

РОССИЙСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС 2014

C. 2

ESMO
2014

C.3

РАК
МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ

C.9

М.Л. ГЕРШАНОВИЧ
К 90-ЛЕТИЮ

C. 11

ГЕНОМНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ
В ОНКОЛОГИИ

C. 12



RUSSCO

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Официальная газета общества | Выпуск 8 • 2014

Общество онкологов-химиотерапевтов: «ИЗМЕНИТСЯ ЛИ СТОИМОСТЬ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИИ В СВЯЗИ С СУЩЕСТВЕННЫМ ИЗМЕНЕНИЕМ КУРСА РУБЛЯ?»



Изменится ли стоимость препаратов в онкологии в связи с существенным ростом курса доллара и евро по отношению к рублю? Фармацевтические компании поставляют препараты в Россию, как правило, из-за рубежа. Там они закупаются в евро-долларовом эквиваленте, а в России продаются за рубли. По приблизительной оценке, средняя стоимость лечения пациента таргетным препаратом может вырасти на 250-350 тыс. рублей в год. Если предположить, что сейчас еще осуществляется продажа лекарственных препаратов, закупленных ранее, то рост цен можно ожидать в начале следующего года. RUSSCO получило комментарии представителей нескольких фармацевтических компаний.

Татьяна Смирнова, директор по корпоративным связям компании Pfizer в России

«Задача компании Pfizer обеспечить доступ пациентов в качественному и современному лечению, поэтому, несмотря на изменения курса валют, повышения отпускных цен на онкологические препараты ООО «Пфайзер» на 1 января 2015 года не планируется. К сожалению, не исключены колебания цен для конечных потребителей, связанные с потенциальным ростом издержек дистрибьюторов, поставляющих медикаменты в регионы. Это не скажется на препаратах из Перечня ЖНВЛП, где цена и торговая наценка регулируется государством. Все инновационные препараты ком-

пании Pfizer, не включенные в список ЖНВЛП в прежние годы, были поданы для внесения согласно вступившей в силу процедуре формирования Перечней на 2015 год. Речь идет о таких препаратах, как Инлитра (лечение почечно-клеточного рака) и Ксалкори (лечение немелкоклеточного рака легких). В случае положительного решения уровень цен и доступность этих препаратов будут в меньшей степени зависеть от экономической ситуации».

Наталья Колесова, руководитель бизнес-подразделения онкологических препаратов онкологического департамента ООО «Новартис Фарма»

Компания «Новартис» стремится строго следовать требованиям действующего законодательства, согласно которому цены на препараты, входящие в Список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), строго регулируются на всех этапах ценообразования. Цены на препараты, включенные в ЖНВЛП, зафиксированы в рублях и не пересматриваются для иностранных производителей. В случаях, когда в производстве препарата участвуют локальные площадки, цены могут пересматриваться, но не чаще 1 раза в год и не более, чем на прогнозируемый уровень инфляции. Таким образом, курсовая разница никак не учитывается в законодательстве, а, значит, не сможет повлиять на из-

менение цен на препараты компании «Новартис».

Юрий Мочалин, директор по корпоративным связям «АстраЗенека Россия»

«Зарегистрированные в Российской Федерации лекарственные препараты компании «АстраЗенека» для лечения онкологических заболеваний входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), утвержденный Распоряжением Правительства РФ от 19.12.2013 N 2427-р «Об установлении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2014 год». Согласно Постановлению Правительства РФ от 29 октября 2010 г. N 865 «О государственном регулировании цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов» предельные отпускные цены производителя на такие лекарственные препараты, а также оптовые и розничные надбавки при их продаже регулируются Государством. Оборота препаратов, входящих в ЖНВЛП, без регистрации цены на территории РФ запрещены. Для импортных лекарственных препаратов повышение предельных отпускных цен производителя не предусмотрено. Таким образом, цены на импортные лекарственные препараты, входящие в перечень ЖНВЛП, несмотря на существенное изменение курса рубля и инфляцию, в ближайшее время не изменятся».

МИХАИЛ ЛАЗАРЕВИЧ ГЕРШАНОВИЧ – ВЫДАЮЩИЙСЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЬ И КЛИНИЦИСТ

К 90-летию со дня рождения

Т.Ю. Семиглазова, Л.В. Филатова, А.Н. Стуков

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздрава России, Санкт-Петербург



Михаил Айзерович (Лазаревич) Гершанович (18.09.1926–16.12.2013) - заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, лауреат Государственной премии Российской Федерации, академик Российской академии естественных наук, член редколлегии Всероссийского журнала «Вопросы онкологии», руководитель отдела терапевтической онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Судьба некоторых счастливых людей складывается таким удивительным образом, что практически каждая веха их жизни проходит в унисон с жизнью их страны, и по фактам их биографии можно восстановить историю всего государства. Или историю того учреждения, которому они посвящают лучшие годы своей профессиональной деятельности. Именно к таким людям относился Михаил Лазаревич Гершанович – человек скромный, доброжелательный, с высоким чувством от-

ветственности за любимое дело, большой эрудит и интеллектуал с феноменальной памятью, снижавший всеобщее уважение и признание, врач от бога, талантливый ученый, внимательный учитель, основоположник Ленинградской школы химиотерапевтов, проработавший в Научно-Исследовательском институте им. Н.Н. Петрова больше полувека.

Михаил Лазаревич родился 18 сентября 1926 года в старинном городе Прилуки Черниговской области в простой рабочей семье. Он был единственным ребенком, но уже в свои 3 года был серьезным и целеустремленным мальчиком, гордостью родителей. Дядя и его жена были врачами, Михаила Лазаревича в детстве окружал дух врачебной профессии. В 1928 году семья переехала в Ленинград. Михаил Лазаревич учился в сильнейшей школе №155 Смольнинского района города Ленинграда, которая стала проводником в жизнь для многих выдающихся людей науки и искусства. В одном классе с Михаилом Лазаревичем училась Наталья Петровна Бехтерева, будущий академик РАН, научный руководитель Института мозга человека (действительный член Российской Академии наук и Академии медицинских наук), дружбой с которой он очень гордился. Дух и преданность учебной работе нашли отражение в том, что даже в тяжелые дни блокады школа не закрывалась ни на один день. Михаил Лазаревич был уверен, что его судьбу во многом предопределила 155-я школа. В марте 1942 года был эвакуирован из Ленинграда в поселок Пестово Новгородской области.

.....
Продолжение на стр. 11

ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА РОССИЙСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО КОНГРЕССА 2014

11-13 НОЯБРЯ 2014, КОНГРЕСС-ЦЕНТР ЦМТ, КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБЕРЕЖНАЯ 12, МОСКВА

	Зал «Амфитеатр»	Зал «Валдай»	Зал «Селигер»	Зал «Пресс-зал»	Зал «Урал»	Зал «Байкал»	Зал А	Зал В
11 ноября								
09:00-11:30	Сессия: «Рак молочной железы и молодой возраст»	Сессия: «Прогресс лекарственной терапии некоторых опухолей»	Сессия: «Первичные экстра-дальние лимфомы»	Сессия: «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. Пилотные исследования»	Мастер-класс: «Меланома кожи» Проф. Л.В. Демидов (Москва)	Конкурс молодых ученых		
Открытие конгресса: Лекция памяти акад. Н.Н. Блохина. Академик РАМН, проф., д.м.н., Е.Л. Чойнзонов (Томск)								
13:00-14:00 Постерная сессия (зал в фойе 1-го этажа ЦМТ)	РОШ	ГлаксоСмитКляйн	Биокад	Мерк Сероно	АстраЗенека	Янссен	Байер	Пфайзер
14:10-16:50	Сессия: «Ближайшие перспективы диагностики и лечения операбельного рака молочной железы»	Сессия: «Молекулярная биология в онкологии: от фундаментальных знаний к практическому применению»	Хирургическая сессия	Сессия: «Отечественные исследования в области фундаментальной и клинической онкологии»	Мастер-класс: «Расширенные операции при раке почки, осложненном венозным тромбозом» Проф. В.Б. Матвеев (Москва)			
17:00-19:00 Сателлитные симпозиумы	РОШ	Бристол-Майерс Сквибб	Байер	Санофи	Берингер	Пфайзер	Эбботт	
12 ноября								
9:00-11:40	Совместная сессия ESMO-RUSSCO: «Рак легкого: настоящее и будущее лекарственного лечения»	Сколково. «Инновационные методы диагностики и лечения в онкологии. Круглый стол и дискуссия»	Сессия: «Хирургическое и комбинированное лечение опухолей печени и поджелудочной железы»	Сессия: «Профилактика и лечение инфекций в онкологии»	Сессия: «Рак молочной железы с метастатическим поражением головного мозга. Современные возможности локального контроля и особенности системной терапии»	Сессия: «Актуальные вопросы психологии и правопедания в работе медперсонала»		
12:00-12:45 Лекции	Наследственные опухоли. Проблемы диагностики и лечения Проф. Е.Н. Имянитов (С-Петербург) Пред. проф. В.А. Горбунова (Москва)	Лекция памяти проф. М.Л. Гершановича. Качество жизни - принципиальный критерий эффективности лечения онкологических больных д.м.н. Т.Ю. Семиглазова(С.-Петербург) Пред. проф. В.В. Птушкин (Москва)	Эндоскопические операции в хирургии опухолей внутригрудной локализации к.м.н. А.К. Аллахвердиев (Москва)	Проблемы совершенствования таргетных подходов при колоректальном раке Проф. С. Tournigand (France) Пред. к.м.н. М.Ю. Федянин (Москва)	Мультидисциплинарный подход в лечении больных раком прямой кишки И.В. Правосудов (С-Петербург) Пред. д.м.н. А.О. Расулов (Москва)	Круглый стол MASCC-RUSSCO		
13:00-14:00 Ланч-симпозиумы	РОШ	ГлаксоСмитКляйн	Эйсай	АстраЗенека	Пфайзер	Генериум	Амджен	Дельрус
Эли Лилли (зал в фойе первого этажа ЦМТ)								
14:10-16:50	Совместная сессия MASCC - RUSSCO: «Поддерживающая терапия в онкологии»	Сессия: «Перспективные иммунотерапевтические подходы в онкологии. Интеграция в клиническую практику»	Сессия: «Актуальные вопросы малоинвазивной эндохирургии и видеохирургии в онкологии»	Сессия: «Локализованный рак прямой кишки: дискуссионные вопросы диагностики и комбинированного лечения»	Мастер-класс: «Особенности комбинированного лечения больных с метастазами колоректального рака в печени» д.м.н. В.Е. Загайнов (Н.Новгород) к.м.н. М.Ю. Федянин (Москва) д.м.н. В.Ю. Косырев (Москва)	Сессия: «Вопросы качества стретринской помощи онкологическим больным на современном этапе. Обмен опытом»		
17:00-19:00 Сателлитные симпозиумы	РОШ	Санофи	ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора	Мерк Сероно	Дилео Фарм	Янссен	Здоровое будущее	Фрезениус Каби
13 ноября								
9:00-11:40	Совместная сессия ESTRO - RUSSCO: «Лучевая терапия немелкоклеточного рака легкого»	Сессия: «Современная эндоскопическая диагностика и лечение опухолей органов дыхания и желудочно-кишечного тракта»	Программа RUSSCO по молекулярно-генетическому тестированию опухолей в России. Результаты	Сессия: «Актуальные вопросы диагностики и лечения доброкачественных и злокачественных опухолей ЦНС, головы и шеи у детей»	Мастер-класс: «Различные аспекты хирургического и лекарственного лечения рака яичников» к.м.н. А.С. Тюляндина (Москва) Проф. И.И. Ушаков (Москва)	Сессия: «Перспективы финансирования онкологической помощи в условиях страховой модели в Российской Федерации»		
12:00-12:45 Лекции	Что лучше: маммографический скрининг или системное лечение? проф. В.Ф. Семиглазов (С.-Петербург) Пред. к.м.н. А.В. Петровский (Москва)	Современное состояние и перспективы протонной и ионной терапии в лечении онкологических заболеваний Торикоси Масами (Япония) Пред. проф. С.И. Ткачев (Москва)	Критерии RECIST в оценке эффективности лекарственных подходов: так ли все однозначно? Проф. М.Б. Бычков (Москва) Пред. проф. М.В. Копп (Самара)	Пре-метастатическая ниша. Являются ли метастазы случайностью? к.м.н. А.В. Снеговой (Москва) Пред. проф. С.А. Тюляндин (Москва)	Подростки и молодые взрослые. Сложный возраст в онкологии к.м.н. Н.В. Жуков (Москва) Пред. проф. Г.Л. Менткевич (Москва)	Три синдрома полинеоплазий органов женской репродуктивной системы проф. С.Я Максимов (С.-Петербург) Пред. проф. Д.Д. Сакаева (Уфа)		
13:00-14:00 Ланч-симпозиумы		Тева	РОШ				Полисан	
14:10-16:50	Сессия: «Мультидисциплинарное лечение рака эндометрия»	Сессия: «Особенности диагностики и консервативного лечения злокачественных опухолей надпочечников»	Обсуждение клинических рекомендаций RUSSCO. Заседание Правления	Сессия: «Профилактика и лечение тромбозмоблических осложнений в онкологии»	Сессия: «Комплексный подход в лечении рака слизистой оболочки полости рта»	Сессия: «Паллиативная медицинская помощь онкологическим больным»		

ESMO 2014: ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ БЕВАЦИЗУМАБОМ ПРИ HER2-НЕГАТИВНОМ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Эффективность и безопасность препарата бевацизумаб в рандомизированных клинических исследованиях III фазы IMELDA и TANIA

На конгрессе ESMO 2014, проходившем в Мадриде, Испания, в рамках сессии по раку молочной железы (представленные публикации) исследователи показали результаты рандомизированных клинических исследований III фазы IMELDA и TANIA при HER2-негативном метастатическом раке молочной железы. В исследовании IMELDA добавление капецитабина к поддерживающей терапии бевацизумабом привело к статистически и клинически значимому улучшению выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ). Также была достигнута первичная цель исследования TANIA, показавшее статистически значимое улучшение ВБП на фоне поддерживающей терапии бевацизумабом после прогрессирования на терапии первой линии с добавлением бевацизумаба.

