



**Специальный выпуск
Газеты RUSSCO**

**ЛУЧШЕЕ ПО МАТЕРИАЛАМ
КОНГРЕССА АМЕРИКАНСКОГО
ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ
ОНКОЛОГИИ 2016**

Светлогорск-Хабаровск, 2016

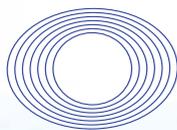
www.rosoncweb.ru

МОСКВА, КРОКУС ЭКСПО
15-17 НОЯБРЯ 2016

XX

РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

20 ЛЕТ ОБЪЕДИНЯЯ СООБЩЕСТВО



ФГБУ РОНЦ
ИМ. Н.Н.БЛОХИНА
МИНЗДРАВА РОССИИ



АОР
Ассоциация
Онкологов
России

WWW.ROSONCOWEB.RU



Уважаемые коллеги!

Российское общество клинической онкологии представляет обзор лучших исследований, результаты которых были представлены на конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO) в Чикаго, 3-7 июля 2016 года. Выбор лучших исследований был сделан докладчиками симпозиума RUSSCO в рамках конгресса ASCO (д.м.н. Е.В. Артамонова, д.м.н. Ф.В. Моисеенко, к.м.н. М.Ю. Федянин, проф. Д.А. Носов), а также основан на итогах устных выступлений на конгрессе ASCO. На Российском онкологическом конгрессе (15-17 ноября 2016 года, Крокус-Экспо, Москва) российские и иностранные исследователи доложат обновленные результаты последних исследований во многих областях онкологии.

СОДЕРЖАНИЕ:

Рак молочной железы.....	5
Комментарии проф. С.А. Тюляндина: «ASCO 2016: новые возможности гормонотерапии больных раком молочной железы».....	6
Рак легкого.....	33
Опухоли желудочно-кишечного тракта.....	49
Меланома и опухоли кожи.....	67
Саркомы.....	81
Рак предстательной железы.....	93



РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ASCO 2016: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ГОРМОНОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Тюляндин Сергей Алексеевич

Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина, Москва

На состоявшемся очередном конгрессе ASCO в Чикаго были доложены результаты нескольких интересных исследований, посвященных раку молочной железы. Я позволил себе коротко рассказать о наиболее интересных исследованиях, посвященных гормональному лечению.

Известна высокая эффективность адъювантной гормонотерапии у больных раком молочной железы с наличием рецепторов эстрогенов и прогестерона в опухоли. До недавнего времени длительность приема гормональных средств с адъювантной целью составляла 5 лет. Вместе с тем, для люминальных раков характерно позднее прогрессирование заболевания, частота которого сохраняется на постоянном уровне в течение длительного времени после окончания адъювантной терапии. В связи с этим возникло предложение увеличить продолжительность приема гормональных средств с адъювантной целью. Два исследования ATOM и ATLAS доказали, что продление приема тамоксифена с 5 до 10 лет снижает риск смерти от рака молочной железы на 25% [1,2]. В исследовании MA.17 было показано, что добавление летрозола в течение 5 лет после 5 лет адъювантной терапии тамоксифеном достоверно улучшает отдаленные результаты лечения постменопаузальных больных [3]. Но оставалось неизвестным нужно ли увеличение продолжительности приема ингибиторов ароматазы с 5 до 10 лет адъювантно. Для этого в исследовании MA.17R больным раком молочной железы в постменопаузе назначали ингибитор ароматазы летрозол в дозе 2,5 мг ежедневно в течение 5 лет после ранее 5 лет приема ингибиторов ароматазы [4]. Основным критерием эффективности была безрецидивная выживаемость. В исследование было включено 1918 больных ранними стадиями рака молочной железы после 5 лет гормонотерапии, которые получали либо летрозол либо плацебо. При медиане наблюдения 75 мес. у 67 больных в группе летрозола отмечено прогрессирование заболевания (из них у 42 появление отдаленных метастазов) и у 98 (53 отдаленное метастазирование) в группе плацебо. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составил 95% и 91% соответственно (HR=0,66, p=0,01). Показатель 5-летней общей выживаемости составил 93% и 94% в группе летрозола и плацебо соответственно. Ежегодная частота возникновения контралатерального рака молочной железы снизилась с 0,49% в группе плацебо до 0,21% в группе летрозола (p=0,007). Увеличение приема летрозола сопровождалось достоверным увеличением частоты возникновения остеопороза и обусловленных им переломов, но не влияло на частоту сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, увеличение продолжительности адъювантной гормонотерапии с 5 до 10 лет с помощью добавления летрозола достоверно уменьшило частоту прогрессирования заболевания. Это уменьшение было достигнуто в основном за счет уменьшения частоты возникновения контралатерального рака и, в меньшей степени, за счет отдаленного метастазирования, следствием чего стало отсутствие выигрыша в общей выживаемости. Следует признать, что увеличение приема летрозола дает лишь

очень небольшой выигрыш в снижении частоты позднего прогрессирования и вряд ли может быть рекомендовано всем больным.

Но если не всем, то кому? На этот вопрос можно ответить только, оценив частоту прогрессирования после 5 лет эндокринной адъювантной терапии у больных раком молочной железы в зависимости от различных прогностических признаков. Оксфордская группа по изучению раннего рака молочной железы (EBC2GCG) представила анализ частоты прогрессирования рака молочной железы 46000 больных, получавших 5 лет только адъювантную гормонотерапию [5]. Примерно две трети больных получали тамоксифен, остальные ингибиторы ароматазы - в качестве адъювантной гормонотерапии. Оказалось, что даже в случае T1N0 прогрессирование заболевания в виде появления отдаленных метастазов (а именно они являются основной причиной смерти) в сроки 5-20 лет от постановки диагноза диагностируется у 14%. Интересно, что частота возникновения прогрессирования будет постоянной на протяжении всех 15 лет наблюдения и колеблется от 1,4% в сроки 6-10 лет до 1,8% в сроки 16-20 лет. При увеличении размеров первичной опухоли (T2) и наличии/числа метастазов в подмышечных лимфоузлах риск прогрессирования многократно увеличивается (табл.1).

Таблица 1. Зависимость частоты отдаленного метастазирования в сроки 6-20 лет у больных раком молочной железы после 5 лет адъювантной гормонотерапии.

Стадия и частота отдаленного метастазирования			
T1N0	14%	T2N0	21%
T1N1-3	23%	T2N1-3	29%
T1N4-9	41%	T2N4-9	47%

На частоту метастазирования существенное влияние оказывает степень дифференцировки опухоли, она увеличивается при низкой степени злокачественности с 11% до 20% при высокой у больных с T1N0. Таким образом, принимая во внимание скромные возможности продленной гормонотерапии влиять на развитие отдаленных метастазов, увеличение приема ингибиторов ароматазы с 5 до 10 лет целесообразно рекомендовать больным с высоким риском прогрессирования. Мое субъективное мнение, что риск прогрессирования 30% и более может считаться высоким, и я бы рекомендовал дополнительные 5 лет ингибиторов ароматазы больным со стадиями T2N1-3, T1-2N4-9. Особенно настойчивым я был бы в случае наличия высокой степени злокачественности опухоли. Рекомендацию увеличения продолжительности приема ингибиторов ароматазы я бы ограничил возрастом до 70 лет, а для больных старшего возраста я бы принимал решения на индивидуальной основе. Дальнейшее улучшение результатов адъювантной гормонотерапии следует ожидать от лучшего прогнозирования течения заболевания (например, при использовании геномного анализа) и использования новых препаратов. В исследованиях у метастатических больных продемонстрировала большую эффективность комбинация летрозолола и эверолимуса. В настоящее время эта комбинация изуча-

ется в качестве адъювантной терапии в рандомизированном исследовании. Перспективным представляется оценка эффективности добавления палбоциклиба к гормональным препаратам при проведении адъювантной терапии.

На ASCO этого года были доложены результаты другого рандомизированного исследования, в котором оценивалась целесообразность добавления палбоциклиба к летрозолу у метастатических больных гормонозависимым раком молочной железы в постменопаузе [6]. Палбоциклиб ингибирует активность циклин-зависимых киназ, ферментов, которые участвуют в клеточном цикле. Эти киназы заставляют опухолевую клетку выходить из «спящего» состояния G0 в синтетическую фазу, а затем митотическую фазу клеточного цикла, которая заканчивается делением. Подавление активности циклин-зависимых киназ приводит к значительному сокращению пролиферативной активности опухоли. В исследование включались больные раком молочной железы в постменопаузе с наличием рецепторов эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в опухоли, отсутствием экспрессии HER-2, ранее не получавшие лечения по поводу метастатической болезни. Они были в соотношении 2:1 рандомизированы в группу летрозола 2,5 мг ежедневно постоянно и палбоциклиба 125 мг ежедневно внутрь 3 недели приема одна неделя перерыва, либо в группу летрозола только. Основным критерием эффективности была медиана времени до прогрессирования. В исследование было включено 666 больных, из которых почти половина имела висцеральные метастазы, 56% - ранее получали адъювантную гормонотерапию, из них у 40% - интервал между прекращением лечения и прогрессированием составил менее 12 мес.

