Link H, Sliwa T, Tesch H, Valero V. Refining the role of pegfilgrastim (a long-acting G-CSF) for prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia: consensus guidance recommendations. *Support Care Cancer*. 2017 Nov;25(11):3295-3304. doi: 10.1007/s00520-017-3842-1. Epub 2017 Aug 25. PMID: 28842778; PMCID: PMC5610660
2. Schelenz S, Giles D, Abdallah S. Epidemiology, management and economic impact of febrile neutropenia in oncology patients receiving routine care at a regional UK cancer centre. *Ann Oncol*. 2012 Jul;23(7):1889-93. doi: 10.1093/annonc/mdr520. Epub 2011 Nov 2. PMID: 22048152.
3. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. – 2020.
4. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, Lyman GH, Pettengell R, Tjan-Heijnen VC, Walewski J, Weber DC, Zielinski C; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011 Jan;47(1):8-32. doi: 10.1016/j.ejca.2010.10.013. Epub 2010 Nov 20. PMID: 21095116.
5. Wang L, Baser O, Kutikova L, Page JH, Barron R. The impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer*. 2015 Nov;23(11):3131-40. doi: 10.1007/s00520-015-2686-9. Epub 2015 Mar 29. PMID: 25821144; PMCID: PMC4584106
6. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006 May 15;106(10):2258-66. doi: 10.1002/jncr.21847. PMID: 16575919.
7. Denduluri N, Patt DA, Wang Y, Bhor M, Li X, Favret AM, Morrow PK, Barron RL, Asmar L, Saravanan S, Li Y, Garcia J, Lyman GH. Dose Delays, Dose Reductions, and Relative Dose Intensity in Patients With Cancer Who Received Adjuvant or Neoadjuvant Chemotherapy in Community Oncology Practices. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015 Nov;13(11):1383-93. doi: 10.6004/jnccn.2015.0166. PMID: 26553767.
8. Murphy M, Metcalfe P, Waters A, et al. Incidence and mechanism of neutropenia and thrombocytopenia in patients with human immunodeficiency virus infection. *Br J Haematol* 1987;66:337-40.
9. Shi X, Sims MD, Hanna MM, et al. Neutropenia during HIV infection: adverse consequences and remedies. *Int Rev Immunol* 2014;33: 511-36
10. Miyanaga N, Akaza H, Hattori K, Takeshima H, Koiso K. The importance of dose intensity in chemotherapy of advanced testicular cancer. *Urol Int*. 1995;54(4):220-5. doi: 10.1159/000282728. PMID: 7541924.
11. Bronchud MH, Howell A, Crowther D, Hopwood P, Souza L, Dexter TM. The use of granulocyte colony-stimulating factor to increase the intensity of treatment with doxorubicin in patients with advanced breast and ovarian cancer. *Br J Cancer*. 1989;60(1):121-125. doi:10.1038/bjc.1989.234
12. Kasymjanova G, Kreisman H, Correa JA, Dajczman E, Small D. Does granulocyte colony-stimulating factor affect survival in patients with advanced non-small cell lung cancer? *J Thorac Oncol*. 2006 Jul;1(6):564-70. doi: 10.1016/s1556-0864(15)30360-9. PMID: 17409918.

Газета
Российского общества
клинической онкологии

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

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 10. 2021 – тираж
5000 экз. Заказ 1000.

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов
необходимо получить
разрешение редакции.

— ИНОГДА ОПУХОЛЬ НЕСЕТ В СЕБЕ БОЛЬШЕ ИНФОРМАЦИИ, —
ЧЕМ КАЖЕТСЯ НА ПЕРВЫЙ ВЗГЛЯД

В ОСНОВЕ РАЗВИТИЯ МНОГИХ ОПУХОЛЕЙ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ
ЛЕЖАТ СЛИЯНИЯ ГЕНОВ NTRK^{1,2}



ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ СО СЛИЯНИЯМИ ГЕНОВ NTRK

ИЗУЧИТЕ ОПУХОЛЬ, ЧТОБЫ УЗНАТЬ ПРИЧИНУ ЕЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ

УЗНАЙТЕ БОЛЬШЕ ОБ ОПУХОЛЯХ, АССОЦИИРОВАННЫХ СО СЛИЯНИЯМИ NTRK
НА <https://global.trkcancer.com>

TRK/NTRK — рецепторные тирозинкиназы/нейротрофические рецепторные тирозинкиназы.

Список литературы: 1. Okimoto RA, Bivona TG. Tracking down response and resistance to TRK inhibitors. Cancer Discov. 2016;6(1):14-16.

2. Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC. TRKking down an old oncogene in a new era of targeted therapy. Cancer Discov. 2015;5(1):25-34.

© 2019 Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Inc. Все права защищены.

Bayer и логотип являются зарегистрированными торговыми марками компании Bayer

Данная информация предоставляется СПЕЦИАЛИСТАМ здравоохранения только по их запросу и только сертифицированными медицинскими советниками компании. Любое другое распространение запрещено. Материал подготовлен при научной поддержке АО БАЙЕР, содержит научную медицинскую информацию, в т. ч. данные о лекарственных препаратах, не зарегистрированных на территории РФ.



АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д.18, стр.2;
Тел.: + 7 (495) 231 12 00; www.pharma.bayer.ru

МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

MA-LAR-RU-0005-1