IMELDA: Эффективность и безопасность поддерживающей терапии препаратом бевацизумаб в комбинации или без капецитабина после первой линии терапии бевацизумабом и доцетакселом

Улучшение результатов химиотерапии первой линии с помощью поддерживающей терапии может влиять на показатели ОВ. Комбинация бевацизумаба с химиотерапией первой линии значительно улучшает ВБП у пациентов с HER2-негативным местно рецидивирующим/метастатическим раком молочной железы. Преимущество бевацизумаба наиболее выражено при комбинированной терапии с таксанами. Кумулятивная токсичность не позволяет продолжать терапию таксанами до наступления прогрессирования заболевания. До отмены регистрационного статуса режима бевацизумаб/доцетаксел в 2011 году эта комбинация считалась целесообразной опцией для первой линии терапии HER2-негативного метастатического рака молочной железы, обоснованием этому служили

результаты исследования III фазы. При добавлении поддерживающей терапии бевацизумабом до наступления прогрессирования заболевания после максимум 9 курсов химиотерапии первой линии препаратом доцетаксел было отмечено значительное улучшение показателей ВБП и частоты ответов (ЧО) на лечение. В открытом рандомизированном исследовании III фазы IMELDA оценивалась целесообразность переключения пациентов, продолжающих терапию ингибиторами VEGF, на менее токсичный режим химиотерапии с другим механизмом действия с целью обеспечения большей эффективности поддерживающей терапии. Предполагалось, что после исходного режима бевацизумаб/доцетаксел добавление капецитабина к поддерживающей терапии бевацизумабом, продолжающейся до наступления прогрессирования заболевания, поможет улучшить ВБП. Результаты исследования были представлены доктором Joseph Gligoren из отделения медицинской онкологии Университетской больницы Тенона, Париж, Франция.

В исследование включали пациентов с HER2-негативным измеряемым метастатическим раком молочной железы с общим статусом по шкале ECOG < 2, ранее не получавших химиотерапию.

После 3-6 курсов терапии бевацизумабом/доцетакселом пациенты без прогрессирования заболевания были рандомизированы в группу монотерапии бевацизумабом или группу комбинированной терапии бевацизумабом/капецитабином; лечение продолжалось до наступления прогрессирования заболевания. Стратификация проводилась по следующим факторам: статус рецепторов эстрогена (РЭ), наличие висцеральных метастазов, ответ на лечение и концентрация ЛДГ.

Первичной конечной точкой исследования был показатель ВБП с момента рандомизации до наступления прогрессирования/летального исхода; вторичная конечная точка включала ЧО, частоту клинических улучшений, время до прогрессирования заболевания, ОВ с момента рандомизации, безопасность и качество жизни. Размер выборки был рассчитан с учетом относительного риска (ОР) ВБП, равного 0,70, и медианы улучшения ВБП от 5,8 до 8,3 месяца. В общей сложности в исследование были включены

360 пациентов, рандомизированы 290 человек. Планировалось, что 244 события ВБП обеспечат 80% статистическую мощность при 5% ошибке первого рода (α). Исследование не было спланировано для прямого сравнения ОВ.

За период с июня 2009 по март 2011 года, когда включение пациентов в исследование было досрочно завершено, 287 пациентов были включены в исследование и 284 из них получили лечение; 185 пациентов (65%) полностью получили исходное лечение и были последовательно рандомизированы в группы поддерживающей терапии. В протокол было внесено изменение: продление периода наблюдения до 2 лет после рандомизации последнего пациента.

Медиана возраста в группе бевацизумаба составила 54 года, в группе бевацизумаб/капецитабин – 49 лет. Тройной негативный фенотип рака молочной железы был выявлен у 22% пациентов, включенных в группу бевацизумаба, и у 27% пациентов в группе бевацизумаб/капецитабин. Частота висцеральных метастазов в обеих группах была практически идентична (69% vs 68%), однако на момент включения в начальную фазу исследования в группе бевацизумаба чаще отмечались метастазы в ≥ 3 органах (57% vs 47%).

Результаты исследования IMELDA

Среди пациентов, получавших поддерживающую терапию, медиана продолжительности лечения была выше в группе бевацизумаб/капецитабин (8,3 vs 3,5 месяцев). Добавление капецитабина к поддерживающей терапии бевацизумабом обеспечивает статистически и клинически значимое улучшение ВБП с момента рандомизации (ОР 0,38; $p < 0,001$; медиана 11,9 vs 4,3 месяца) и эксплораторном анализе (ВБП с момента начала терапии первой линии), а также увеличение медианы ОВ с момента рандомизации (ОР 0,42; $p < 0,001$; медиана 39 vs 23,3 месяца), несмотря на меньшую чем планировалось выборку пациентов в виду досрочного завершения периода включения в исследование. Однако на момент составления отчета продолжительность периода наблюдения ОВ была недостаточной, с низкой частотой событий.

Было отмечено управляемое увеличение нежелательных явлений, главным образом, ввиду развития ладонно-подошвенного синдрома у 33% пациентов в группе бевацизумаб/капецитабин. Гипертензия была отмечена у 9% пациентов в группе комбинированной терапии и у 3% в группе монотерапии бевацизумабом. Частота развития протеинурии была одинаковой (4%) в обеих группах. Гастроэнтерит был зарегистрирован у 3 пациентов в группе монотерапии бевацизумабом.

Выводы исследования IMELDA

Доктор Gligoren сделал вывод, что у пациентов, получивших пользу от терапии первой линии с добавлением бевацизумаба, продолжение поддерживающей терапии бевацизумабом в комбинации с капецитабином улучшает эффективность лечения. Продолжается оценка эффективности, которая предусматривает сбор данных о противоопухолевой терапии, назначенной после исследуемых режимов, а также результаты лечения по данным опроса пациентов.

Доктор Норе Руго, который участвовал в обсуждении результатов исследования, прокомментировал, что в исследовании IMELDA была предпринята попытка ответить на вопрос: может ли продолжение терапии бевацизумабом после наступления прогрессирования заболевания оказывать влияние на его исход? Доктор Руго поставил под вопрос эффективность поддерживающей терапии бевацизумабом после ответа на химиотерапию первой линии. В исследовании было отмечено: увеличение продолжительности лечения в группе капецитабин/бевацизумаб по сравнению с монотерапией бевацизумабом (в два раза больше курсов терапии); существенное увеличение ВБП, показатель ВБП с момента начала терапии первой линии был в два раза выше; ОВ была значительно выше, но также почти в два раза выше была токсичность > 3 степени тяжести (главным образом, ладонно-подошвенный синдром, гипертензия, но также и тромбоэмболии). Развитие ладонно-подошвенного синдрома привело к прекращению терапии капецитабином у 10% пациентов.

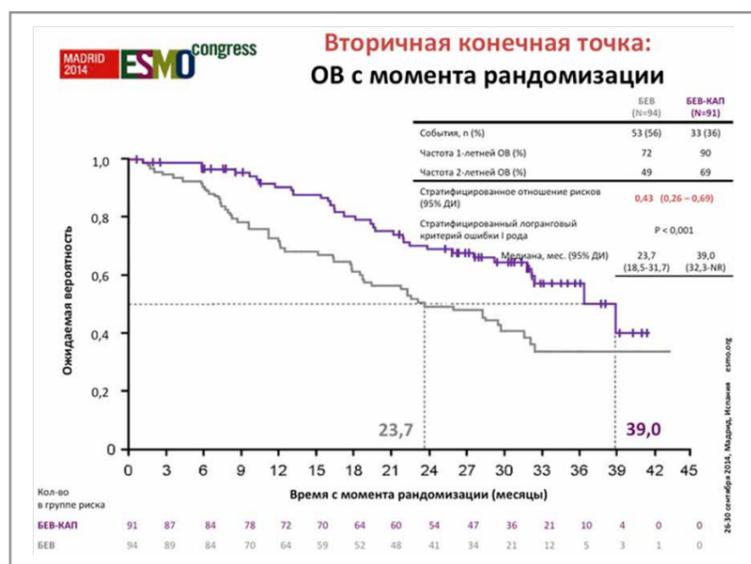
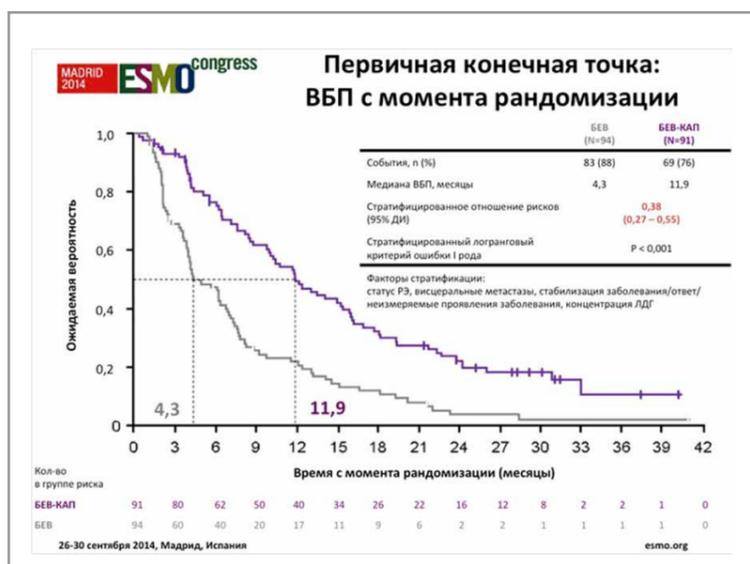
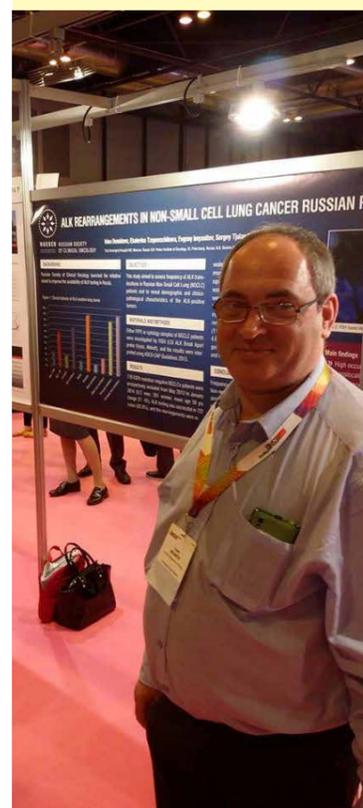
Продолжение на стр. 5

НА ESMO ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ ПРЕДСТАВИЛО РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В РАМКАХ ПРОГРАММЫ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

На ежегодном конгрессе ESMO 2014 в Мадриде в рамках сессии «Метастатический немелкоклеточный рак легкого» и «Персонализированная медицина» были представлены результаты двух исследований в рамках программы молекулярно-генетической диагностики RUSSCO.

Главной задачей в исследованиях было проспективно оценить частоту мутации EGFR и перестроек ALK в российской популяции больных раком легкого. Частота перестроек ALK составила 7,6% (776 пациентов включено в исследование в период «май 2013 - январь 2014»). Частота мутаций EGFR составила 20,9% (1043 из 4981 пациента с аденокарциномой легкого).

Профессор Имянитов Е.Н., представивший результаты, сделал вывод, что частота перестроек ALK несколько выше в российской популяции, чем в европейской, а частота мутаций EGFR является сопоставимой.