При медиане наблюдения 23 мес. медиана времени до прогрессирования составила 24,8 и 14,5 мес. в группе летрозола-палбоциклиба и летрозола только соответственно (HR=0,58, $p < 0,000001$). При проведении подгруппового анализа во всех подгруппах отмечалось достоверное преимущество комбинации перед летрозолом. Частота объективного эффекта была достоверно выше в группе комбинации в сравнении с группой летрозола: 42% и 35% соответственно. Комбинация обладала большей токсичностью, что потребовало прерывания приема и снижение дозы палбоциклиба у 70% и 36% больных соответственно. Частота побочных эффектов 3-4 степени составила 76% в группе комбинации и 24% в группе летрозола. Наиболее часто в группе комбинации наблюдали следующую токсичность 3-4 степени: нейтропения (66%), анемия (6%), слабость (2%), другие осложнения встречались с частотой менее 1%. Лечение было прекращено по причине серьезной токсичности у 9,7% больных в группе комбинации и 5,9% в группе летрозола только.

Авторы сделали вывод, что добавление палбоциклиба к летрозолу достоверно увеличивает медиану продолжительности времени до прогрессирования на 10,3 мес. Выигрыш в улучшении результатов лечения наблюдается во всех подгруппах. Основным проявлением токсичности палбоциклиба является гематологическая, другие побочные эффекты - редки. Авторы замечают, что исследование PALOMA-2 демонстрирует наибольшее увеличение медианы времени до прогрессирования у постменопаузальных больных метастатическим гормонозависимым раком молочной железы достигнутое в рамках рандомизированных исследований. Палбоциклиб должен быть рекомендован для совместного применения с ингибиторами ароматазы в качестве первой линии гормонотерапии у больных в постменопаузе.

Литература

1. Gray R.G., Rea D., Handling K. et al. *aTTom (adjuvant Tamoxifen–To offer more?): randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 6,934 women with estrogen receptor-positive (ER+) or ER untested breast cancer— preliminary results. J Clin. Oncol. 2008;26:Suppl 10s: 513. abstract.*
2. Davies C., Pan H., Godwin J. et al. *Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial. Lancet 2013; 381: 805-16.*
3. Goss P.E., Ingle J.N., Martino S. et al. *A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. N. Engl. J. Med. 2003; 349: 1793-802.*
4. Goss P.E., Ingle J.N., Pritchard K. et al. *Extending adjuvant letrozole for 5 years after completing an initial 5 years of aromatase inhibitor therapy alone or preceded by tamoxifen in postmenopausal women with early-stage breast cancer: a randomized phase III open label trial. ASCO 2016, abstract LB01.*
5. Pan H., Gray R., Davies C. et al. *Long-term recurrence risks after use of endocrine therapy for only 5 years. Relevance of breast tumour characteristics. ASCO 2016, abstract 505*
6. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S. et al. *PALOMA-2: primary results from a phase 3 trial of Palbociclib plus letrozole compared with placebo plus letrozole in postmenopausal women with ER+/HER2 – advanced breast cancer. ASCO 2016, abstract 507.*

ПРОДОЛЖЕНИЕ ПРОВЕДЕНИЯ АДЪЮВАНТНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ ЛЕТРОЗОЛОМ НА ПРОТЯЖЕНИИ ПОСЛЕДУЮЩИХ 5 ЛЕТ У БОЛЬНЫХ РАННИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, НАХОДЯЩИХСЯ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ, ПОСЛЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ АРОМАТАЗЫ/ТАМОКСИФЕНОМ В ТЕЧЕНИЕ 5 ЛЕТ. (Результаты исследования MA.17R)

Стандартом адъювантной терапии больных ранним гормонозависимым раком молочной железы (РМЖ), находящихся в постменопаузе, стала гормонотерапия ингибиторами ароматазы в течение 5 лет или тамоксифеном в течение 2-5 лет. Продолжение терапии ингибиторами ароматазы на протяжении последующих 5 лет может способствовать дальнейшему снижению риска рецидива РМЖ.

ASCO 2016 Исследование MA.17R представляет собой двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 3 фазы, целью которого была оценка эффективности 5-летней адъювантной гормонотерапии летрозолом в сравнении с плацебо у больных гормонозависимым РМЖ после предшествующей адъювантной терапии ингибиторами ароматазы в течение 5 лет. Основным критерием эффективности был показатель безрецидивной выживаемости (БРВ). В общей сложности в исследовании приняли участие 1918 больных ранним РМЖ. Медиана наблюдения составила 75 мес., или 6,3 года. За этот промежуток времени у 165 больных был выявлен рецидив заболевания (67 в группе летрозола и 98 в группе плацебо), из которых отдаленный рецидив был выявлен у 42 и 53 больных соответственно. Летальный исход был зарегистрирован у 200 человек (по 100 в каждой группе). Показатель 5-летней БРВ составил 95% в группе, получавшей летрозол, и 91% в группе, получавшей плацебо (ОР 0,66; $p=0,01$). Показатель 5-летней ОВ составил 93% и 94% соответственно (ОР 0,97; $p=0,83$). Частота развития контралатерального РМЖ в течение года составила 0,21% и 0,49% соответственно ($p=0,007$). Таким образом, по сравнению с гормонотерапией ингибиторами ароматазы в течение 5 лет или тамоксифеном в течение 2-5 лет продолжение терапии ингибиторами ароматазы на протяжении последующих 5 лет значительно увеличивает показатель БРВ.

Источник: Goss P, Ingle J, Pritchard K, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number LBA1.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ РАННИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, НАХОДЯЩИХСЯ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ, ПОСЛЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ АРОМАТАЗЫ/ТАМОКСИФЕНОМ В ТЕЧЕНИЕ 5 ЛЕТ И ПРОДОЛЖАЮЩИХ ПОЛУЧАТЬ АДЪЮВАНТНУЮ ГОРМОНОТЕРАПИЮ ЛЕТРОЗОЛОМ ИЛИ ПЛАЦЕБО В ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДУЮЩИХ 5 ЛЕТ.

(Результаты исследования MA.17R)

Исследование MA.17R представляет собой рандомизированное плацебо-контролируемое исследование 3 фазы, целью которого была оценка эффективности 5-летней адъювантной гормонотерапии летрозолом в сравнении с плацебо у больных гормонозависимым раком молочной железы после предшествующей адъювантной терапии ингибиторами ароматазы в течение 5 лет. Основным критерием эффективности был показатель безрецидивной выживаемости. Помимо этого оценивалось качество жизни больных. С этой целью использовались опросники SF-36 (2 параметра здоровья, 8 шкал) и MENQOL, которые участники исследования заполняли на момент начала лечения, а затем каждый год на протяжении 5 лет.

В общей сложности в исследование было рандомизировано 1918 больных, из которых 1428 пациентов заполнили опросники. На момент начала лечения сумма баллов по физическому (47,5 в группе летрозола и 47,9 в группе плацебо) и психологическому (55,5 в группе летрозола и 54,8 в группе плацебо) компонентам здоровья были близки к норме (50). По данным опросника SF-36 средние значения показателей каждой из 8 шкал не отличались между сравниваемыми группами. У больных, получавших летрозол, были более выражены вазомоторные симптомы (12 мес. $p=0,02$; 36 мес. $p=0,03$) и сексуальные расстройства (12 мес. $p=0,01$; 36 мес. $p=0,01$). Окончательный анализ результатов будет представлен позже. Таким образом, при оценке качества жизни больных с помощью опросника SF-36 разницы между группами, получавшими летрозол или плацебо, выявлено не было. По данным опросника MENQOL у больных, получавших летрозол, были более выражены вазомоторные симптомы и сексуальные расстройства, что привело к тому, что качество жизни пациенток, получавших плацебо, было выше.

Источник: Lemieux J, Goss P, Parulekar W, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number LBA506.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНДИВИДУАЛЬНО ПОДОБРАННОГО РЕЖИМА АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С СОКРАЩЕННЫМИ ИНТЕРВАЛАМИ МЕЖДУ КУРСАМИ (DOSE-DENSE) У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(результаты рандомизированного исследования 3 фазы PANTHER)

Стандартный расчет дозы химиопрепаратов выполняется исходя из площади поверхности тела пациента, результатом чего является появление различий в фармакокинетических свойствах, а также спектре нежелательных явлений и эффективности лечения между отдельными больными. Целью проведения настоящего проспективного рандомизированного исследования 3 фазы PANTHER было сравнение между собой индивидуально подобранного режима адъювантной химиотерапии с сокращенными интервалами между курсами (dose-dense) с режимом адъювантной химиотерапии, рассчитанным по площади поверхности тела и проведенным в стандартном режиме. В исследовании приняли участие 2017 больных раком молочной железы (РМЖ), имеющих метастатическое поражение лимфатических узлов или высокий риск рецидива рецидива заболевания при отсутствии метастазов в лимфатических узлах. Все участники исследования были рандомизированы в соотношении 1:1 в 2 группы, одна из которых получала 4 курса индивидуально подобранной (исходя из минимального падения лейкоцитов) адъювантной химиотерапии dose-dense (эпирубицин 38-120 мг/м², начало терапии с дозы 90 мг/м² + циклофосфамид 450-1200 мг/м², начало терапии с дозы 600 мг/м², каждые 2 недели) с последующим проведение 4 курсов терапии доцетакселом (75-100 мг/м², начало терапии с дозы 75 мг/м² каждые 2 недели, а вторая (контрольная группа) – 3 курса стандартной химиотерапии по схеме FEC (5-фторурацил 500 мг/м² в/в стр, эпирубицин 100 мг/м², циклофосфамид 500 мг/м² каждые 3 недели) с последующим проведением 3 курсов химиотерапии доцетакселом (100 мг/м² каждые 3 недели). В первой группе больных между режимами ЕС и D был 3-хнедельный интервал в терапии. Основным критерием эффективности был показатель безрецидивной выживаемости (БРВ). Помимо этого оценивались бессобытийная выживаемость и общая выживаемость (ОВ). При медиане наблюдения 5,3 г у 269 больных был выявлен рецидив заболевания - 118 в группе исследуемого режима и 151 в контрольной группе (ОР 0,79; 95% ДИ (0,62-1,02), p=0,064. Показатель 5-летней БРВ составил 88,7% и 85%, соответственно. Показатель 5-летней бессобытийной выживаемости был выше в группе исследуемого режима (86,7% и 82,1%, соответственно; ОР 0,79 (0,63-0,99), p=0,043). Показатель 5-летней ОВ составил 92,1% и 90,2%, соответственно (ОР 0,77 (0,57-1,05), p=0,093). При проведении подгруппового анализа в зависимости от молекулярного подтипа РМЖ разницы в показателях выявлено не было. За время лечения у 5 больных был выявлен миелодиспластический синдром/острый миелоидный лейкоз (3 в группе исследуемого режима и 2 в контрольной группе).

Источник: Bergh J, Foukakis T, von Minckwitz G, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 1002.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ДОЦЕТАКСЕЛОМ + ЦИКЛОФОСФАМИДОМ С РЕЖИМАМИ НА ОСНОВЕ АНТРАЦИКЛИНОВ-ТАКСАНОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ HER2-НЕГАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ИМЕЮЩИХ ВЫСОКИЙ РИСК РЕЦИДИВА ЗАБОЛЕВАНИЯ

(промежуточный анализ результатов клинических исследований 3 фазы ABC)

Целью исследований ABC (anthracyclines in early breast cancer), проведенных с мая 2007 г по ноябрь 2013 г, было сравнение эффективности 6 курсов адьювантной химиотерапии доцетакселом + циклофосфамидом (ТС) с доксорубицином/циклофосфамидом + доцетакселом/паклитакселом (ТахАС) у больных HER2-негативным раком молочной железы (РМЖ), имеющих высокий риск рецидива заболевания. В настоящем анализе приняли участие в общей сложности 4242 больных: 1870 больных (исследование В-49), 1077 пациентов (группы ТахАС и ТС в исследовании В-46-I/USOR 07132) и 1295 больных (исследование USOR 06-090). Основным критерием эффективности был показатель безрецидивной выживаемости (БРВ), определяемый как время до развития местного, регионального или отдаленного рецидива, развития инвазивного контралатерального РМЖ, второго злокачественного новообразования или смерти пациентки. Стратификация больных проводилась с учетом первичного исследования, числа пораженных лимфатических узлов (0, 1-3, 4-9, 10+) и наличия рецепторов эстрогенов и/или прогестерона в опухоли. Рандомизация была выполнена в общей сложности у 4130 больных (2078 – в группу ТС и 2052 – в группу ТахАС). Медиана наблюдения составила 3,2 г. За это время рецидив заболевания развился у 397 больной. Показатель 3-хлетней БРВ составил 91,7% в группе ТС и 92,4% в группе ТахАС. У больных РМЖ с тройным негативным фенотипом он составил 86,6% и 89,6%, соответственно (ОР, 1,42, [1,04-1,94]). У гормонозависимых больных РМЖ он был 94,1% и 93,7%, соответственно (ОР, 1,08 [0,84-1,40]). Дальнейшее наблюдение покажет, насколько полученные промежуточные результаты оказались значимыми.

Источник: Blum J, Flynn P, Yothers G, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 1000.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ КАПЕЦИТАБИНОМ В КОМБИНАЦИИ С ДОЦЕТАКСЕЛОМ, ЭПИРУБИЦИНОМ И ЦИКЛОФOSФАМИДОМ У БОЛЬНЫХ РАННИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (результаты 10-летней выживаемости больных в исследовании FinXX)

Роль капецитабина в адьювантной терапии больных раком молочной железы (РМЖ) до конца остается не известной. По результатам клинического исследования FinXX, показатель безрецидивной выживаемости (БРВ) больных, продолжающих получать режимы адьювантной терапии с включением капецитабина, не значительно превосходил аналогичный показатель у больных в контрольной группе (ОР 0,79, 95% ДИ 0,60-1,04, $p=0,087$). Тем не менее, при проведении подгруппового анализа преимущество было выявлено в подгруппе больных РМЖ с тройным негативным фенотипом (ТНГФ) (ОР 0,48, 95% ДИ 0,26-0,88). Анализ был выполнен при медиане наблюдения 59 мес. (4,9 лет). В исследование были включены больные ранним РМЖ с наличием метастазов в аксиллярных лимфатических узлах или с высоким риском рецидива заболевания при отсутствии метастатического поражения лимфатических узлов (размер опухоли >20 мм и отсутствие рецепторов прогестерона). Все пациенты были рандомизированы на 2 группы, одна из которых получала режим Т-СЕФ (3 курса химиотерапии доцетакселом 80 мг/м², каждые 3 недели с последующим проведением 3 курсов химиотерапии циклофосфаном 600 мг/м², эпирубицином 75 мг/м² и 5-фторурацилом 600 мг/м², каждые 3 недели), а вторая – режим ТХ-СЕХ (3 курса химиотерапии доцетакселом 60 мг/м² и капецитабином 1800 мг/м² 1-15 дни, каждые 3 недели с последующим проведением 3 курсов химиотерапии циклофосфаном 600 мг/м², эпирубицином 75 мг/м² и капецитабином 1800 мг/м², каждые 3 недели). С января 2004 г по май 2007 г в исследование было включено 1500 больных из клинических центров Финляндии и Швеции. В группу Т-СЕФ вошли 747 пациентов, в группе ТХ-СЕХ – 753 больных, 5 пациентов отозвали согласие. Анализ представленных результатов был выполнен в декабре 2015 г. При медиане наблюдения 10,3 лет рецидив заболевания был выявлен у 142 больных в группе ТХ-СЕХ и 161 участника в группе Т-СЕФ (ОР 0,85, 95% ДИ 0,68-1,07; $p=0,168$); 120 и 141 больных из каждой группы, соответственно, умерли (ОР 0,83, 95% ДИ 0,65-1,06, $p=0,132$; смерть от РМЖ была зарегистрирована у 92 и 113 пациентов, соответственно). У больных РМЖ с ТНГФ ($n=202$), получавших ТХ-СЕХ, показатели БРВ (ОР 0,43, 0,24-0,79; $p=0,007$) и общей выживаемости (ОВ) (ОР 0,55, 0,31-0,96, $p=0,037$) были выше по сравнению с больными, получавшими Т-СЕФ. Разницы между другими молекулярными подгруппами РМЖ выявлено не было. Частота развития контралатерального РМЖ была одинаковой между сравниваемыми группами – у 24 больных в группе Т-СЕФ и 28 – в группе ТХ-СЕХ. Аналогичной была частота развития вторых злокачественных новообразований – у 41 и 35 человек, соответственно. Острый миелобластный лейкоз был выявлен у 4 пациентов. Таким образом, включение капецитабина в режимы адьювантной терапии на основе таксанов-антрациклинов не способствовало увеличению БРВ или ОВ больных. Преимущество было выявлено у больных РМЖ с ТНГФ, получавших ТХ-СЕХ, но авторы рекомендуют с осторожностью относиться к этому результату в связи с немногочисленным числом пациентов в данной группе.