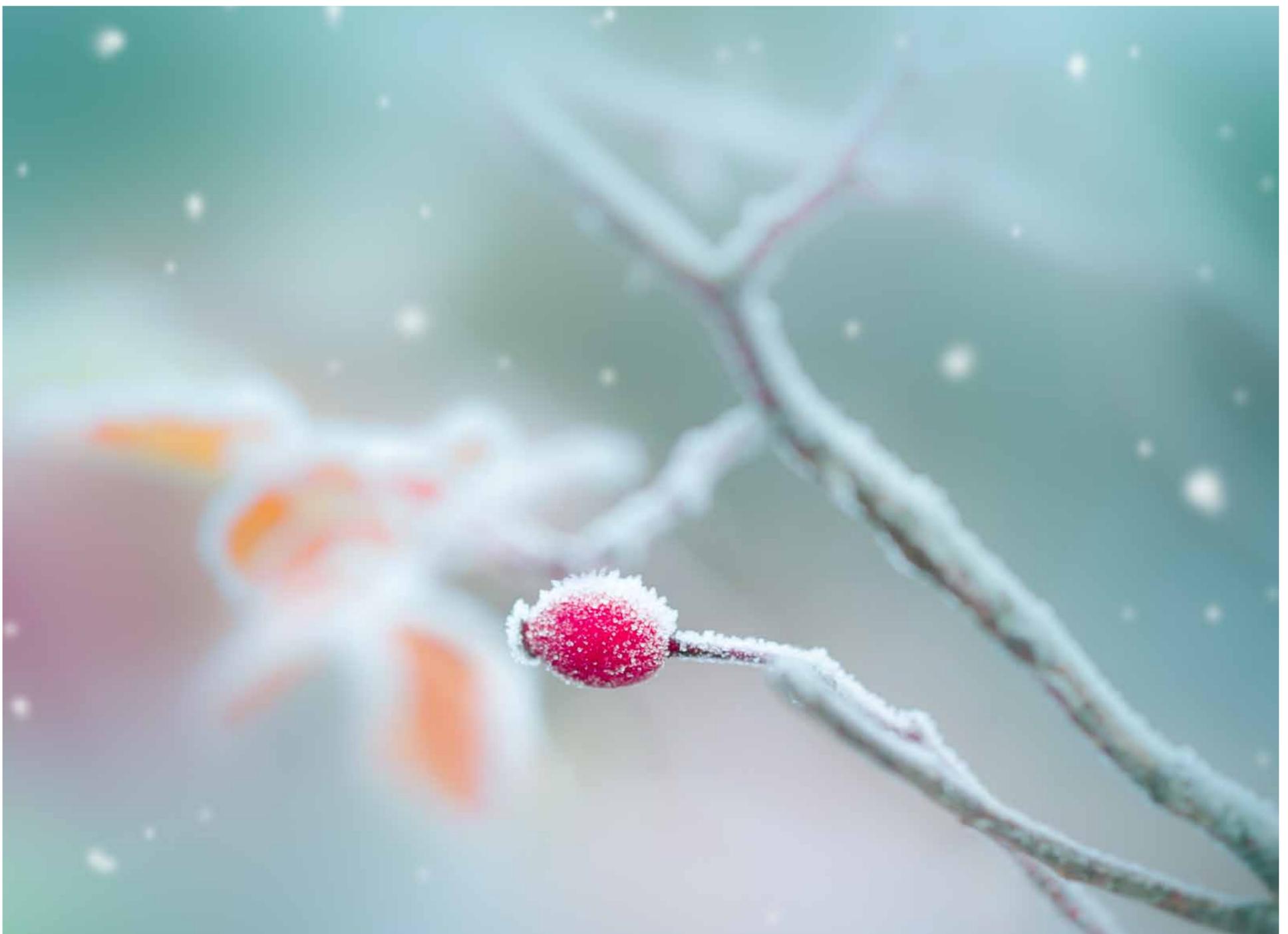
RUSSCO

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

**Россия, Москва,
5–6 Февраля 2015**

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

при участии Ассоциации онкологов России и ASCO



rosoncoweb.ru

Начало на стр. 3

TANIA: Эффективность и безопасность продолжения или возобновления терапии бевацизумабом после химиотерапии первой линии с добавлением бевацизумаба для лечения HER2-негативного местно рецидивирующего/метастатического рака молочной железы

В рамках рандомизированных клинических исследований III фазы было показано, что добавление бевацизумаба к химиотерапии первой или второй линии значительно улучшает ВВП при HER2-негативном местно рецидивирующем/метастатическом раке молочной железы. Поддерживающая блокада VEGF может иметь значение для длительного контроля над заболеванием. В открытом рандомизированном исследовании III фазы TANIA оценивали дальнейшую терапию бевацизумабом у больных местно рецидивирующим/метастатическим раком молочной железы, ранее получавших лечение данным препаратом. Результаты исследования были представлены Gunther von Minckwitz, генеральным директором Немецкой группы по изучению заболеваний молочной железы (German Breast Group) и университетской клиники женского здоровья в Ной-Изенбурге, Германия. Пациенты с HER2-негативным местно рецидивирующим/метастати-

ческим раком молочной железы, у которых было выявлено прогрессирование заболевания во время/после ≥ 12 недель первой линии терапии бевацизумабом в комбинации с химиотерапией, были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы химиотерапии второй линии с добавлением бевацизумаба или без (15 мг/кг каждые 3 недели или 10 мг/кг каждые 2 недели).

Факторами стратификации были: статус гормональных рецепторов; время до прогрессирования на терапии первой линии (< 6 vs ≥ 6 месяцев); режим химиотерапии (с таксанами vs без таксанов vs винорельбин); концентрация ЛДГ ($\leq 1,5$ vs $> 1,5 \times$ верхние границы нормы).

Вторая линия терапии продолжалась до наступления прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или отказа от дальнейшего участия в исследовании. В группе химиотерапии, при наступлении прогрессирования заболевания, пациенты получали третью линию химиотерапии без добавления бевацизумаба (не проводился кроссовер); пациенты, исходно рандомизированные в группу химиотерапии в комбинации с бевацизумабом, при наступлении прогрессирования получали химиотерапию третьей линии и бевацизумаб.

Выбор режима химиотерапии проводился на основании предпочтений исследователя, но двойные комбинации не допускались: паклитаксел, наб-паклитаксел, доцетаксел, капецитабин, гемцитабин, пегилированный доксорубин, доксорубин, эприрубин, винорельбин, циклофосфамид, иксабепилон и эрибулин

(только для терапии третьей линии). Первичной конечной точкой исследования являлась ВВП от момента рандомизации до второго прогрессирования заболевания/летального исхода. Дополнительные конечные точки включали: ВВП на фоне терапии второй линии в предварительно определенных подгруппах, ВВП на фоне терапии второй и третьей линии, рассчитанную от момента рандомизации до третьего прогрессирования заболевания/смерти, частоту объективных ответов на терапию второй линии; ОВ; безопасность; качество жизни и биомаркеры.

Размер выборки был рассчитан на основании предполагаемой медианы продолжительности ВВП 7-9,3 месяца и ОР 0,75. События ВВП, достигнутые у 384 из 488 пациентов, обеспечивают 80% статистическую мощность исследования при ошибке первого рода $\alpha = 0,05$.

Результаты исследования TANIA На конгрессе ESMO 2014 исследователи представили результаты предварительного анализа ВВП на фоне терапии второй линии. Конечные точки в отношении терапии третьей линии будут представлены в заключительном анализе.

За период с января 2011 по апрель 2013 года в исследование были включены 494 пациента (247 человек в группу химиотерапии и 247 – в группу химиотерапии с добавлением бевацизумаба). Исходные характеристики пациентов были сопоставимы в группах химиотерапии vs химиотерапия в комбинации с бевацизумабом: медиана возраста 54 vs 56 лет; тройной негативный фенотип 23,1% vs 19,8%; период без проявлений заболевания ≤ 12 месяцев 9,7% vs 7,3%. Капецитабин наиболее часто становился препаратом выбора для терапии второй линии: 59,7% в группе химиотерапии и 60,4% в группе химиотерапии с добавлением бевацизумаба.

Медиана периода наблюдения была сопоставима в обеих группах. На момент закрытия базы данных 20 декабря 2013 года медиана ВВП на фоне терапии второй линии составила 4,2 месяца в группе химиотерапии и 6,3 месяца в группе химиотерапии с добавлением бевацизумаба (стратифицированное ОР=0,75; $p=0,0068$). Подгрупповой анализ ВВП с учетом факторов стратификации также оказался более благоприятным для группы бевацизумаб/химиотерапия.

Не было отмечено статистически

значимой разницы между двумя группами в отношении частоты наилучших объективных ответов (16,8% vs 20,9%). Однако стабилизация заболевания была зарегистрирована у 33,5% пациентов в группе химиотерапии и у 48,9% пациентов в группе бевацизумаб/химиотерапии.

Медиана продолжительности ответа составила 10,6 vs 8,3 месяца для пациентов, получавших химиотерапию или бевацизумаб в комбинации с химиотерапией.

Частота побочных эффектов была незначительно выше в группе, получавшей бевацизумаб в комбинации с химиотерапией:

- гипертензия (7,1% vs 13,5%),
- протеинурия (0,4% vs 6,9%),
- венозные тромбоэмболические события (2,1% vs 3,3%),
- фебрильная нейтропения (1,7% vs 3,3%),
- застойная сердечная недостаточность (0,4% vs 2,0%),
- кровотечения (1,7% vs 0,4%),
- артериальные тромбоэмболические события (1,3% vs 0%),
- осложнения процесса заживления ран (0% vs 0,8%),
- прободение органов желудочно-кишечного тракта (0% vs 0,4%),
- фистула/абсцесс (0% в обеих группах).

Выводы исследования TANIA

Исследователи заключили, что была достигнута первичная конечная точка исследования, показав статистически значимое улучшение ВВП на фоне поддерживающей терапии бевацизумабом после прогрессирования заболевания на терапии первой линии с добавлением бевацизумаба. Данные по безопасности терапии второй линии соответствовали результатам предыдущих исследований бевацизумаба при местно рецидивирующем/метастатическом раке молочной железы. Заключительные данные ОВ и ВВП с момента рандомизации до прогрессирования на терапии третьей линии/летального исхода, а также результаты по безопасности терапии третьей линии ожидаются к середине 2015 года. Доктор Норе Руго, который также участвовал в обсуждении результатов данного исследования, прокомментировал, что в исследовании TANIA была предпринята попытка выяснить влияние химиотерапии по сравнению с таргетной монотерапией

в качестве поддерживающей терапии после ответа на лечение. Фактически 85% пациентов получали таксаны в первую линию химиотерапии (73% паклитаксел). Была отмечена необычайно высокая ВВП на фоне терапии первой линии. Почти 60% пациентов получали капецитабин во вторую линию. ВВП была выше на фоне поддерживающей терапии бевацизумабом; также было отмечено увеличение частоты стабилизации заболевания, но не ЧОО и, как и в предшествующих исследованиях, наибольшее преимущество было отмечено у больных с тройным-негативным фенотипом рака молочной железы.

Кроме того, терапия бевацизумабом сопровождалась более тяжелой токсичностью (гипертония, протеинурия, нейтропения).

Поддерживающая химиотерапия улучшает ВВП и ОВ после ответа на химиотерапию первой линии. Неясные дополнительные преимущества бевацизумаба должны быть сбалансированы с затратами на лечение и токсичностью. Не следует назначать монотерапию бевацизумабом в качестве поддерживающей терапии у данных пациентов. Примерно у 75% больных отмечается положительный статус гормональных рецепторов, что указывает на возможную роль поддерживающей гормональной терапии.

Доктор Rugo заключил, что на сегодняшний день роль бевацизумаба в лечении рака молочной железы неясна.

Примечание

После презентации на конгрессе ESMO 2014 результаты исследований IMELDA и TANIA будут опубликованы в журнале Lancet Oncology.

Ссылки

- Abstract 3520 – Efficacy and safety of maintenance bevacizumab (BEV) with or without capecitabine (CAP) after initial first-line BEV plus docetaxel (DOC) for HER2-negative metastatic breast cancer (mBC): IMELDA randomised phase III trial.
- Abstract 3530 – Efficacy and safety in TANIA, a randomised phase III trial of continued or reintroduced bevacizumab (BEV) after 1st-line BEV for HER2-negative locally recurrent/metastatic breast cancer (LR/mBC).



ESMO 2014: ОКОНЧАТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ HER2-ПОЗИТИВНЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПРИНИМАВШИХ УЧАСТИЕ В ИССЛЕДОВАНИИ CLEOPATRA

Терапия первой линии препаратами пертузумаб, трастузумаб и доцетаксел приводит к значительному улучшению общей выживаемости

В исследовании CLEOPATRA терапия первой линии препаратами пертузумаб/трастузумаб/доцетаксел приводила к значительному улучшению общей выживаемости (ОВ) у больных HER2-позитивным метастатическим раком молочной железы по сравнению с комбинацией плацебо/трастузумаб/доцетаксел,

обеспечивая увеличение медианы на 15,7 месяцев. Медиана ОВ 56,5 месяцев является беспрецедентной для первой линии терапии и это значимое улучшение подтверждает применение комбинированного режима с включением пертузумаба в качестве стандарта терапии для данной популяции пациентов, - сообщила профессор Сандра Свейн (Госпитальный центр Медстар, Вашингтонский институт онкологии, Вашингтон, США) в своем докладе на первом Президентском симпозиуме, проходившем в рамках конгресс-

а ESMO 2014 в Мадриде, Испания. В исследование CLEOPATRA были рандомизированы 808 пациентов из 25 стран мира с диагнозом HER2-позитивного метастатического рака молочной железы для получения терапии первой линии в группе плацебо/трастузумаб/доцетаксел или в группе пертузумаб/трастузумаб/доцетаксел. Стратификация пациентов проводилась в соответствии с географическим регионом и предшествующей нео/адьювантной химиотерапией. В исследование включали больных

HER2-позитивным (подтвержденным в центральной лаборатории) метастатическим, местно рецидивирующим или нерезектабельным раком молочной железы, с измеряемыми или не измеряемыми проявлениями болезни; до рандомизации в исследование пациенты могли получить ≤ 1 режим гормональной терапии по поводу метастатического рака молочной железы, при этом период без проявлений заболевания должен был составлять как минимум 12 месяцев с момента предшествующей нео/адьювантной тера-

пии; исходный показатель ФВЛЖ $\geq 50\%$.

Первичной конечной точкой исследования был показатель выживаемости без прогрессирования (ВВП) по оценке независимых экспертов. Вторичные конечные точки включали ВВП по оценке исследователей, частоту объективных ответов, безопасность и ОВ. Окончательный анализ был запланирован по достижении 385 событий летальных исходов, также были запланированы два промежуточных анализа по достижении 165 и 267 событий летальных исходов.