Источник: Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Huovinen R, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 1001.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РИСК РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВА В ТЕЧЕНИЕ 5-14 ЛЕТ, У БОЛЬНЫХ ЭСТРОГЕН-ПОЗИТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ У НИХ ГОРМОНОТЕРАПИИ В ТЕЧЕНИЕ 5 ЛЕТ (в исследовании приняли участие 46 138 больных)

Для больных операбельным эстроген-позитивным раком молочной железы (РМЖ) проведение адъювантной гормонотерапии тамоксифеном и/или ингибиторами ароматазы в течение 5 лет позволяет на треть снизить риск смертности от РМЖ в течение первых 4-х лет, а также в течение последующих 5-14 лет. Проведение гормонотерапии более 5 лет еще больше снижает данный риск в течение 5-14 лет, но сопровождается развитием ряда побочных эффектов. Знание факторов риска, определяющих развитие отдаленного рецидива и летального исхода в течение 5-14 лет при прекращении гормонотерапии после 5 лет ее проведения, позволит выявить группы пациентов низкого риска, кому ее проведение в течение более длительного времени не показано.

ASCO 2016 В исследовании приняли участие 46 138 больных эстроген-позитивным РМЖ (T1 или T2, pN0, N1-3 или только N4-9), которые в течение 5 лет получали адъювантную гормонотерапию. При проведении анализа результатов лечения в течение последующих 5-14 лет учитывали диаметр опухоли, число пораженных лимфатических узлов, степень злокачественности, уровень Ki-67, а также уровень прогестерона и HER-2 статус. По результатам данного исследования риск рецидива эстроген-позитивных опухолей сохранялся на протяжении первых 20 лет. Риск развития отдаленных метастазов в течение 5-14 лет зависел от числа пораженных лимфатических узлов (N1-3 или N0: риск рецидива = 2,08, 95% ДИ 1,87–2,32), диаметра опухоли (T2N0 или T1N0: риск рецидива = 1,73, 1,53–1,95), степени злокачественности (T1N0, высокий или низкий: риск рецидива = 2,02, 1,44–2,83) и уровня Ki67 ($\geq 20\%$ или 0-13%: риск рецидива = 1,63, 1,23–2,16). Аналогичные закономерности были выявлены в отношении риска смертности от РМЖ. Риск развития контралатерального РМЖ (0,3%/год) не зависел от данных факторов. У больных с T1N0 заболеванием низкой, средней или высокой степени злокачественности риск развития отдаленного рецидива в течение 5-14 лет составил 5%, 8%, и 10% соответственно; риск развития любого рецидива составил 12%, 15% и 17% соответственно. Авторы исследования пришли к выводу, что даже после прекращения 5-летней адъювантной гормонотерапии риск развития рецидива эстроген-позитивного РМЖ сохраняется постоянным на протяжении последующих 5-14 лет. Несмотря на то, что этот риск был более низким у больных с маленьким диаметром опухоли, меньшим числом вовлеченных лимфатических узлов или опухолью с низкой степенью злокачественности, даже у больных с T1N0 заболеванием сохранялся определенный риск развития отдаленного рецидива.

Источник: Pan H, Gray R, Davies C, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 505.

5-ЛЕТНИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНАЦИИ ЛАПАТАНИБА И/ИЛИ ТРАСТУЗУМАБА С ЕЖЕНЕДЕЛЬНЫМ ПАКЛИТАКСЕЛОМ В НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Основной целью этого рандомизированного исследования было определение уровня полного патоморфологического ответа у больных операбельным HER2-положительным раком молочной железы (РМЖ), получавших неоадъювантно лапатиниб (L) или трастузумаб (Т) с еженедельным паклитакселом (WP) или комбинацию L, Т и WP. Сравнимые режимы терапии проводились после химиотерапии доксорубицином и циклофосфаном (АС). Предварительные результаты данного исследования показали, что частота полного патоморфологического ответа составила 52,5% (в группе АС→WP+Т), 53,2% (в группе АС→WP+L) и 62% (в группе АС→WP+TL). Помимо этого оценивались показатель 5-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) и общей выживаемости (ОВ). Вначале все больные получили 4 курса терапии АС (в стандартных дозах, каждые 3 недели), после которых было проведено 4 курса WP (80 мг/м², в 1, 8 и 15 дни каждые 28 дней). Одновременно с терапией WP участники исследования получали Т (4 мг/кг нагрузочная доза, затем 2 мг/кг) еженедельно до выполнения операции или L (1250 мг) ежедневно до выполнения операции или еженедельно Т + ежедневно L (750 мг) до выполнения операции. После операции все пациенты получали Т до достижения в общей сложности 52 недель терапии анти-HER2-препаратами. В исследование было рандомизировано 529 человек. Эффективность терапии была прослежена у 522 пациенток. Медиана наблюдения составила 5 лет. По результатам данного исследования показатель 5-летней БРВ составил 84,3% в группе АС→WP+Т, 78,6% – в группе АС→WP+L (p=0,14; ОР 1,27; 95% ДИ 0,74-2,20) и 90% – в группе АС→WP+TL (p=0,33; ОР 0,66; 0,34-1,25). Показатель 5-летней ОВ составил 94,5% в группе АС→WP+Т, 89,4% – в группе АС→WP+L (p=0,11; ОР 1,52; 0,69-3,35) и 95,7% – в группе АС→WP+TL (p=0,55; ОР 0,63; 0,24-1,67). Отдаленные результаты лечения зависели от достижения уровня патоморфологического ответа. Отношение рисков для БРВ (полный патоморфологический ответ или неполный патоморфологический ответ) составило 0,45 (0,28-0,73; p=0,0009) для всей популяции больных; 0,64 (0,33-1,25; p=0,19) у эстроген-позитивных больных и 0,24 (0,12-0,49; p<0,0001) у эстроген-негативных больных. Отношение рисков для ОВ составило 0,28 (0,13-0,60; p=0,0004), 0,43 (0,11-1,65; p=0,20) и 0,16 (0,06-0,39; p<0,0001) соответственно. Таким образом, полученные результаты по 5-летней выживаемости (БРВ и ОВ) соответствовали ранее известным данным о роли полного патоморфологического ответа. Несмотря на то, что уровень полного патоморфологического ответа, показатели БРВ и ОВ были выше у больных, получивших оба препарата, и ниже у пациентов, получивших лапатиниб, выявленные различия не были статистически достоверными. Достижение полного патоморфологического ответа коррелировало с выживаемостью больных, где наиболее высокие показатели были достигнуты в группе эстроген-негативных пациентов.

Источник: Robidoux A, Tang G, Rastogi P, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 501.

ЧТО ЛУЧШЕ ДЕЛАТЬ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ИМЕЮЩИХ МЕТАСТАЗЫ В СТОРОЖЕВОМ ЛИМФАТИЧЕСКОМ УЗЛЕ, БИОПСИЮ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ИЛИ ПОДМЫШЕЧНУЮ ДИСЕКЦИЮ?

(результаты 10-летней выживаемости больных в исследовании ACOSOG Z0011)

Предварительные результаты клинического исследования ACOSOG Z0011 показали, что у больных раком молочной железы, имеющих метастазы в сторожевом лимфатическом узле (СЛУ), выполнение биопсии СЛУ, облучение всего объема молочной железы и проведение адъювантной химиотерапии способствует достижению не меньших показателей общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ), чем выполнение диссекции подмышечных лимфатических узлов (аксиллярная лимфаденодиссекция). Многие исследователи предполагали, что при более длительном периоде наблюдения полученные результаты не будут подтверждены. Ниже представлены результаты по 10-летней выживаемости больных, принявших участие в исследовании Z0011. В исследовании приняли участие больные с выявленными при помощи окраски гематоксилином-эозином метастазами в СЛУ. Все участники исследования были рандомизированы на 2 группы, одной из которых была выполнена аксиллярная лимфаденодиссекция, а второй она не проводилась. Все больным было выполнено облучение всего объема молочной железы и проведена системная адъювантная химиотерапия. Основным критерием эффективности была оценка ОВ и БРВ. В общей сложности в исследовании приняли участие 891 больная (446 участницам была выполнена только биопсия СЛУ и 445 – биопсия СЛУ и аксиллярная лимфаденодиссекция). Пациентки обеих группы были сопоставимы по возрасту, размеру опухоли, уровню рецепторов эстрогенов, объему системной адъювантной терапии, молекулярному подтипу опухоли и стадии заболевания. У больных, рандомизированных только в группу биопсии СЛУ, было выполнено удаление 2 лимфатических узлов, тогда как у больных, рандомизированных в группу аксиллярной лимфаденодиссекции – 17. У 17,6% и 5% больных в группах аксиллярной лимфаденодиссекции и биопсии СЛУ, соответственно, было вовлечено 3 и более лимфатических узлов ($p < 0,001$). При медиане наблюдения 9,25 лет статистически значимой разницы между группами по частоте местного ($p = 0,11$) и регионального ($p = 0,45$) рецидивов не было. В сравниваемых группах было выявлено только 2 (группа аксиллярной лимфаденодиссекции) и 5 (группа биопсии СЛУ) рецидивов в лимфатические узлы. Показатель 10-летней выживаемости без локорегионального рецидива составил 93,2% в группе аксиллярной лимфаденодиссекции и 94,1% в группе биопсии СЛУ ($p = 0,36$). Показатель 10-летней ОВ составил 83,6% и 86,3%, соответственно ($p = 0,40$), а БРВ – 78,3% и 80,3%, соответственно ($p = 0,30$). Таким образом, отдаленные результаты исследования ACOSOG Z0011 подтвердили ранее полученные результаты, свидетельствующие о том, что выполнение только биопсии СЛУ позволяет достичь не меньших показателей ОВ и БРВ, чем при аксиллярной лимфаденодиссекции.

Источник: Giuliano A, Hunt K, Ballman K, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 1007.

КАКУЮ РОЛЬ МОЖЕТ ИМЕТЬ СЛОВО ХИРУРГА В ПРИНЯТИИ БОЛЬНЫМИ ЛОКАЛИЗОВАННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ РЕШЕНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ВЫПОЛНЕНИЯ МАСТЭКТОМИИ?

Зачастую женщинам с локализованным раком молочной железы (РМЖ) приходится принимать решение по достаточно сложному для них вопросу – соглашаться на выполнение мастэктомии или настаивать на проведении органосохраняющей операции. На принятие ими решения влияет большое количество факторов, но вплоть до настоящего времени не существовало исследования, которое показало бы, какую роль может иметь слово хирурга в этом вопросе. Целью проведения данного исследования явилась оценка роли хирургов в принятии их пациентками окончательного решения, касающегося выполнения мастэктомии или органосохраняющей операции. С этой целью были проанализированы данные 44.698 больных локализованным РМЖ, заболевание у которых было диагностировано в период с 2000 по 2009 гг. Всем женщинам была выполнена органосохраняющая операция или мастэктомия. Анализ медицинской документации позволил выявить объем операции и фамилию хирурга. Мастэктомия была выполнена у 10.156/44.698 (22,7%) больных, вошедших в анализ. По данным многофакторного анализа именно хирург (ОШ 2,14) оказывал большое влияние на принятие пациентками решения в отношении мастэктомии, нежели географический район (ОШ 1,56), где была выполнена операция, или какие-либо другие клинические и демографические факторы, за исключением размера опухоли (ОШ 3,02) или числа вовлеченных лимфатических узлов (ОШ 2,86). Мужчины-хирурги, а также хирурги, не имеющие достаточного хирургического опыта или редко сталкивающиеся с данной патологией, предпочитали чаще выполнять мастэктомию, чем органосохраняющую операцию ($p < 0,05$). Таким образом, по результатам данного исследования именно мнение хирурга может иметь весомое значение в принятии больными локализованным РМЖ решения относительно выполнения им мастэктомии.

Источник: Boero I, Paravati A, Gillespie E, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 1008.

СРАВНЕНИЕ КОМБИНАЦИИ ТРАСТУЗУМАБА ЭМТАНЗИНА И ПЕРТУЗУМАБА С КОМБИНАЦИЕЙ ДОЦЕТАКСЕЛА, КАРБОПЛАТИНА, ТРАСТУЗУМАБА И ПЕРТУЗУМАБА В НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ РАННИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

(Результаты исследования 3 фазы KRISTINE)

Трастузумаб эмтанзин (Т-DM1, Кадсила (К) и Пертузумаб (Р) действуют на различные домены HER2. Оба препарата зарекомендовали себя в терапии HER2-положительного рака молочной железы (РМЖ). Исследование KRISTINE представляет собой открытое исследование 3 фазы, целью которого явилось сравнение комбинации Кадсилы и Пертузумаба (КР) с комбинацией доцетаксела, карбоплатина, трастузумаба и пертузумаба (ТСНР) в неоадъювантной терапии больных HER2-положительным РМЖ. Основным критерием эффективности была частота полного патоморфологического ответа (pT0/is, pN0).

ASCO 2016 В исследовании приняли участие больные II-IIIc стадиями HER2-положительного раннего РМЖ, не получавшие лечение по поводу своего заболевания. Все участницы исследования были рандомизированы на 2 группы, одна из которых получила 6 курсов КР, а вторая – 6 курсов ТСНР, после проведения которых оценивался уровень патоморфологического ответа. Помимо этого оценивались частота выполнения органосохраняющей операции и профиль безопасности проводимой терапии. В общей сложности в исследовании приняли участие 444 человека (221 в группе ТСНР и 223 в группе КР). По результатам данного исследования частота полного патоморфологического от-

	ТСНР (n = 219)	КР (n = 223)
Серьезные нежелательные явления, n (%)	63 (28,8)	11 (4,9)
Нежелательные явления ≥3 степени, n (%)	141 (64,4)	29 (13,0)
Отдельные нежелательные явления ≥3 степени, n (%)		
– Нейтропения	40,6	0,4
– Диарея	15,1	0,9
– Тромбоцитопения	6,8	1,8
– Мукозит	3,2	0,9
– Гепатотоксичность	2,3	2,2
– Периферическая нейропатия	0,9	0,9
– Кровотечение	0,9	0,4
– Легочная токсичность	0	0,4
– Нарушение фракции выброса левого желудочка	0	0

вета составила 55,7% (95% ДИ 48,8–62,3%) и 44,4% (95% ДИ 37,8–51,2%) в группах ТСНР и КР соответственно ($p=0,0155$). У большей части больных в группе ТСНР была выполнена органосохраняющая операция (52,6% и 41,7% соответственно, $p=0,0228$). У больных эстроген-положительным ранним РМЖ частота полного патоморфологического ответа составила 44,8% (в группе ТСНР) и 37,9% (в группе КР). У больных эстроген-негативным ранним РМЖ частота полного патоморфологического ответа составила 72,4% (в группе ТСНР) и 53,8% (в группе КР). Нежелательные явления ≥ 3 степени и серьезные нежелательные явления реже наблюдались в группе КР (табл.). Таким образом, несмотря на то, что комбинация КР способствовала достижению полного патоморфологического ответа у 44,4% пациентов, в группе ТСНР он был значительно выше. Участницы исследования из группы КР лучше переносили лечение и имели более высокие показатели качества жизни по сравнению с группой ТСНР.

Источник: Hurvitz S, Martin M, Symmans W, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 500.

СРАВНЕНИЕ НАБ-ПАКЛИТАКСЕЛА С ПАКЛИТАКСЕЛОМ И ПОСЛЕДУЮЩИМ ПРОВЕДЕНИЕМ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ АНТРАЦИКЛИН-СОДЕРЖАЩИМИ РЕЖИМАМИ У БОЛЬНЫХ HER2-НЕГАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

(Результаты рандомизированного исследования 3 фазы ETNA)

Добавление таксанов к антрациклин-содержащим режимам неоадъювантной химиотерапии позволило значительно увеличить частоту достижения полного противоопухолевого ответа. При этом порядок проведения химиотерапии не влиял на эффективность лечения. Наб-паклитаксел представляет собой паклитаксел, связанный с альбумином, введение которого не сопровождается премедикацией.

ASCO 2016 В исследовании GearSepto химиотерапия наб-паклитакселем привела к значимому увеличению полного противоопухолевого ответа (Untch et al, Lancet Oncol 2016). В открытом многоцентровом исследовании (NCT01822314), проведенном совместно с исследовательскими центрами Испании (GEICAM) и Австралии (BCRC-WA), приняли участие 695 больных HER2-негативным раком молочной железы (РМЖ). Все участники

	Количество пациентов, n	Паклитаксел, % (95% ДИ)	Наб-паклитаксел, % (95% ДИ)	Общий ответ (95% ДИ)	p
Полный лечебный патоморфоз	695	18,1 (14,2-22,5)	22,5 (18,2-27,3)	0,74 (0,50-1,09)*	0,127*
Полный лечебный патоморфоз, люминальный В	476	10,0 (6,5-14,6)	13,9 (9,8-19,0)	0,69 (0,39-1,21)	0,193
Полный лечебный патоморфоз, тройной негативный фенотип	219	35,5 (26,6-45,1)	41,3 (31,9-51,1)	0,78 (0,45-1,35)	0,376
Частота объективного ответа	695	74,5 (69,6-79,0)	77,2 (72,4-81,5)	0,87 (0,61-1,23)*	0,427*

* В общей сложности, у 11% больных, получавших паклитаксел, и у 16% пациентов, находившихся на терапии наб-паклитакселем, было выявлено не менее 1 серьезного нежелательного явления. Частота диагностики периферической нейропатии >2 степени составила 2% и 4,5% соответственно.

исследования были рандомизированы на 2 группы, одна из которых (n=349) получала паклитаксел (90 мг/м²), а вторая (n=346) – наб-паклитаксел (125 мг/м²). Препараты вводились еженедельно в течение 3 недель с последующим перерывом в течение 1 недели, всего 4 курса, после которых проводилось 4 курса терапии антрациклин-содержащими режимами, выбранными на усмотрение исследователя. Основной целью исследования явилась оценка полного противоопухолевого ответа (отсутствие инвазивных клеток в ткани молочной железы и лимфатических узлах). Помимо этого оценивалась частота объективного ответа. Результаты исследования представлены в таблице.