В мае 2011 года первичный анализ показал, что пертузумаб значительно увеличивает ВВП, при этом отмечается выраженная тенденция к

Продолжение на стр. 7



RUSSCO

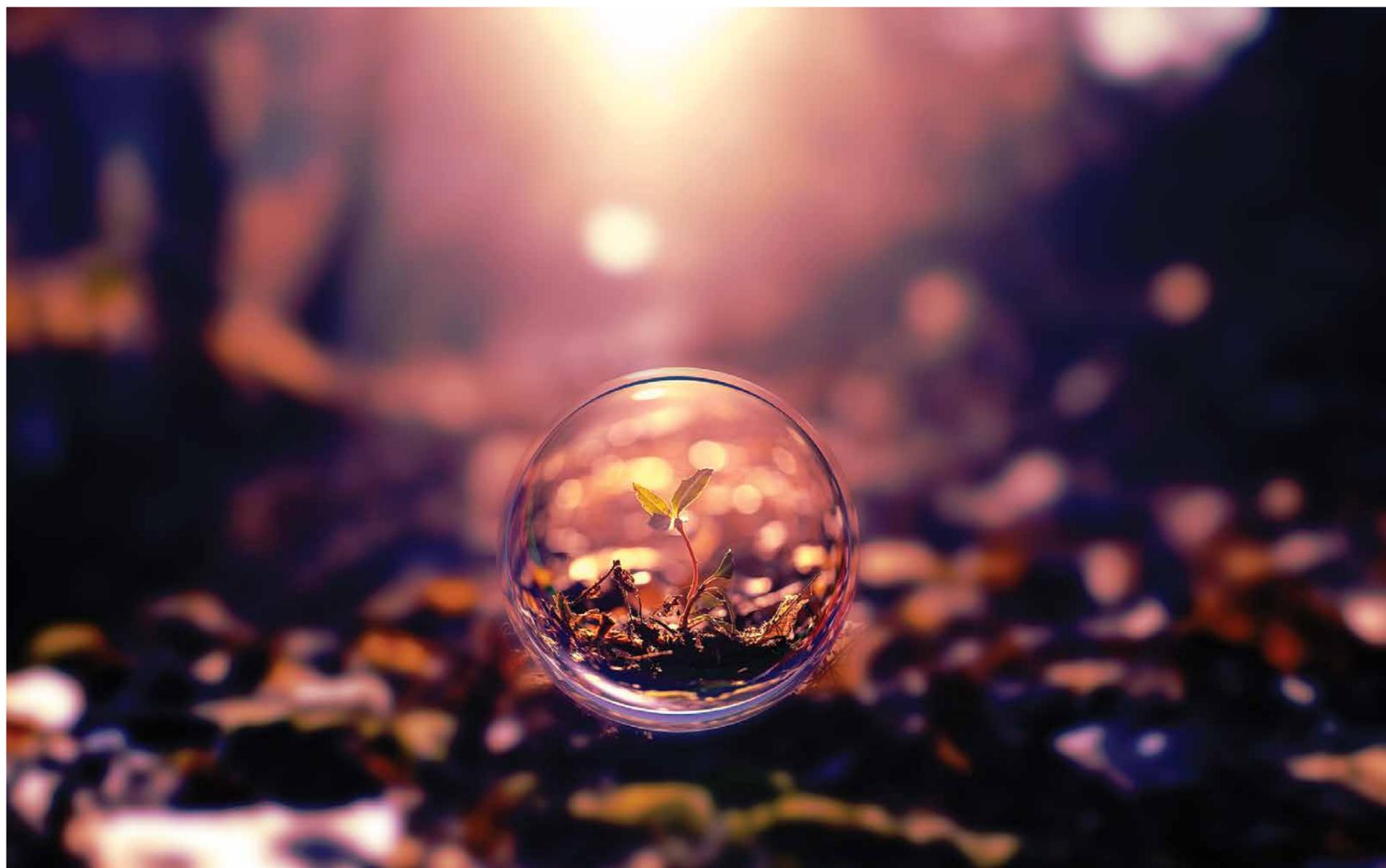
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

**Россия, Москва,
26–27 февраля 2015**

**Международная
междисциплинарная конференция**

НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ

РАК ЛЕГКОГО



rosoncoweb.ru

Начало на стр. 5

улучшению ОВ. В мае 2012 года второй промежуточный анализ показал статистически и клинически значимое улучшение ОВ с относительным риском (ОР) 0,66 (p = 0,0008); медиана общей выживаемости в группе пациентов, получавших пертузумаб, не была достигнута.

В июле 2012 года пациентам все еще получающим плацебо было предложено перейти в группу терапии пертузумабом.

На конгрессе ESMO 2014 группой экспертов исследования CLEOPATRA были представлены результаты окончательного анализа ОВ (февраль 2014). Исходно было запланировано провести анализ ОВ по достижении ≥385 случаев летальных исходов. Для сравнения показателя ОВ между двумя группами использовали лог-ранговый критерий, который был стратифицирован в зависимости от предшествующей терапии и географического региона; было принято пороговое значение p ≤ 0,0456. Подгрупповой анализ ОВ был выполнен в отношении факторов стратификации и других ключевых исходных характеристик пациентов.

При медиане наблюдения 50 месяцев (диапазон 0 – 70 месяцев) сохранялось статистически значимое

улучшение ОВ, свидетельствующее в пользу комбинации пертузумаб/трастузумаб/доцетаксел (ОР = 0,68; p = 0,0002). Медиана ОВ составила 40,8 месяцев в группе плацебо и 56,5 месяцев в группе пертузумаба; разница между группами составила 15,7 месяцев.

Преимущество ОВ в предварительных определенных подгруппах согласуется с данными предшествующих наблюдений. Следует отметить, что после предыдущего доклада о положительных результатах ОВ 48 пациентов из группы плацебо перешли в группу терапии пертузумабом.

Показатель ВВП в группе пертузумаба составил 18,7 месяцев vs 12,4 месяца в группе плацебо, ОР 0,68 (p < 0,0001).

Медиана продолжительности терапии исследуемыми режимами составила 17,4 и 11,4 месяца в группе пертузумаба и плацебо соответственно.

Выводы

Профиль безопасности режима пертузумаб/трастузумаб/доцетаксел в общей популяции пациентов, а также у пациентов, перешедших в группу терапии пертузумабом, согласовывался с известным профилем безопасности препарата пертузумаб, при этом более часто развивались диарея, сыпь, воспаление слизи-

стых оболочек, зуд, сухость кожи и мышечный спазм. На фоне более длительного периода наблюдения не было отмечено никаких новых сообщений по безопасности. Кумулятивная и отсроченная токсичность также не наблюдались. Профиль кардиологической безопасности сохранялся в долгосрочной перспективе.

Доктор Лука Джанни, принимавший участие в обсуждении результатов исследования, отметил, что результаты исследования CLEOPATRA являются несомненным успехом терапии с очевидным клиническим значением: комбинация доцетаксел/трастузумаб/пертузумаб – это новый стандарт лечения, а не просто альтернативный вариант для первой линии терапии HER2-позитивного метастатического рака молочной железы. Однако, трастузумаб в адъювантном режиме был назначен только 10% пациентам данного исследования. Доктор Джанни подчеркнул, что терапевтическая роль и широкое применение двойного ингибирования HER2 с помощью моноклональных антител общепризнаны, тем не менее новые терапевтические подходы к улучшению общих результатов исследования CLEOPATRA должны быть направлены на другие биологические механизмы и учитывать различную

чувствительность к лекарственным препаратам всего подмножества HER2-позитивных опухолей.

Можно ожидать улучшения результатов лечения при воздействии на ключевые характеристики HER2-позитивного рака молочной железы, связанные с различной чувствительностью в отношении статуса гормональных рецепторов (позитивный или негативный), статусом экспрессии гена PIK3CA (дикий тип или мутация), а также иммунным окружением.

В исследовании CLEOPATRA не допускалась эндокринная терапия больных РЭ-позитивными опухолями. Как было показано в исследовании APHINITY, двойная блокада HER2 с помощью комбинации пертузумаб/трастузумаб с сопутствующей эндокринной терапией целесообразны в качестве адъювантного режима. Доктор Джанни задается вопросом может ли добавление эндокринной терапии после окончания химиотерапии способствовать увеличению и так уже большой эффективности, наблюдаемой у женщин с HER2-позитивным/РЭ-позитивным метастатическим раком молочной железы, принимавших участие в исследовании CLEOPATRA.

Статус экспрессии гена PIK3CA можно легко определить в биоптате опухоли или образцах жидкостной

биопсии. В настоящее время известно немало ингибиторов PI3K, которые изучаются в комбинации со стандартной HER2-направленной терапией. T-DM1 также обладает активностью при HER2-позитивных опухолях с мутацией гена PIK3CA. Должны быть исследованы режимы терапии, учитывающие статус мутации PIK3CA при HER2-позитивном раке молочной железы.

Иммунные механизмы и лимфоцитарная инфильтрация опухоли вероятно играют роль в развитии полного патологического ответа при HER2-позитивном раке молочной железы. Установлено, что высокая экспрессия PDL1 и CTLA4 сопряжены с резидуальной болезнью при РЭ-негативных опухолях. Доктор Джанни заключил, что следует провести молекулярно-генетическое тестирование для определения потенциальной пользы ингибирования CTLA4 и/или PD1/PDL1 у некоторых пациентов, получавших лечение в рамках исследования CLEOPATRA.

Ссылки

Abstract 3500_PR - Final overall survival (OS) analysis from the CLEOPATRA study of first-line (1L) pertuzumab (Ptz), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC)

ESMO 2014: КОБИМЕНИНБ В КОМБИНАЦИИ С ВЕМУРАФЕНИБОМ УЛУЧШАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ С МУТАЦИЕЙ ГЕНА BRAF

Результаты исследования III фазы в популяции больных меланомой с мутацией BRAFV600, ранее не получавших противоопухолевую терапию

coBRIM – двойное слепое, плацебо контролируемое исследование III фазы, в котором сравнивалась монотерапия вемурафенибом и комбинация вемурафениба и кобиметиниба у больных нерезектабельной местнораспространенной или метастатической меланомой с мутацией BRAFV600, ранее не получавших противоопухолевую терапию. Достигнута первичная конечная точка исследования. Кобиметиниб в комбинации с вемурафенибом значительно улучшал выживаемость без прогрессирования (ВБП) у больных меланомой с мутацией BRAFV600. Результаты данного исследования были представлены профессором Грантом МакАртуром (отделение терапии опухолей, Онкологический центр Питера МакКаллума, Мельбурн, Австралия) на втором Президентском симпозиуме, проходившем в рамках конгресса ESMO 2014 в Мадриде, Испания.

Существует предположение, что комбинированное ингибирование BRAF и MEK улучшает клинические исходы благодаря профилактике или отсрочке развития резистентности, наблюдаемой при монотерапии ингибиторами BRAF. Наиболее распространенным механизмом приобретенной резистентности к препарату вемурафениб является реактивация пути MAPK через MEK. Как было показано на доклинических моде-

лях, одновременное ингибирование MEK и BRAF предотвращает развитие приобретенной резистентности. Исследование III фазы, изучавшее комбинированную терапию дабрафенибом и траметинибом, а также исследование I/II фазы, изучавшее комбинацию препаратов вемурафениб и кобиметиниб, продемонстрировали улучшение частоты ответов и ВБП у больных меланомой, ранее не получавших лечение ингибиторами BRAF. На фоне блокирования парадоксальной активации сигнального пути MAPK (происходит вследствие ингибирования RAF) наблюдается снижение частоты возникновения очагов гиперпролиферации.

В рамках рандомизированного исследования III фазы оценивалась комбинированная терапия вемурафенибом, ингибитором BRAF, и кобиметинибом, ингибитором MEK. Кобиметиниб – пероральный препарат, малая молекула, высокоселективный аллостерический ингибитор MEK.

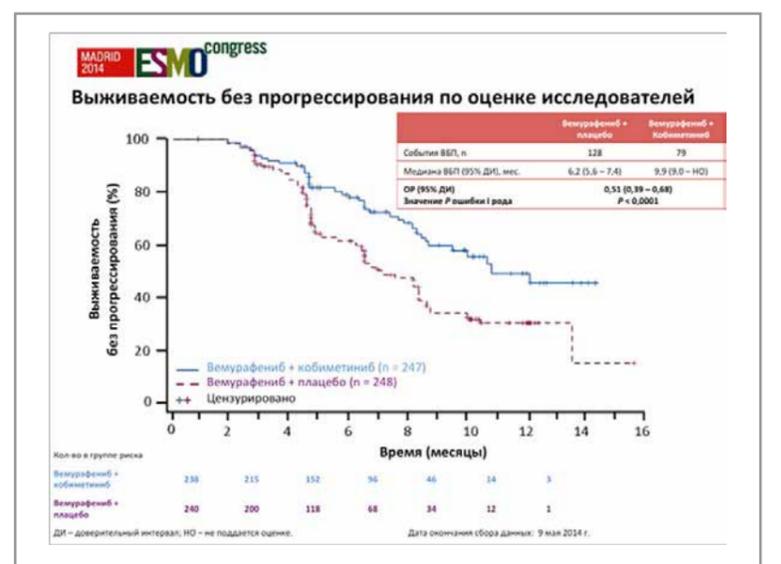
За период с января 2013 по январь 2014 года в исследование были рандомизированы (1:1) 495 пациентов для терапии препаратами вемурафениб/кобиметиниб или вемурафениб/плацебо. Продолжительность одного курса лечения составляла 28 дней: вемурафениб назначался в дозе 960 мг два раза в день с 1 по 28 день; кобиметиниб или плацебо назначались в дозе 60 мг один раз в день с 1 по 21 день.

В исследование включали больных нерезектабельной местнораспространенной или метастатической ме-

ланомой с мутацией BRAFV600 (выявленной с помощью метода cobas® 4800), ранее не получавших лечение, с удовлетворительным общим статусом и функциональным состоянием органов, и не получавших лечения по поводу распространенного заболевания. Предусматривалось продолжение лечения вплоть до наступления прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или отказа пациента от дальнейшего участия в исследовании. Стратификация пациентов проводилась с учетом географического региона и распространенности заболевания (M1c vs другое). Первичной конечной точкой исследования являлся показатель ВБП по оценке исследователей. Вторичные конечные точки включали общую выживаемость (ОВ), частоту объективных ответов, продолжительность ответа, ВБП по оценке независимого комитета по лучевой диагностике (Independent Radiology Committee, IRC), безопасность, фармакокинетику, а также качество жизни, оцененное с помощью опросников QLQ-C30 и EQ-5.