Таким образом, у больных, получавших наб-паклитаксел, полный лечебный патоморфоз выявлялся чаще, но результат оказался статистически не значимым. При проведении многофакторного анализа оказалось, что наиболее значимым фактором, определяющим эффективность лечения, был молекулярный подтип рака молочной железы.

Источник: *Gianni L, Mansutti M, Anton A, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 502.*

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 3 ФАЗЫ PALOMA-2. КОМБИНАЦИЯ ПАЛБОЦИКЛИБА С ЛЕТРОЗОЛОМ В СРАВНЕНИИ С МОНОТЕРАПИЕЙ ЛЕТРОЗОЛОМ У БОЛЬНЫХ ЭСТРОГЕН-ПОЗИТИВНЫМ HER2-НЕГАТИВНЫМ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, НАХОДЯЩИХСЯ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Гормональная терапия является основой терапии больных эстроген-позитивным раком молочной железы (РМЖ). Палбоциклиб представляет собой таргетный препарат, избирательно ингибирующий циклин-зависимые киназы CDK4 и 6, что приводит к восстановлению контроля клеточного цикла и блокаде пролиферации опухолевых клеток у больных эстроген-позитивным/HER2-негативным РМЖ. В исследовании 2 фазы PALOMA-1 у больных эстроген-позитивным/HER2-негативным распространенным РМЖ, получавших комбинацию палбоциклиба с летрозолом, медиана ВВП была выше по сравнению с пациентами, получавшими только летрозол (20,2 мес. и 10,2 мес. соответственно). Эффективность комбинированной терапии в целом сопровождалась удовлетворительной переносимостью препаратов. Полученные результаты явились основанием одобрения данной комбинации Управлением по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA).

ASCO 2016 Целью проведения рандомизированного двойного слепого исследования 3 фазы PALOMA-2 явилось подтверждение полученных результатов. В этом исследовании приняли участие 666 женщин, находящихся в постменопаузе и не получавших ранее системной терапии по поводу распространенного РМЖ. Все участницы исследования были рандомизированы в соотношении 2:1 на 2 группы, одна из которых получала палбоциклиб (125 мг/день перорально, в течение 3 недель, 1 неделя перерыв) + летрозол (2,5 мг/день постоянно), а вторая – плацебо + летрозол в аналогичном режиме. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, отказа пациентки от участия в исследовании или ее смерти. Стратификация больных была выполнена с учетом распространенности заболевания, времени прогрессирования от момента окончания (нео) адъювантной терапии, предшествующей гормонотерапии. Основными критериями эффективности был показатель выживаемости без прогрессирования (ВВП). Помимо этого оценивались общая выживаемость (ОВ), частота объективного ответа (ЧОО), уровень клинического ответа (полный ответ + частичный ответ + стабилизация болезни в течение ≥ 24 недель), а также профиль безопасности препаратов. Оценка эффективности лечения проводилась каждые 12 недель. По результатам данного исследования медиана ВВП составила 24,8 мес. (палбоциклиб + летрозол) и 14,5 мес. (плацебо + летрозол) соответственно (OR=0,58 [0,46–0,72], $p < 0,000001$). Показатель ЧОО был также выше в группе больных, получивших оба препарата (42,1% и 34,7% соответственно, $p = 0,031$; 55,3% и 44,4% у больных с измеряемыми очагами заболевания соответственно [$p = 0,013$]). Показатель частоты клинического ответа составил 84,9% и 70,3% соответственно ($p < 0,0001$). Среди нежелательных явлений в группе больных, получавших палбоциклиб + летрозол,

по сравнению с группой, получавшей плацебо + летрозол, встречались нейтропения (79,5% и 6,3%), утомляемость (37,4% и 27,5%), тошнота (35,1% и 26,1%), артралгия (33,3% и 33,8%) и алоpecia (32,9% и 15,8%). Самым частым нежелательным явлением 3 степени тяжести была нейтропения (56,1%). Фебрильная нейтропения была зарегистрирована только у больных, получавших палбоциклиб + летрозол (2,5%). Прекращение лечения в связи с развитием нежелательных явлений было выполнено у 9,7% больных, получивших палбоциклиб + летрозол, и у 5,9% пациентов, находившихся только на монотерапии летрозолом. Результаты по ОВ ожидаются. Таким образом, исследование PALOMA-2 подтвердило эффективность и безопасность комбинации палбоциклиба с летрозолом у больных эстроген-позитивным/HER2-негативным распространенным РМЖ, не получавших ранее системную терапию.

Источник: Finn R, Martin M, Rugo H, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 507.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ТРАСТУЗУМАБОМ, КАПЕЦИТАБИНОМ ± ПЕРТУЗУМАБ У БОЛЬНЫХ HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОСЛЕ ОДНОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ТРАСТУЗУМАБА. (Результаты исследования 3 фазы PHEREXA)

Терапия пертузумабом (P) способствует увеличению выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) больных HER2-положительным метастатическим раком молочной железы (МРМЖ) и в настоящее время является стандартом первой линии терапии данных пациентов. Продолжение терапии трастузумабом (H) после прогрессирования на терапии первой линии с включением H способствует достижению большей частоты ответа и увеличению времени до прогрессирования заболевания. Комбинация H с капецитабином (X) обладает приемлемым профилем безопасности и является более эффективной, чем монотерапия X у данной группы больных, а двойная анти-HER2-блокада комбинацией P с H доказала свою эффективность у этой группы пациентов. Несмотря на это, эффективность и безопасность комбинации P + H + X до сих пор оставалась неизвестной.

ASCO 2016 Ниже представлены предварительные результаты многоцентрового открытого рандомизированного исследования, целью которого было сравнение эффективности комбинации H + X с P + H + X. В исследовании приняли участие больные HER2-положительным МРМЖ, ранее получавшие таксаны, с прогрессированием заболевания после первой линии терапии, проведенной с включением H. Все пациенты были рандомизированы на 2 группы, одна из которых (группа А) получала H (8 мг/кг, затем 6 мг/кг каждые 3 недели внутривенно) + X (1250 мг/м² x 2 р/д перорально в течение 2-х недель, 1 неделя перерыв, каждые 3 недели), а вторая (группа В) – P (840 мг, затем 420 мг каждые 3 недели внутривенно) + H (в режиме, аналогичном группе А) + X (в режиме, аналогичном группе А, но в дозе 1000 мг/м²). Основным критерием эффективности был показатель ВБП. Помимо этого оценивались ОВ и профиль безопасности препаратов. На момент среза данных (29.05.2015) в исследование было рандомизировано 452 больных (224 – в группе H + X и 228 – в группе P + H + X). Медиана наблюдения составила 28,6 и 25,3 месяцев соответственно. На момент начала лечения сравниваемые группы были сопоставимы между собой по всем основным характеристикам. По результатам данного исследования медиана ВБП составила 9,0 мес. в группе А и 11,1 мес. в группе В (ОР 0,82, 95% ДИ 0,65-1,02; p=0,0735). Промежуточный показатель ОВ составил 28,1 мес. в группе А и 36,1 мес. в группе В (ОР 0,68, 95% ДИ 0,51-0,90). Нежелательные явления были выявлены у 214/218 (98,2%) больных в группе А и 222/228 (97,4%) участников в группе В. Нежелательные явления ≥ 3 степени были зарегистрированы у 130 (59,6%) и 118 (51,8%) больных соответственно. У 42 (19,3%) и 48 (21,1%) пациентов лечение было прекращено в связи с развитием нежелательных явлений. Таким образом, исследование PHEREXA не достигло своей первичной конечной точки. Предварительные результаты по ОВ показали, что преимущество в терапии тремя препаратами составляет 8 месяцев. Профиль безопасности препаратов был предсказуемым и соответствовал ранее известным данным.

Источник: Urruticoechea A, Rizwanullah M, Im SA, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 504.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ БИОАНАЛОГА ТРАСТУЗУМАБА MYL-1401O С ОРИГИНАЛЬНЫМ ТРАСТУЗУМБОМ (ГЕРЦЕПТИНОМ) В КОМБИНАЦИИ С ТАКСАНАМИ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. (Результаты исследования 3 фазы Heritage)

Появление трастузумаба коренным образом изменило лечение HER2-положительного рака молочной железы (РМЖ). Тем не менее, на сегодняшний день назрела острая необходимость создания альтернативы этому препарату. Целью настоящего исследования была оценка эффективности Myl-1401O, биоаналога трастузумаба, у больных HER2-положительным РМЖ.