Статистическое допущение: 95% мощность исследования для определения улучшения медианы ВБП с 6 до 11 месяцев (относительный риск, ОР=0,55) и 80% мощность для определения улучшения медианы ОВ с 15 до 20 месяцев (ОР=0,75).

Группы сравнения были сбалансированы по характеристикам пациентов, за исключением общего статуса по ECOG 1, который был незначительно выше в группе вемурафениб/плацебо.



Ингибитор MEK кобиметиниб в комбинации с ингибитором BRAF вемурафенибом улучшает выживаемость без прогрессирования по сравнению с монотерапией вемурафенибом у больных меланомой с мутацией BRAFV600. © ГрантМакАртур

Профессор МакАртур сообщил, что медиана ВБП по оценке исследователей составила 9,9 месяца в группе комбинированной терапии и 6,2 месяца в группе контроля (ОР=0,51; p<0,0001). ВБП по оценке исследователей, основанная на ключевых демографических и опухолевых характеристиках, согласуется с показателем ВБП в популяции intent-to-treat (все больные, получившие лечение). ВБП по оценке независимых экспертов была сопоставима с ВБП по оценке исследователей (11,3 месяца vs 6,0 месяцев в группе комбинированной и монотерапии соответственно; ОР=0,60; p=0,0003).

Частота полных и частичных ответов составила 68% в группе комбинированной терапии и 45% в группе вемурафениба (p<0,0001), полный ответ был отмечен у 10% пациентов, получавших вемурафениб/кобиметиниб, и у 4% пациентов, получавших вемурафениб. Частота ОВ за 9 месяцев составила 81,1% в группе комбинированной терапии и 72,5% в группе вемурафениба (ОР=0,65; p=0,046).

Комбинация вемурафениб/кобиметиниб по сравнению с монотерапией вемурафенибом была связана с

Продолжение на стр. 9

Начало на стр. 5

большой частотой развития нежелательных явлений ≥ 3 степени тяжести (65% vs 59%). Однако не было отмечено никаких различий по частоте нежелательных явлений, приведших к прекращению терапии исследуемым препаратом.

Исследователи отметили снижение частоты развития вторичных новообразований кожи в группе комбинированной терапии.

Частота развития серозной ретинопатии 1 и 2 степени тяжести (включает отдельные термины: хориоретинопатия и отслоение сетчатки) была выше в группе кобиметиниб/вемурафениб, но не было отмечено ни одного случая тромбоза вен сетчатки. Также в группе комбинированной терапии более

часто развивалось снижение фракции выброса 2 степени тяжести.

Выводы

Профессор МакАртур заключил, что исследование соBRIM предоставило ясное и окончательное доказательство того, что одновременное ингибирование BRAF и MEK приводит к улучшению клинических исходов. Комбинация вемурафениба и кобиметиниба по сравнению с монотерапией вемурафенибом приводила к 49% снижению риска прогрессирования заболевания. Предварительный анализ ОВ показал снижение риска смерти на 35%. Исследование продолжается для полной оценки ОВ.

Профессор МакАртур отметил, что результаты исследования, одновре-

менно с презентацией на конгрессе ESMO 2014, опубликованы в журнале New England Journal of Medicine.

Доктор Кристиан Бланк, принимавший участие в обсуждении результатов исследования, поздравил авторов и сообщил, что подтвержденная частота объективных ответов 68%, также как и частота полных ответов 10%, частота частичных ответов 58% и стабилизации заболевания, наблюдаемая у 20% пациентов в исследовании соBRIM, согласуется с результатами других исследований двойного ингибирования MAPK. Сопоставимость терапевтических групп в исследовании соBRIM позволила выявить более высокую частоту общего статуса по шкале ECOG 0 в группе пациентов, получавших вемурафениб и кобиметиниб. Выживаемость без прогрессирования и общая

выживаемость были более благоприятными в группе комбинированной терапии. Однако на момент презентации данные по общей выживаемости были неполными.

Исследование соBRIM подтвердило повышенную эффективность комбинированной терапии ингибитором BRAF и ингибитором MEK по сравнению с монотерапией ингибитором BRAF у больных меланомой с мутацией BRAFV600. Комбинированная терапия привела к снижению токсичности, возникающей на фоне парадоксальной активации сигнального пути MAPK в клетках с мутацией BRAF дикого типа. Токсичность на фоне терапии вемурафенибом и кобиметинибом была сопоставима с токсичностью, наблюдаемой в группе монотерапии. Если окончательные результаты подтвердят

представленные наблюдения, ингибирование BRAF и MEK станет новым стандартом таргетной терапии меланомы с мутацией BRAFV600.

Ссылки

- Abstract LBA5_PR – Phase 3, Double-blind, Placebo-controlled Study of Vemurafenib Versus Vemurafenib + Cobimetinib in Previously Untreated BRAFV600 Mutation-Positive Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Melanoma (NCT01689519)
- James Larkin, Paolo A. Ascierto, Brigitte Dréno, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. NEJM 2014; published online September 29. DOI: 10.1056/NEJMoa1408868

ESMO 2014: КОМБИНАЦИЯ ДАБРАФЕНИБ/ТРАМЕНИБ УЛУЧШАЕТ ОВ ПО СРАВНЕНИЮ С МОНОТЕРАПИЕЙ ВЕМУРАФЕНИБОМ У БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ С МУТАЦИЕЙ BRAF

Результаты рандомизированного, открытого исследования III фазы COMBI-v, изучавшего первую линию терапии у больных нерезектабельной или метастатической меланомой кожи.

Терапия первой линии с применением комбинации препаратов дабрафениба и траметиниба улучшает общую выживаемость (ОВ) по сравнению с монотерапией вемурафенибом у больных нерезектабельной или метастатической меланомой кожи с мутацией BRAF V600E/K. Результаты рандомизированного, открытого исследования III фазы COMBI-v были представлены доктором Каролин Робер (Институт Густава Росси, Вильжюиф, Франция) на втором Президентском симпозиуме, проходившем в рамках конгресса ESMO 2014 в Мадриде, Испания.

Дабрафениб, ингибитор BRAF, и траметиниб, ингибитор MEK, продемонстрировали превосходные результаты выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с химиотерапией у больных метастатической меланомой с мутацией BRAF V600E/K. Однако, с ингибированием BRAF связано возникновение резистентности опухоли и развитие плоскоклеточного рака кожи. Одновременное ингибирование BRAF и MEK уменьшает эти эффекты. Как было показано в исследовании I/II фазы, изучавшем комбинацию дабрафениб/траметиниб и монотерапию дабрафенибом, а также в исследовании III

фазы, сравнившим комбинацию дабрафениб/траметиниб с монотерапией дабрафенибом, - комбинированная терапия улучшала частоту общих ответов (ЧОО), ВБП и снижала частоту развития плоскоклеточного рака кожи.

Цель исследования III фазы COMBI-v – установить превосходящую эффективность комбинированного режима дабрафениб/траметиниб по сравнению с монотерапией вемурафенибом в отношении показателя ОВ у больных метастатической меланомой с мутацией BRAF V600E/K.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения терапии первой линии в группе дабрафениба (150 мг два раза в день) в комбинации с траметинибом (2 мг один раз в день) или в группе монотерапии вемурафенибом (960 мг два раза в день). В исследование включали пациентов в возрасте ≥ 18 лет, с общим статусом по шкале ECOG ≤ 1 ; с гистологически подтвержденной, нерезектабельной или метастатической меланомой (стадия IIIc или IV) с мутацией BRAF V600E/K. Пациенты ранее не получали противоопухолевую терапию; без метастазов в головной мозг, исключение составляли пациенты, которым проводилось лечение метастатического поражения головного мозга и, на момент включения в исследование, отмечалась стабилизация заболевания на протяжении более чем 12 недель. Стратификация пациентов проводилась в соответствии с типом мутации

V600E vs V600K и уровнем ЛДГ.

Первичной конечной точкой исследования являлся показатель ОВ; вторичными конечными точками были ВБП, ЧОО, продолжительность ответа и безопасность.

Кроссовер пациентов в данном исследовании не допускался.

За период с июня 2012 по октябрь 2013 года скрининг прошли 1644 пациента, 704 из которых были рандомизированы в исследование (352 пациента в каждой группе).

Было запланировано провести промежуточный анализ ОВ, когда произойдут 70% (202 из 288 событий) ожидаемых летальных исходов, необходимые для определенного протоколом окончательного анализа. Исследование могло быть остановлено для оценки эффективности, если бы значение p для ошибки I рода составило $< 0,0107$. Однако, по причине задержки ввода данных, на момент окончания сбора данных было зарегистрировано 222 (77%) случая летальных исходов.

Предварительно было оговорено, что если Независимый комитет по мониторингу данных (Independent Data Monitoring Committee, IDMC) рекомендует остановиться на промежуточных результатах, промежуточный анализ станет окончательным.

Независимый комитет по мониторингу данных рекомендовал остановить исследование на основании результатов промежуточного анализа, показавшего преимущество в отношении показателя ОВ, который пересек предварительно оговоренный порог досрочного завершения исследования для комбинации дабрафениб/траметиниб. На момент анализа, медиана ОВ в группе дабрафениба/траметиниба не была достигнута, а для группы вемурафениба составила 17,2 месяца (относительный риск, ОН 0,69; p = 0,002). Подгрупповой анализ данных ОВ свидетельствовал в пользу комбинированной терапии дабрафенибом/траметинибом.

Показатель ВБП составил 11,4 vs 7,3 месяца в пользу комбинации дабрафениба и траметиниба (ОР 0,56; p < 0,001). Разница между двумя группами по частоте наилучших подтвержденных ответов составила 13%, вновь указывая на преимущества режима комбинированной терапии (p < 0,001). Продолжительность ответа составила 13,8 месяцев в группе дабрафениб/

траметиниб и 7,5 месяцев в группе вемурафениба.

Частота нежелательных явлений, в целом, была сопоставима в обеих группах и согласовывалась с данными предыдущих исследований. Однако, в группе вемурафениба более часто отмечались следующие нежелательные явления всех степеней, в том числе и 3 степени тяжести: артралгия, сыпь, алопеция, гиперкератоз, фотосенсибилизация и папиллома кожи. Лихорадка 3 степени тяжести более часто регистрировалась в группе дабрафениб/траметиниб.

Среди нежелательных явлений, связанных с ингибированием BRAF, в группе монотерапии вемурафенибом более часто регистрировались следующие события: плоскоклеточный рак кожи и кератоакантома, гиперкератоз, папиллома кожи, ладонно-подошвенный синдром, алопеция, фотосенсибилизация и солнечные ожоги, а также недерматологические злокачественные новообразования.

Среди нежелательных явлений, связанных с ингибированием MEK, в группе комбинированной терапии дабрафенибом/траметинибом более часто отмечалось снижение фракции выброса.

Выводы

Доктор Робер сделала вывод, что комбинация дабрафениб/траметиниб по сравнению с вемурафенибом привела к значительному улучшению ОВ со снижением риска смерти на 31% в группе комбинированной терапии (медиана ОВ для комбинированной терапии не была достигнута, а в группе вемурафениба составила 17,2 месяца). Также было отмечено значительное улучшение ВБП на фоне комбинированной терапии, при этом снижение риска прогрессирования или смерти составило 44% (медиана ВБП 11,4 vs 7,3 месяца для комбинации дабрафениб/траметиниб и вемурафениба соответственно).

Доктор Кристиан Бланк, принимавший участие в обсуждении результатов исследования, прокомментировал, что мутация N-RAS была обнаружена в 1985 году, потеря CDKN2 – в 1994, потеря PTEN – в 1997, мутация B-RAF – в 2002, мутация CSK4 – в 2005, мутация c-KIT – в 2006, мутация GNAQ – в 2009 и

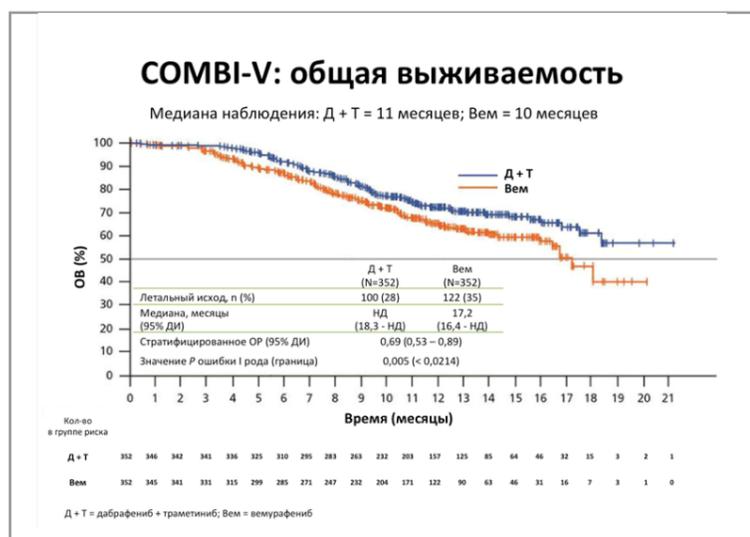
мутация erbB4 была обнаружена в 2009 году. Среди всего множества генетических изменений, наблюдаемых при меланоме, онкологическое сообщество было взволновано находками 2009 года, полученными в исследовании I фазы, в рамках которого оценивалось ингибирование BRAF при распространенной меланоме и наблюдались быстрые индуцированные ответы на лечение. После этого он говорил о рациональности двойного ингибирования сигнального пути MAPK.