ASCO 2016 Исследование Heritage представляет собой рандомизированное двойное слепое исследование, сравнивающее эффективность и безопасность терапии Myl-1401O с трастузумабом. В исследовании приняли участие больные метастатическим HER2-положительным РМЖ, не получавшие предшествующего лечения по поводу распространенного процесса. Всем участникам исследования было проведено не менее 8 курсов терапии Myl-1401O или трастузумабом в комбинации с доцетакселом/паклитакселом. Терапия трастузумабом продолжалась до прогрессирования заболевания. Основным критерием эффективности была частота общего ответа (ЧОО), определенная на 24 неделе лечения. Помимо этого оценивались показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП), общей выживаемости (ОВ) и профиль безопасности проводимой терапии. В общей сложности в исследование было рандомизировано 500 больных. Оценка эффективности лечения была выполнена у 458 пациенток. У 44% участниц исследования был выявлен гормонозависимый РМЖ; 84% больных получали доцетаксел. Показатель ЧОО на 24 неделе лечения составил 69,6% в группе, получавшей Myl-1401O, и 64% в группе, получавшей трастузумаб (ОР 1,09, 90% ДИ (0,974-1,211) и 95% ДИ (0,954-1,237)). На данный момент медиана ВБП еще не достигнута (прогрессирование заболевания выявлено у 41 больной в группе MYL-1401O и 48 человек в группе трастузумаба). Профиль токсичности между сравниваемыми группами был одинаковым. Частота серьезных нежелательных явлений (среди которых чаще всего встречалась нейтропения) составила 38% (MYL-1401O) и 36% (трастузумаб). Летальный исход был зарегистрирован у 4 больных в каждой группе. При оценке на 24 неделе лечения клинически значимых изменений со стороны сердечно-сосудистой системы в обеих сравниваемых группах выявлено не было. Таким образом, по результатам данного исследования на 24 неделе лечения терапия MYL-1401O была равнозначно эффективна терапии трастузумабом. Профили безопасности препаратов были сопоставимы между собой. Возможно, что биосимиляр трастузумаба MYL-1401O в комбинации с таксанами может стать новой опцией первой линии терапии больных метастатическим HER2-положительным РМЖ.

Источник: Rugo H, Barve A, Waller C, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number LBA503.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОТЕРАПИИ ОРТ-822/ОРТ-821 У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (результаты рандомизированного исследования 2-3 фазы)

Globo H представляет собой гликолипид, который в большом объеме синтезируется у больных раком молочной железы (РМЖ). Эффективность иммунотерапии ОРТ-822, конъюгата Globo H-KLH, и ОРТ-821 изучалась в 2 клинических исследованиях 1 фазы у больных РМЖ. В настоящем международном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 2-3 фазы (NCT01516307) приняли участие больные метастатическим РМЖ с прогрессированием заболевания после ≤ 2 линий терапии и с достижением по меньшей мере стабилизации заболевания после ≥ 1 режима терапии. Все больные были рандомизированы в соотношении 2:1 на 2 группы, одна из которых получала подкожные введения ОРТ-822 (30 мкг Globo H)/ОРТ-821 (100 мкг), а вторая (контрольная) – натрий-фосфатный буфер. Препараты вводились на 1, 2, 3, 5, 9, 13, 17, 25, и 37 неделях или до прогрессирования заболевания в комбинации с циклофосфамидом (300 мг/м²). Во время исследования допускалось проведение гормонотерапии. Основным критерием эффективности был показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП). Помимо этого оценивалась общая выживаемость (ОВ). В общей сложности в исследование было рандомизировано 349 больных, 348 из которых получали лечение. Все 9 инъекций были выполнены 168/348 (48%) больным. Гормонозависимый РМЖ имели 70% больных, РМЖ с тройным негативным фенотипом был у 13% пациентов. Гормональную терапию получали 62% участников исследования. Разницы в показателях ВБП (ОР, 0,96 [95% ДИ, 0,74-1,25] $p = 0,77$) или ОВ (ОР, 0,79 [95% ДИ, 0,51-1,22] $p = 0,29$) между сравниваемыми группами выявлено не было. Тем не менее, показатели ВБП и ОВ были значительно выше у 50% больных, у которых на протяжении лечения развился специфичный IgG ответ на терапию ОРТ-822/ОРТ-821 (с титром $\geq 1:160$) по сравнению с контрольной группой (ОР, 0,71 [95% ДИ, 0,52-0,97] $p = 0,029$ для ВБП; ОР, 0,57 [95% ДИ, 0,33-0,97] $p = 0,04$ для ОВ) и у тех пациентов, у кого данный ответ не развился (ОР, 0,52 [95% ДИ, 0,37-0,71] $p < 0,0001$ для ВБП; ОР, 0,52 [95% ДИ, 0,29-0,92] $p = 0,025$ для ОВ). Терапия ОРТ-822/ОРТ-821 удовлетворительно переносилась. Среди нежелательных явлений чаще всего встречались местные реакции 1-2 степени на месте введения препарата. Полученные результаты явились основанием инициировать исследование 3 фазы по дальнейшему изучению ОРТ-822/ОРТ-821.

Источник: Huang C-S, Yu A, Tseng L-M, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 1003.

СРАВНЕНИЕ УТИДЕЛОНА, ГЕННО-МОДИФИЦИРОВАННОГО АНАЛОГА ЭПОТИЛОНА, + КАПЕЦИТАБИНА С МОНОТЕРАПИЕЙ КАПЕЦИТАБИНОМ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, РАНЕЕ ПОЛУЧАВШИХ АНТРАЦИКЛИНЫ И ТАКСАНЫ (результаты рандомизированного исследования 3 фазы)

Эффективность утиделона, генно-модифицированный аналога эпотилона, была ранее показана в клинических исследованиях 1 и 2 фазы. Целью проведения настоящего многоцентрового рандомизированного исследования 3 фазы было сравнение эффективности и безопасности терапии утиделоном + капецитабином с монотерапией капецитабином у больных метастатическим раком молочной железы (мРМЖ). В исследовании приняли участие больные мРМЖ, ранее получавшие лечение антрациклинами и таксанами. Все больные были рандомизированы на 2 группы, одна из которых получала утиделон (30 мг/м²/день в/в 1-5 дни) + капецитабин (1,000 мг/м² x 2 р/д 1-14 дни), а вторая – только капецитабин (1,250 мг/м² x 2 р/д 1-14 дни). Лечение продолжалось каждые 21 день до прогрессирования заболевания или развития признаков непереносимой токсичности. Основным критерием эффективности был показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП). Помимо этого оценивались частота объективного ответа (ЧОО), профиль безопасности переносимого лечения и общая выживаемость (данные будут представлены к 2017 г) пациентов. В общей сложности в исследование было рандомизировано 405 больных, 80% из которых получили более 2 режимов химиотерапии по поводу метастатического процесса. Медиана числа курсов утиделоном + капецитабином и терапией только капецитабином составила 6 и 5, соответственно. Показатель ВБП был выше в группе больных, получивших оба препарата (ОР 0,58; 95% ДИ, 0,44-0,75; p<0,0001). Показатель ЧОО был также выше в группе исследуемого режима (39,4% с 2 полными ответами и 28,9%, соответственно). Терапия утиделоном + капецитабином сопровождалась низким уровнем печеночной и почечной токсичности и не сопровождалась выраженной миелосупрессией. Из нежелательных явлений 3-4 степени чаще всего встречались периферическая нейропатия (14,2% в группе комбинированной терапии и 0% в группе монотерапии капецитабином), ладонно-подошвенный синдром (10% и 6,7%, соответственно), тошнота (1,5% и 1,5%, соответственно), гипербилирубинемия (0% и 1,5%, соответственно), диарея (5% и 0%, соответственно), анемия (3,1% и 3%, соответственно), лейкопения (4,2% и 5,2%, соответственно) и нейтропения (6,5% и 5,2%, соответственно). Таким образом, терапия утиделоном + капецитабином не только способствовало значительному увеличению показателей ВБП и ЧОО, но и обладала приемлемым профилем безопасности. Вполне возможно, что она может стать новой терапевтической опцией лечения больных мРМЖ.

Источник: Xu B, Sun T, Zhang Q, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 1004.

КАКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИМЕЕТ УДАЛЕНИЕ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С IV СТАДИЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ?