В исследовании COMBI-v наблюдаемая частота ответов составила 64%, частота полных и частичных ответов 13% и 51% соответственно, стабилизация заболевания наблюдалась у 26% пациентов. Медиана ВБП составила 7,3 месяца, а общей выживаемости – 17,2 месяца. Исследование COMBI-v подтверждает превосходящую эффективность комбинированной терапии ингибиторами BRAF и MEK по сравнению с монотерапией ингибитором BRAF у больных меланомой с мутацией BRAFV600. Комбинированная терапия привела к снижению токсичности, возникающей на фоне парадоксальной активации сигнального пути MAPK в клетках с мутацией BRAF дикого типа. Токсичность в группе терапии дабрафенибом и траметинибом была сопоставима с токсичностью, наблюдаемой в группе монотерапии. Если окончательные результаты подтвердят представленные наблюдения, ингибирование BRAF и MEK станет новым стандартом таргетной терапии меланомы с мутацией BRAFV600.

Доктор Бланк задался вопросом, почему увеличение ВБП на 4 месяца привело к улучшению общей выживаемости всего на 2 месяца. Кроме того, он заинтересовался, какой уровень затрат на достижение указанных преимуществ общей выживаемости будет оправдан.

Ссылки

- LBA4_PR – COMBI-v: A randomised, open-label, Phase III study comparing the combination of dabrafenib (D) and trametinib (T) to vemurafenib (V) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma



Терапия первой линии с применением комбинации препаратов дабрафениба и траметиниба улучшает общую выживаемость по сравнению с монотерапией вемурафенибом у больных меланомой с мутацией BRAF V600E/K. © Каролин Робер



С.А. Тюляндин
Российский
онкологический научный
центр им. Н.Н.Блохина РАМН,
Москва

Бисфосфонаты широко используются для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе, а также для подавления костной резорбции, обусловленной метастазами злокачественных опухолей в кости. Исследования *in vitro* показали, что бисфосфонаты обладают прямым цитостатическим эффектом на клетки клеточных линий рака молочной железы. Это породило интерес к оценке прямого противоопухолевого эффекта бисфосфонатов у больных злокачественными опухолями, в первую очередь, рака молочной железы. Результаты австрийского иссле-

ПРИЕМ БИСФОСФОНАТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТЕОПОРОЗА НЕ ВЛИЯЕТ НА РИСК РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

дования ABCSG-12, в котором больным с эстроген-позитивным раком молочной железы на фоне гормональной адъювантной терапии добавляли плацебо или введение каждые 6 месяцев зеледроновой кислоты (Зомета), казалось, подтвердили выдвинутую гипотезу [1]. Добавление Зометы снизило риск прогрессирования болезни на одну треть. После этого были проведены многочисленные исследования, результаты которых вошли в мета-анализ [2]. А этот анализ было включено 18000 женщин, которым бисфосфонаты (в основном была использована Зомета) или плацебо добавлялись к проводимой адъювантной терапии. Назначение бисфосфонатов уменьшало риск развития костных метастазов и незначительно риск смерти от прогрессирования рака молочной железы. Однако этот выигрыш был получен только у больных в постменопаузе и составил 34% и 17% соответственно. Не отмечено эффекта бисфосфонатов у больных в пре- или перименопаузе. Таким образом, добавление зеледроновой кислоты в дозе 4 мг каждые 6 месяцев в течение 5 лет проводимой адъювантной гормонотерапии у постменопаузальных больных оказывает дополнитель-

ный позитивный эффект. Можно ли с помощью бисфосфонатов предотвратить развитие рака молочной железы. Возникновению этой гипотезы способствовали результаты наблюдательных исследований у здоровых женщин, которые получали бисфосфонаты для лечения или профилактики остеопороза в постменопаузе. Обнаружено, что у принимавших бисфосфонаты женщин риск развития рака молочной железы снижен на 32-39% по сравнению с женщинами того же возраста в общей популяции [3,4]. Однако только рандомизированные исследования могли оценить возможность бисфосфонатов снижать риск развития рака молочной железы. Только что представленные данные двух больших исследований FIT и HORIZON-PFT дали ответ на этот вопрос [5]. В исследование FIT было включено 6459 женщин в возрасте 55-81 год с признаками остеопении, которые были рандомизированы в группу плацебо или группу приема перорального бисфосфоната алендроната в дозе 5 мг ежедневно в течение не менее двух лет. Медиана наблюдения составила 3,8 года, на этот срок 83% больных продолжали прием алендроната. Частота

развития рака молочной железы за период наблюдения составила в группе плацебо 1,5% (46 случаев) и 1,8% в группе алендроната. Разница статистически недостоверна. В исследование HORIZON-PFT было включено 7765 женщин в постменопаузе с признаками остеопороза, которые получали ежемесячно внутривенное введение зеледроновой кислоты в дозе 5 мг или плацебо. При медиане наблюдения 2,8 года 80% женщин продолжали получать предписанную терапию. За этот срок частота развития рака молочной железы в группе плацебо составила 0,8% и в группе зеледроновой кислоты – 0,9%, разница статистически недостоверна. Данные об этих исследованиях были объединены и в объединенном анализе частота развития рака молочной железы составила 1,1% в группе плацебо и 1,3% в группе бисфосфонатов. Таким образом, результаты этих двух больших рандомизированных исследований в отличие от наблюдательных свидетельствуют, что прием бисфосфонатов в течение 3-4 лет не оказывает влияния на риск развития рака молочной железы у женщин с признаками остеопении или остеопороза в постменопаузе.

Литература.

1. Gnant M., Mlineritsch B., Schipinger W. et al. *Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer*. N. Engl. J. Med. 2009;360(7):679-691.
2. Coleman R., Gnant M., Paterson A. et al. *Effects of bisphosphonate treatment on recurrence and cause-specific mortality in women with early breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomized trials*. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium; December 2013; San Antonio, TX. Abstract S4-07.
3. Rennert G., Pinchev M., Rennert H.S. *Use of bisphosphonates and risk of postmenopausal breast cancer*. J. Clin. Oncol. 2010;28(22):3577-3581.
4. Chlebowski R.T., Anderson G.L., Gass M. et al. *Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women*. JAMA 2010;304(15):1684-1692.
5. Hue T.F., Steven R. Cummings S.R., Cauley J.A. et al. *Effect of bisphosphonate use on risk of postmenopausal breast cancer results from the randomized clinical trials of alendronate and zoledronic acid*. JAMA Intern Med. doi:10.1001/jamainternmed.2014.3634. Published online August 11, 2014.

ВНУТРИВЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ КАЛЬЦИЯ И МАГНИЯ НЕ УМЕНЬШАЮТ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ ОКСАЛИПЛАТИНА

Комбинации с включением оксалиплатина (например FOLFOX или XELOX) основа современной лекарственной терапии больных опухолями желудочно-кишечного тракта. Обладая непосредственной хорошей переносимостью оксалиплатин обуславливает развитие кумулятивной периферической нейропатии, которая серьезным образом осложняет жизнь пациента. Болезненные парестезии, отсутствие чувствительности в кончиках пальцев рук и стоп, снижением мышечной силы в конечностях возникают постепенно по мере увеличения суммарной дозы оксалиплатина и длятся еще долго после отмены препарата. Попытки уменьшить проявления нейротоксичности с помощью препаратов, усиливающих микроциркуляцию тканей и нестероидных противовоспалительных средств дают лишь временный паллиативный эффект. В последние годы популярным стало использование внутривенное введение кальция и магния до и после введения оксалиплатина. Широкой популярностью этого метода способствовали данные небольшого французского исследования, в котором ретроспективно анализировалась ча-

стота возникновения нейропатии в зависимости от использования внутривенного введения кальция и магния [1]. Анализ проведен у 161 больного, получившего лечение комбинацией FOLFOX-6. Частота периферической нейропатии 3 ст. составила 4% и 31% в группе внутривенного введения кальция и магния и без соответственно. По опросам более 50% специалистов считали эти данные убедительными и использовали в своей практике назначение кальция и магния для профилактики нейротоксичности оксалиплатина. Для оценки эффективности этого метода было проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором больным, получающим химиотерапию FOLFOX (12 циклов каждые 2 недели в течение 6 месяцев), с первого курса лечения назначали либо плацебо до и после каждого введения оксалиплатина, либо внутривенное введение кальция и магния до и после или только до введения оксалиплатина. Основным критерием эффективности были время наступления, частота и выраженность периферической нейропатии. В исследование было включено 353 больных. Внутри-

венное введение кальция и магния до и после или только до введения оксалиплатина не влияли на время возникновения, частоту и выраженность нейропатии по сравнению с плацебо. Введение кальция и магния не усиливало токсичность химиотерапии. Таким образом, доказано, что внутривенное введение кальция и магния не уменьшает проявления периферической нейропатии оксалиплатина. Остается актуальной разработка методов профилактики этого тяжелого и часто встречаемого осложнения.

Литература.

1. Gamelin L., Boisdrion-Celle M., Delva R. et al. *Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: A retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-Fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer*. Clin Cancer Res 2004, 10:4055-4061.
2. Loprinzi C.L., Qin R., Dalhil S.R. et al. *Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of intravenous calcium and magnesium to prevent oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity (N08CB/Alliance)*. JCO 2014, 32: 997-1005

В РАМКАХ РОССИЙСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО КОНГРЕССА 2014 ПРОЙДУТ МАСТЕР-КЛАССЫ

Программа ежегодного Российского онкологического конгресса включает 4 мастер-класса, на которых в небольшой аудитории детально будут рассмотрены вопросы диагностики и лечения нескольких опухолей:

«МЕЛАНОМА КОЖИ»

Проф. Л.В. Демидов (Москва)
11 ноября, 09:00-11:30, зал «Урал»

«РАСШИРЕННЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ РАКЕ ПОЧКЕ, ОСЛОЖНЕННОМ ВЕНОЗНЫМ ТРОМБОЗОМ»

Проф. В.Б. Матвеев (Москва)
11 ноября, 14:10-16:50, зал «Урал»

«ОСОБЕННОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ»

д.м.н. В.Е. Загайнов (Н.Новгород),
к.м.н. М.Ю. Федянин (Москва), д.м.н. В.Ю. Косырев (Москва)
12 ноября, 14:10-16:50, зал «Урал»

«РАЗЛИЧНЫЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО И ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ»

к.м.н. А.С. Тюляндина (Москва), проф. И.И. Ушаков (Москва)
13 ноября, 09:00-11:30, зал «Урал»

Для участия в каждом мастер-классе необходимо зарегистрироваться на сайте www.rosoncweb.ru

ЕЖЕНЕДЕЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ПАКЛИТАКСЕЛА УСТУПАЕТ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНАЦИИ ДОКСОРУБИЦИНА И ПАКЛИТАКСЕЛА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫМ ОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

У больных операбельным раком молочной железы остается актуальным вопрос о возможности замены антрациклин-содержащих комбинаций на менее токсичную адьювантную химиотерапию паклитакселом. Не менее важным является определение оптимальной продолжительности такой терапии. В США очень часто больным рекомендуется 4 курса адьювантной химиотерапии в то время как в Европе считается стандартным подходом проведение 6 курсов. Эти вопросы особенно актуальны у больных пожилого возраста, не требующих по своим прогностическим признакам интенсивной адьювантной химиотерапии.

Именно это послужило основанием для проведения большого рандомизированного исследования, в которое было включено 3185 больных операбельным раком молочной железы. Они рандомизировались на проведение 4 или 6 курсов адьювантной химиотерапии либо комбинацией доксорубицин 60 мг/м² и циклофосфан 600 мг/м² каждые 3 недели либо еженедельное введение паклитаксела в дозе 80 мг/м² в течение 12 или 18 недель. Рандомизация в группу 6 курсов лечения была прекращена досрочно в связи с медленным набором.

Статистическая гипотеза исследования основывалась на предположении, что еженедельный паклитаксел будет не хуже (non-inferior) комбинации АС. Для подтверждения этой гипотезы верхняя граница доверительного интервала относительного риска прогрессирования заболевания не должна быть больше 1,30.

Из включенных больных у 90% отсутствовали метастазы в подмышечные лимфоузлы, у 68% опухоль содержала рецепторы стероидных гормонов и у 16% отмечена гиперэкспрессия HER2 (для этих больных было разрешено добавлять трастузумаб к проводимой адьювантной терапии).

Медиана наблюдения за больными составила 6 лет. При этом сроке на-

блюдения относительный риск прогрессирования в группе паклитаксела по сравнению с АС составил 1,26 (риск прогрессирования повышен на 26% при использовании паклитаксела), однако верхняя граница доверительного интервала составила 1,48 (больше максимально определенной 1,30), что не позволяет сделать вывод о равной эффективности паклитаксела и антрациклин-содержащей комбинации. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости для паклитаксела составил 88%, для АС-91%. Относительный риск смерти при применении паклитаксела в сравнении с АС составил 1,27 (повышение риска смерти на 27% при использовании паклитаксела), при этом 5-летняя общая выживаемость составила 94% и 95% соответственно.

Показатели безрецидивной и общей выживаемости для 4 и 6 курсов химиотерапии были одинаковы и свидетельствуют о равной эффективности короткой и стандартной продолжительности адьювантной терапии у этой прогностически благоприятной группы больных.

Ожидается токсичность, в первую очередь нейтропения 3-4 степени, была выше в группе АС при проведении 4 курса (26%) и особенно в группе 6 курсов химиотерапии (33%) в сравнении с паклитакселом (3% в обеих по продолжительности групп). У больных, получавших паклитаксел, чаще наблюдали периферическую нейропатию 3-4 степени при коротком (6%) и продленном (12%) введении по сравнению с АС (менее 1% в обеих группах). В процессе лечения 9 больных погибли от осложнения терапии и все в группе, получавшей АС (были включены в анализ безрецидивной и общей выживаемости). В процессе наблюдения у 7 больных из группы АС развился миелоидный лейкоз или миелодиспластический синдром и все они погибли от этих заболеваний (также включены в анализ отдаленных результатов).

Таким образом, исследователи делают вывод, что еженедельное введение паклитаксела не укладывается в характеристику "не хуже" (т.е. возможно хуже) комбинации доксорубицина и циклофосфана при проведении адьювантной химиотерапии больным операбельным раком молочной железы. Поэтому использование еженедельного введения паклитаксела в качестве единственного препарата для адьювантной химиотерапии может быть рекомендовано только у больных с наличием серьезных сопутствующих заболеваний, у которых следует избегать возможных осложнений химиотерапии. Проведение 4-х курсов химиотерапии комбинацией АС может быть одной из стандартных опций адьювантной химиотерапии у больных с хорошим и умеренным прогнозом. Другим режимом адьювантной химиотерапии у этой группы больных может быть комбинация доцетаксела и циклофосфана. (ТС). В сравнении с комбинацией АС комбинация ТС демонстрировала лучшие отдаленные результаты, но большую токсичность, особенно гематологическую. Проведение 4 курсов адьювантной химиотерапии у больных с T1-2 и числом метастазов в подмышечные лимфоузлы менее 4 является достаточным и оптимальным с точки зрения эффективности и токсичности.

Литература:

1. Lawrence N. Shulman, Donald A. Berry, Constance T. Cirrione *Comparison of Doxorubicin and Cyclophosphamide Versus Single-Agent Paclitaxel As Adjuvant Therapy for Breast Cancer in Women With 0 to 3 Positive Axillary Nodes: CALGB 40101 (Alliance)*. *J Clin Oncol* 32:2311-2317.
2. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al: *Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735*. *J Clin Oncol* 27:1177-1183, 2009

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПУХОЛЬ-ИНФИЛЬТРИРУЮЩИХ ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ESOГ 2197 И ESOГ 1199

В нескольких исследованиях показано, что при инфильтрации опухоли молочной железы лимфоцитами, прогноз пациентов лучше. В рандомизированных исследованиях 3 фазы ESOГ 2197 и ESOГ 1199 оценивалась прогностическая роль опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) у пациентов с трижды негативным раком молочной железы, получающих в рамках исследования адьювантную терапию. В рамках исследований были изучены 506 опухолей. TILs были выявлены в 481 опухоли: в 80% в строме и в 15% в эпителиальной ткани. При медиане наблюдения 10,6 лет получены результаты, свидетельствующие, что при повышении количества TILs в строме улучшается прогноз пациента. Так, повышение числа лимфоцитов на каждые 10% сопровождалось снижением риска рецидива или смерти на 14% (P=0,02), появления отдаленных метастазов на 18% (P=0,04), только смерти - на 19% (P=0,01). В многофакторном анализе также было подтверждено, что инфильтрация опухоли лимфоцитами является независимым благоприятным прогностическим фактором для безрецидивной и общей выживаемости.

Источник: *Sylvia Adams et al. JCO September 20, 2014 vol. 32 no. 27 2959-2966*

МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: МЕТА-АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ МЕЖДУНАРОДНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ 2 ФАЗЫ

В Журнале "Clinical Cancer Research" опубликованы результаты крупнейшего мета-анализа исследований 2 фазы, проводимых международными кооперированными группами (SWOG, NCCTG, ESOГ, RTOG) в период 1995-2005 годы, с целью оценки эффективности химиотерапии первой линии с включением гемцитабина у пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы. Основной задачей было оценить общую выживаемость пациентов.

В мета-анализ было включено 1.132 больных. Пациенты из различных исследований были сопоставимы по основным прогностическим критериям. В зависимости от исследования медиана общей выживаемости находилась в пределах 4,3 - 8,1 мес. с обобщенной медианой 5,7 мес. 6-месячная общая выживаемость составила 48%. Медиана выживаемости без прогрессирования была в пределах 2,1 - 5,7 мес. с обобщенной медианой 2,9 мес. 6-месячная выживаемость без прогрессирования составила 24%.

В многофакторном анализе прогностическое значение имели пол и статус пациента по шкале ESOГ.

Источник: *Philip A. Philip et al. Clin Cancer Res; 20(16); 4176-85.*

К Р А Т К О

В РАМКАХ СЪЕЗДА ОНКОЛОГОВ СТРАН СНГ СОСТОЯЛОСЬ ЗАСЕДАНИЕ АССОЦИАЦИИ ОНКОЛОГОВ РОССИИ

На заседании Ассоциации онкологов России, членом которой является Общество онкологов-химиотерапевтов, в Казани, 16 сентября, обсуждались вопросы реорганизации Ассоциации и включения новых членов. Правление Ассоциации утвердило клинические рекомендации, разработанные профессиональным сообществом, в т.ч. RUSSCO (доступны на сайте Ассоциации).

Президент Ассоциации, Главный онколог РФ, академик Давыдов М.И. высказался за реструктуризацию Правления, отметив, что членами Правления должны быть директора онкологических учреждений, главные онкологи федеральных округов и председатели профессиональных обществ, входящих в состав Ассоциации. Опытом работы Ассоциации онкологов Приволжского феде-

рального округа и Общества онкологов-химиотерапевтов поделились профессор Хасанов Р.Ш. и д-р Тимофеев И.В.



ПЕМБРОЛИЗУМАБ ПОЛУЧИЛ УСКОРЕННОЕ ОДОБРЕНИЕ FDA ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНМОЙ

Пембролизумаб (pembrolizumab) является гуманизированным моноклональным антителом, блокирующим рецептор программируемой клеточной гибели 1 (PD-1). PD-1 выполняет супрессорную функцию, подавляя активность Т-лимфоцитов. Таким образом, блокируя PD-1 пембролизумабом, происходит активация противоопухолевого иммунного ответа.

Агентство по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило пембролизумаб для лечения диссеминированной меланомы после 1/2 фазы клинических исследований, в которых препарат продемонстрировал впечатляющие результаты:

- 1-летняя общая выживаемость составила 81%
- частота объективных ответов - 41%
- частота полных ответов - 9%.

В исследовании приняли участие 135 пациентов.

Источник: *Sylvia Adams et al. JCO September 20, 2014 vol. 32 no. 27 2959-2966*

«МИХАИЛ ЛАЗАРЕВИЧ ГЕРШАНОВИЧ – ВЫДАЮЩИЙСЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЬ И КЛИНИЦИСТ» Начало на стр. 1



школа № 155 Смольнинского р-на г. Ленинграда 1932-1942 гг.

Полный желания посвятить себя медицине, осенью 1942 года поступает в Военно-Морскую Медицинскую Академию. Получив в 1947 году распределение в главный госпиталь Краснознаменного Балтийского Флота (г. Таллин), старший лейтенант медицинской службы активно занимается научными исследованиями. Позднее он станет начальником терапевтического отделения госпиталя и прослужит в нем 14 лет. В 1954 году успешно защищает кандидатскую диссертацию по клинической фармакологии на тему «Материалы о жаропонижающем и антиаллергическом действии сульфаниламидов» под руководством своего учителя Заслуженного деятеля науки, профессора Николая Васильевича Лазарева, руководителя кафедры фармакологии, внимательно следившего за своим учеником. В период с 1950 по 1957 гг. в должности старшего врача-специалиста лабораторного отделения госпиталя проводит экспериментально-клинические исследования на базах Таллинского химико-фармацевтического завода и Института экспериментальной и клинической медицины Академии Наук Эстонской ССР. С 1957 по 1961 гг. в качестве начальника лабораторного отделения госпиталя все свое свободное от основной службы время уделяет вопросам экспериментальной терапии аллергического и воспалительного процессов, удачно обобщив накопленный опыт в двух главах методического пособия «Воспроизведение заболеваний у животных для экспериментально-терапевтических исследований». Являлся членом Ученого Совета института экспериментальной и клинической медицины Академии наук Эстонии. Благодаря своему авторитету клинициста и исследователя, был избран председателем правления Военно-медицинского научного общества врачей Балтийского флота. За указанный период опубликовал 23 работы, в т.ч. главы в коллективных монографиях и фундаментальных руководствах, статьи в «Большой медицинской энциклопедии».

В 1961 году после демобилизации подполковник медицинской службы приходит в Институт онкологии на должность младшего научного сотрудника, последовав за своим учителем Николаем Васильевичем

Лазаревым, отказавшись от должности руководителя терапевтического отдела акушерства и гинекологии АМН СССР. Он начинал работать младшим научным сотрудником в то время, когда ещё консультировал больных Николай Николаевич Петров, активнее работал Александр Иванович Раков, а директором был Александр Иванович Серебров. По совету своего друга и учителя Михаил Лазаревич один из самых первых в нашей стране начал специализироваться по химиотерапии злокачественных опухолей. С 1963 года он старший научный сотрудник. В 1965 году возглавит отделение лекарственной терапии института онкологии и посвятит всю свою жизнь поиску новых методов химио- и гормонотерапии опухолей, средств профилактики и коррекции осложнений лекарственного лечения онкологических больных.

На первых этапах своей деятельности в Институте Михаил Лазаревич фундаментально разработал проблему применения синтетических пиримидинов (близких к «натуральным» метаболитам) в качестве противовоспалительных агентов и мощных стимуляторов репаративной регенерации. В итоге им был предложен, нашедший широкое распространение в клинической практике, метод лечения язв желудка 4-метилурацилом с целью предупреждения факультативного рака. Результат 15 лет работы - оригинальные способы лекарственной терапии синтетическими пиримидинами локальных осложнений радиотерапии (тяжелых лучевых повреждений прямой и сигмовидной кишки, легких, мочевого пузыря, влагалища, вульвы и кожи). В теоретическом плане они привели к пересмотру представлений о необратимости упомянутой лучевой патологии и открыли перспективные направления в ее профилактике и лечении с помощью других фармакологических агентов, близких к природным метаболитам, в частности, - производным пурина. Без калечащих хирургических вмешательств была показана возможность излечения и функционального восстановления 75% ранее полностью инвалидизированных больных, а также предупреждения развития радиогенного рака в зоне локальных радиационных повреждений (на способ лечения получено авторское свидетельство на изобретение №171096.КЛ.30). Разработки М.Л. Гершановича в данной области, не имеющие аналогов в отечественном опыте и за рубежом, были повсеместно внедрены в практику



подполковник медицинской службы 1961 г.

радиологических учреждений. С его личным творческим участием обеспечено широкомасштабное производство необходимых лекарственных форм препарата. Значимый рубеж, итог многолетних трудов - докторская диссертация «Лекарственное лечение местных лучевых повреждений у онкологических больных», защищенная в 1978 году. Даже, уже работая в институте онкологии, Гершанович М.Л. помогал многим людям как терапевт. Долгое время был врачом чемпиона мира по шахматам Анатолия Карпова, постоянно наблюдал его в Ленинграде и сопровождал во многих поездках. В своей книге Карпов А. «В далеком Багио» с благодарностью вспоминает о помощи и поддержке, оказанной ему Михаилом Лазаревичем. С Анатолием Карповым сложились не только профессиональные, но и долгие дружеские отношения. Значительный раздел творческой деятельности М.Л. Гершановича составили многолетние, успешные клинические исследования в области новых методов лечения (химиотерапии) злокачественных лимфом. Предложенные новые программы комбинированной химиотерапии и химиолучевого лечения лимфомы Ходжкина (лимфогранулематоза), позволили значительно повысить эффективность лечения генерализованных форм заболевания. Средством применения производных нитрозомочевины достигнут успех при ранее инкурабельных рецидивах и поражениях центральной нервной системы. Михаил Лазаревич наблюдал пациентов с лимфомой Ходжкина, находящихся в ремиссии более 30 лет (период наблюдения, когда уже можно говорить об излечении). Одновременно Михаилом Лазаревичем были обоснованы рациональные принципы и стратегии ведения неходжкинских лимфом с обобщением опыта в многочисленных изданиях для практического здравоохранения и фундаментальных руководствах.

Научно-клиническое подразделение под руководством Михаила Лазаревича одно из первых в стране начало принимать активное творческое участие практически во всех клинических испытаниях отечественных и зарубежных противоопухолевых препаратов. За годы работы Михаилом Лазаревичем Гершановичем изучены более 130 противоопухолевых и 25 вспомогательных препаратов, большинство из которых прочно вошли в онкологическую практику и были включены в Государственный реестр лекарственных препаратов. На базе вновь синтезированных отечественных и зарубежных противоопухолевых препаратов, допущенных к I и II фазам апробации, были разработаны и представлены в публикациях методологические подходы, обеспечивающие безопасность больного, объективность оценок и достоверность результатов. Благодаря этой работе, ряд препаратов вошли в Государственный реестр лекарственных средств, а именно: блеомицетин, араноза, карминомицин, торемифен, проспидин, дексразоксан/кардиофан, 4-метилурацил, беталейкин, дикарбамин и т.д.

С указанным разделом деятельности связано изучение им осложнений химиогормонотерапии злокачественных опухолей, способов

их предупреждения, коррекции и лечения. Результаты данной работы были обобщены в нашедшей признание его монографии «Осложнения при химио- и гормонотерапии».

Также была создана система коррекции патологических синдромов, сопровождающих распространенный опухолевый процесс (лечение боли, кахексии, диспепсических расстройств, неотложных состояний) у больных злокачественными новообразованиями в далеко зашедших терминальных стадиях, подлежащих в основном симптоматическому лечению. В результате указанных разработок, изложенных в двух монографиях («Симптоматическая терапия больных злокачественными новообразованиями в далеко зашедших стадиях» и втором, дополненном и переработанном издании - «Симптоматическое лечение при злокачественных новообразованиях»), выпущенных массовым тиражом, удалось внедрить в практику здравоохранения рациональные методы паллиативной помощи онкологическим больным.

Долгие годы М.Л. Гершанович работал со своим другом и соратником Филовым Владимиром Александровичем. Их общим детищем стал препарат сегидрин, играющий важную роль в лечении инкурабельных больных и эффективный при исчерпанных возможностях любого другого лечения. Ценным свойством гидразинсульфата оказался специфический субъединичный терапевтический эффект, выражавшийся в улучшении общего самочувствия, аппетита, ликвидации или уменьшении имевшей место выраженной слабости, в уменьшении или полном купировании болей, вплоть до отказа от наркотических анальгетиков у 50% больных.

Результатами первых международных программ, кооперированных с различными странами (США, Финляндия, Венгрия, Чехословакия, Польша, Швейцария, Италия, Япония), стали новые данные о возможности эффективного применения ингибиторов ароматазы (аминоглютетимид), антиэстрогенов (торемифен), гестагенов (фарлутал), высоких доз эпирубицина, высоких доз торемифена при раке почки, а также ряда комбинаций цитостатиков при других опухолях.

В качестве члена проблемной комиссии по лекарственной терапии при Научном Совете по раку Президиума АМН СССР Гершанович М.Л. принимал активное участие в организации мероприятий по внедрению методов химиотерапии злокачественных опухолей в практику

работы онкологических учреждений страны. Совместно с группой специалистов были выполнены фундаментальные расчеты потребности лечебных учреждений страны в химиотерапевтических средствах, послуживших фундаментом для планирования ряда организационных мероприятий. Кроме того, Михаил Лазаревич долгие годы являлся экспертом стран-членов СЭВ по комплексной программе «Злокачественные новообразования» (СЭВ - совет экономической взаимопомощи, созданный в 1949 году по решению экономического совещания представителей ряда стран Восточной Европы).

Долгие годы М.Л. Гершанович был членом редколлегии журнала «Вопросы онкологии», председателем проблемной комиссии «Клиника и лечение опухолей» НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Автор около 600 печатных научных трудов и 11 монографий, в том числе, опубликованных в зарубежных изданиях. Итог многолетней подготовки научных кадров - научная школа, ориентированная на поиск новых методов и средств лекарственного и комбинированного лечения злокачественных опухолей. Многие известные химиотерапевты Санкт-Петербурга прошли школу М.Л. Гершановича и учились у него. Он был внимателен и требователен к своим ученикам, всегда искренне радовался их успехам.

М.Л. Гершанович вел интенсивную и творческую работу ученого-клинициста, принципиального в решении научных вопросов, деятельного и обладающего способностями организатора с высоким чувством нового. Он получил заслуженные награды - в частности, Лауреат Государственной премии за выдающиеся успехи в науке, заслуженный деятель науки РФ, действительный член международной Академии наук Экологии, Безопасности человека и природы, академик Российской Академии естественных наук и ряд других.

Отличительные черты Михаила Лазаревича Гершановича - руководителя, ученого, учителя и человека - это высокая ответственность за любое порученное дело, требовательность к себе, феноменальная память, необыкновенная интуиция, скромность и доброжелательное отношение к людям, снискавшие ему всеобщее уважение и признание. Несмотря на все свои достижения, Михаил Лазаревич всегда был полон научных и клинических идей, которые воплощают в жизнь его ученики и соратники!



ГЕНОМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОНКОЛОГИИ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ



Л. Ю. Владимирова
Ростовский
научно-исследовательский
онкологический институт
МЗ, Ростов-на-Дону

Исследования последних десятилетий закрепили за нами понимание рака как генетического заболевания, вызванного генетическими нарушениями, включая точечные мутации, делеции или амплификации сегментов хромосом, и перестройки их структуры. Аберрации на уровне генома ведут к изменению экспрессии генов, к их активации или молчанию и, как следствие, нарушают генетические связи и пути. Множество литературных источников посвящено геномным нарушениям при раке и их влиянию на биологические функции опухолевых клеток. Некоторые из этих нарушений являются важными биомаркерами и влияют на выбор лечения. Например, тест на рецепторы эстрогенов ER в рутинной практике используют при раке молочной железы с 80-х годов прошлого века для решения вопроса о необходимости гормонотерапии. Аналогично, статус мутации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) используется в настоящее время для определения, категории больных раком легкого, которой будет эффективно лечение таргетами, направленными на EGFR, а RAS мутации используются для определения категории больных раком толстой кишки, которой необходима терапия антителами EGFR. FDA определило более 100 показаний для проведения фармакогеномных тестов, включая 38 по онкологии. Очевидно, что перспективы геномной медицины вели-

ки, а мы сейчас только приоткрыли дверь к их клиническому использованию.

Атлас Генома Опухолей и другие авторитетные источники продолжают определять различия внутри опухолей, имеющих сходное гистологическое строение и, наоборот, общую структуру между некоторыми опухолями, подходы к лечению которых с исторической точки зрения имели различия, поскольку они исходили из различных органов. Известно, что мы можем осуществлять выбор дорогостоящей таргетной терапии на основе характеристик генома при возможности секвенирования опухоли, метода имеющего значительно меньшие затраты (1). Сейчас актуальны новые вопросы - как интерпретировать эти сложные данные (что на самом деле несет мутация) и как определить, какой из препаратов может воздействовать на соответствующий путь. Кроме того, меняются традиционные устои развития лекарственной терапии, поскольку наличие генетических различий опухолей приводит к тому, что каждая опухоль может быть рассмотрена как «опухоль уникального строения», а наша система развития лекарственной терапии построена на основе, ориентированной на заболевание.

Исходя из вышесказанного, как можно действительно соответствовать представлению о «точной медицине»? В крупномасштабных клинических исследованиях все чаще используют тесты на «интегральные биомаркеры» - молекулярные платформы, определяющие лечение, а также разрабатывают «адаптивные» статистические дизайны, которые позволяют принимать решения относительно увеличения выборки или о прекращении набора в изучаемые группы, основанные на оценке результатов лечения, происходящей в реальном времени. Эти алгоритмы повышают шансы на успех при меньшем размере выборки для клинического исследования.

Примером нового дизайна исследований, которые интегрируют знание молекулярных мишеней и таргетной терапии является исследование BATTLE. В этом исследовании была использована молекулярная классификация немелкоклеточного рака легкого при наборе больных для лечения эрлотинибом, эрлотинибом-бексаротеном, вандетанибом или сорафенибом (2). В другом исследовании ISPY-II, был использован адаптивный подход к анализу таргетной терапии в подгруппах с HER2 позитивным, ER-позитивным, трижды-негативным РМЖ (3). Такие варианты нового дизайна и далее будут ключевыми в оценке геномно-направленной терапии и определять соответствующие потоки таргетных препаратов. Очевидно, что даже в рамках I фазы исследований по молекулярно-направленной терапии ее применение может привести к повышению выживаемости в сравнении с исследованиями при подходе без отбора больных (4).

Важно понимание того, что молекулярные тесты, используемые для принятия решения клиницистом должны отвечать строгим требованиям воспроизводимости и точности. В дополнение, стоимость и пропускная способность технологии должна быть в пределах допустимых границ для широкого внедрения в практику. Однако внедрение любых диагностических методов в клинику требует множества регуляторных одобрений. Утвержденный FDA алгоритм выбора терапии в предоперационном периоде при РМЖ создал прецедент диагностики, необходимой для последующей таргетной терапии. И наконец, существует ряд этических проблем, которые необходимо рассматривать по мере продвижения геномных анализов от лаборатории к клинике. В частности, существует потенциал определения факторов риска заболевания или другой герминальной информации, получение которой не ожидали и не предполагали. Их интерпретация или решение по раскрытию таких данных на сегодня остаются сложными.

Прогресс науки и техники открыл многие возможности. Но мы должны ответственно подходить к тому, во что вовлекает наших больных, страховые и регуляторные органы внедрения многочисленных геномных исследований. Любой подъем на новую ступень должен быть совершен после тщательного понимания всех

неожиданностей и трудностей, наряду с продолжением двигаться вперед к прогрессу в лечении такого грозного заболевания как рак.

Литература.

1. Meropol NJ, Kris MG, Winer EP. The American Society of Clinical Oncology's Blueprint for Transforming Clinical and Translational Cancer Research. *J Clin Oncol*. 2012;30(7):690-691.
2. Kim ES, Herbst RS, Wistuba II, et al. The BATTLE trial: personalizing therapy for lung cancer. *Cancer Discovery*. 2011, Jun; 1(1) 44-53. doi: 10.1158/2159-

8274. Epub 2011 Jun 1.

3. Esserman LJ, Woodcock J. Accelerating identification and regulatory approval of investigational cancer drugs. *JAMA*. 2011 Dec 21;306(23):2608-2609. doi: 10.1001/jama.2011.1837.

4. Tsimberidou AM, Iskander NG, Hong DS, et al. Personalized Medicine in a Phase I Clinical Trials Program: The MD Anderson Cancer Center Initiative. *Clin Cancer Res* 2012;18:6373- 6383. doi: 10.1158/1078-0432. Epub 2012 Sep 10.

РИСК СМЕРТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СНИЖАЕТСЯ, ЕСЛИ ОПУХОЛЬ ИНФИЛЬТРИРОВАНА Т-ЛИМФОЦИТАМИ

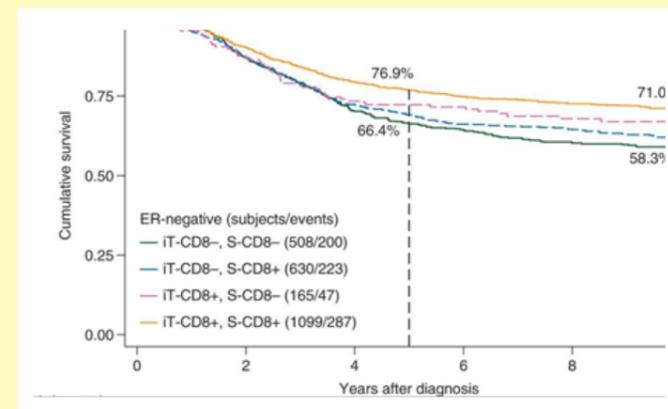
Целью крупнейшего исследования с включением 12.439 пациентов с негативным и позитивным раком молочной железы (РМЖ) по рецепторам эстрогенов (ЭР) было оценить инфильтрацию опухоли Т-лимфоцитами как прогностического и предиктивного маркера выживаемости. К опухоли-инфильтрирующим Т-лимфоцитам относились цитотоксические лимфоциты (CD8+) и регуляторные лимфоциты (FOXP3+), которые определялись методом иммуногистохимии.

У больных с ЭР/HER2-негативным РМЖ инфильтрация опухоли Т-лимфоцитами (iT-CD8+) приводила к снижению риска смерти от болезни на 28%, инфильтрация Т-лимфоцитами стромы (S-CD8+) приводила к значимому снижению риска смерти на 21%. Наилучшие показатели были у пациентов с инфильтрацией как iT-CD8+, так и S-CD8+ (см. график). Эффективность лечения антрациклинами в исследовании "National Epirubicin Adjuvant Trial" была достоверно лучше у пациентов с инфильтрацией опухоли Т-лимфоцитами (HR=0,54) по сравнению с пациентами, у которых инфильтрации выявлено не было (HR=0,87). У больных с ЭР/HER2-позитивным РМЖ инфильтрация iT-CD8+ достоверно снижала риск смерти на 27%.

Таким образом, авторы делают вывод, что инфильтрация Т-лимфоцитами достоверно снижает относительный риск смерти у всех больных РМЖ вне зависимости от статуса ЭР/HER2. Инфильтрация Т-лимфоцитами может использоваться в дальнейшем при стратификации пациентов и рассматриваться в качестве одного из факторов в молекулярной классификации РМЖ.

Статья опубликована в журнале *Annals of Oncology* и отмечена главным редактором как «значимая».

Источник: HR Ali et al. *Ann Oncol* (2014) 25 (8): 1536-1543.



FDA одобрило энзалутамид для лечения больных кастрационно-резистентным РПЖ, не получавших ранее химиотерапию

11 сентября Агентство по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило энзалутамид, ингибитор рецепторов андрогенов второго поколения, для лечения больных кастрационно-резистентным раком, не получавших ранее химиотерапию.

Основанием для решения стали результаты рандомизированного исследования PREVAIL.

На Симпозиуме по диагностике и лечению урологических опухолей (ASCO-ASTRO-SUO) в Сан-Франциско Т. Веер представил результаты исследования 3 фазы эффективности энзалутамида в первой линии.

1717 пациентов с мРПЖ были рандомизированы в группу энзалутамида 160 мг/день или группу плацебо. Общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) были главными критериями эффективности. Уже в промежуточном анализе были получены достоверные преимущества для энзалутамида: риск смерти снижился на 30% (HR 0.70; 95% ДИ 0.59-0.83; P<0,0001), а риск прогрессирования, доказанного при рентгенологическом обследовании, - на 81% (HR 0.19; 95% ДИ: 0.15-0.23; P<0,0001). На момент анализа 28% больных в группе энзалутамида и 35% в группе плацебо погибли. Оценочная медиана ОВ составила 32,5 мес. для энзалутамида и 30,2 мес. для плацебо. Медиана ВБП была 3,9 мес. в группе плацебо и не была достигнута в группе энзалутамида. Основываясь на достоверных отличиях в снижении риска смерти и прогрессирования для энзалутамида, независимый комитет, мониторирующий исследование, разрешил остановить набор и признать препарат эффективным.

Таким образом, энзалутамид улучшает ОВ и ВБП у больных мРПЖ, не получавших ранее терапию.

Энзалутамид рекомендован в дозе 160 мг ежедневно, перорально.

Источник: вебсайт FDA

Газета Общества онкологов-химиотерапевтов

Издается 1 раз в месяц. Выпуск 8.2014 – тираж 2000 экз. Заказ 150.

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

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов необходимо получить разрешение редакции.