(результаты рандомизированного исследования 3 фазы MF07-01)

Исследование MF07-01 является многоцентровым рандомизированным исследованием 3 фазы, целью которого было сравнение между собой двух подходов к терапии больных раком молочной железы (РМЖ) IV стадии, не получавших ранее лечения по поводу распространенного процесса. Удаление первичной опухоли с последующим проведением системной химиотерапии сравнивалось с проведением только системной химиотерапии. Основным критерием эффективности был показатель 3-летней общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП). В общей сложности в исследовании приняли участие 274 больных (138 в группе хирургического лечения + системной химиотерапии и 136 – в группе только системной химиотерапии). Пациентки обеих групп были сопоставимы между собой по возрасту, индексу массы тела, HER2-статусу, молекулярному подтипу и размеру опухоли, степени злокачественности, очагам отдаленного метастазирования. При медиане наблюдения 40 (20-51) мес. в группе сочетанной терапии было зарегистрировано 76 (55%) летальных исходов, тогда как в группе только системной терапии – 101 (74%). Показатель 3-летней ОВ составил 60% в первой группе и 51% во второй группе ($p=0,5$). Показатель ОВ в группе сочетанной терапии был на 34% выше, чем в группе системной терапии (ОР: 0,66, 95% ДИ 0,49-0,88; $p = 0,005$). При проведении подгруппового анализа ОВ больных в группе сочетанной терапии была статистически значимо выше, чем в группе системной терапии у следующих пациентов: эстроген/прогестерон положительные (ОР: 0,64, 0,46-0,91, $p = 0,01$), HER2 не отрицательные (ОР: 0,64, 95% ДИ 0,45-0,91; $p = 0,01$), больные < 55 лет (ОР: 95% ДИ 0,57, 0,38-0,86; $p = 0,006$) и больные с наличием только солитарных метастазов в костях (ОР: 0,47, 95% ДИ 0,23-0,98; $p = 0,04$). Медиана ОВ была на 14% выше в группе больных сочетанной терапии, имеющих только метастатическое поражение костей, чем в группе системной терапии (56 и 42 мес., соответственно; ОР 0,67, 95% ДИ 0,43-1,07; $p = 0,09$). Таким образом, авторами настоящего исследования не было выявлено преимуществ в 3-летней ОВ больных РМЖ IV стадии при проведении им хирургического лечения. Тем не менее, при более длительном (40 мес.) наблюдении медиана ОВ в группе больных сочетанной терапии была выше, чем в группе больных, получивших только системную терапию (46 и 37 мес., соответственно). Выигрыш в ОВ был выявлен в отдельных группах больных при проведении подгруппового анализа.

Источник: Soran A, Ozmen V, Ozbas S, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 1005.

КАКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОКАЗЫВАЕТ УДАЛЕНИЕ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ НА ОБЩУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С IV СТАДИЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ

(результаты исследования TBCRC 013)

TBCRC 013 является проспективным регистрационным исследованием, целью которого была оценка роли хирургического удаления первичной опухоли у больных раком молочной железы (РМЖ) с IV стадией заболевания. С июля 2009 г по апрель 2012 г в исследование было включено 127 больных, которые вошли в 2 группы: группа А (n = 112, больные IV стадией с неудаленной первичной опухолью) и группа В (n = 15, больные, у которых метастатический процесс развился спустя 3 мес. после удаления первичной опухоли). Все участники исследования получили 1 линию системной терапии, выбранной на усмотрение исследователя. Больным в группе А, ответившим на терапию 1 линии (частичный, полный ответ или стабилизация заболевания), было предложено удаление первичной опухоли. Основным критерием эффективности был показатель 3-летней общей выживаемости (ОВ). Медиана возраста участников исследования в группе А составила 51 (21-77) лет, медиана размера первичной опухоли - 3,2 см (0,8-15 см), медиана наблюдения 54 (34-78) мес. Среди больных данной группы 71 (63%) были ER+HER2-; 24 (21%) - ER+HER2+; 9 (8%) - ER-HER2+; 8 (7%) - ER-HER2-. Показатель 3-летней ОВ у всех больных в группе А составил 70%

Ответившие на лечение	Хирургическое удаление первичной опухоли	N	Медиана ОВ, мес. (95% ДИ)	3-летняя ОВ (95% ДИ)	p
Все больные	Не было	51	71 (56-не достигнута)	76 (66-89)	0,85
	Было	39	77 (52-не достигнута)	77 (65-91)	
ER+	Не было	46	71 (56-не достигнута)	78 (67-91)	0,47
	Было	34	77 (53-не достигнута)	79 (67-94)	
HER2+	Не было	12	Не достигнута	83 (65-100)	0,39
	Было	15	77 (77-не достигнута)	100 (100-100)	

(95% ДИ, 63-79). На химиотерапию 1 линии ответили 94 (85%) больных. Показатель 3-летней ОВ ответивших и неответивших на лечение составил 78% (95% ДИ,70-87) и 24% (95% ДИ,10-55), соответственно, $p < 0,001$. Из 94 больных, ответивших на лечение, 39 (41%) согласились на выполнение операции. Показатель 3-летней ОВ между ответившими больными, согласившимися на выполнение операции или отказавшимися от нее, составил 77% и 76%, соответственно (табл.) У больных, выбравших хирургическое лечение, первичная опухоль была большего размера (3,8 см и 3,2 см, соответственно, $p = 0,01$) и чаще встречалось метастатическое поражение какого-либо одного органа (77% и 41%, $p = 0,001$). Молекулярный подтип РМЖ у больных, ответивших на лечение и согласившихся на операцию, не влиял на ОВ больных (ER+HER2-, $p = 0,37$; ER+HER2+, $p = 0,07$; ER-HER2+, $p = 0,51$; ER-HER2-, малый объем группы). Таким образом, по результатам данного проспективного исследования показатель 3-летней ОВ больных РМЖ с IV стадией заболевания был 70%. Большинство пациентов ответили на химиотерапию 1 линии, а показатель 3-летней ОВ ответивших на лечение был значительно выше, чем у неответивших. Независимо от молекулярного подтипа опухоли, хирургическое удаление первичного очага не влияло на ОВ больных, ответивших на лечение.

Источник: King T, Lyman J, Gonen M, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 1006.



РАК ЛЕГКОГО

РАЗНООБРАЗИЕ МЕХАНИЗМОВ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К РОЦИЛЕТИНИБУ, СЕЛЕКТИВНОМУ ИНГИБИТОРУ ТИРОЗИНКИНАЗЫ EGFR ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ

Эффективность роцилетиниба, ингибитора тирозинкиназы (ИТК) EGFR, была показана у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с прогрессированием заболевания на фоне предшествующего лечения ИТК в связи с развитием дополнительной мутации в тирозинкиназной части рецептора – T790M. С целью понимания врожденных и приобретенных механизмов резистентности к терапии роцилетинибом авторами настоящего исследования было выделено ДНК из опухолевых клеток, циркулирующих в крови пациентов. Для этого было исследовано в общей сложности 115 образцов плазмы крови больных НМРЛ с мутацией T790M (n=43), вошедших в исследования TIGER-X (n=42) (NCT01526928) и TIGER-2 (n=1) (NCT02147990). Механизмы развития резистентности к роцилетинибу были самыми разнообразными, включая появление многочисленных мутаций и активацию дополнительных сигнальных путей. Множественная резистентность была выявлена у 23% больных. Она была связана с появлением активирующих мутаций в структуре гена KRAS (у 3 больных), появлением новой мутации L7981 в структуре гена EGFR (у 1 пациента), появлением мутации EGFR C797S (у 1 пациента). Активация таких дополнительных сигнальных путей в опухолевой клетке, как c-MET, была самым частым механизмом развития резистентности, выявленным у 26% больных. У пациентов с гетерогенным механизмом резистентности на момент начала лечения (имевших как мутацию T790M, так и активацию сигнального пути c-MET) уровень ответа на лечение был ниже, а время до прогрессирования заболевания – значительно меньше ($p < 0,05$). В подтверждение полученных результатов, у больных НМРЛ при развитии резистентности к эрлотинибу и получению роцилетиниба может развиться и к нему резистентность в связи с активацией сигнального пути c-MET. Одним из способов ее преодоления является комбинация роцилетиниба с ингибитором MEK кризотинибом.

Таким образом, авторами были выявлены разнообразные и гетерогенные механизмы развития резистентности к терапии роцилетинибом. Влияние механизмов множественной резистентности на прогноз заболевания больных дополнительно подчеркивает всю важность гетерогенности злокачественных новообразований у наших пациентов. Полученные результаты показывают необходимость выделения ДНК из циркулирующих опухолевых клеток, что позволяет не только определить причины резистентности к таргетным препаратам, но и разработать индивидуальный для каждого пациента подход к ее преодолению.

Источник: Chabon J, Simmons A, Newman A, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 9000.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МУТАЦИЙ ГЕНА EGFR В ДНК ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ В ПЛАЗМЕ КРОВИ, НАХОДЯЩИХСЯ В МОЧЕ И ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ПАРАФИНОВЫХ БЛОКОВ ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ, У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО, ПОЛУЧАЮЩИХ РОЦИЛЕТИНИБ

Роцилетиниб представляет из себя пероральный селективный ингибитор тирозинкиназы (ИТК) EGFR третьего поколения, эффективный у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с прогрессированием заболевания на фоне предшествующего лечения ИТК в связи с развитием дополнительной мутации T790M. Авторами клинического исследования 1-2 фазы TIGER-X (NCT01526928) было выполнено сравнение между определением мутаций гена EGFR в ДНК опухолевых клеток, циркулирующих в плазме крови или находящихся в моче, с определением их непосредственно в парафиновых блоках опухолевой ткани. В исследовании приняли участие больные метастатическим НМРЛ, имевшие мутацию EGFR и получавшие терапию роцилетинибом. В общей сложности было рандомизировано 417 больных, которые принимали роцилетиниб в дозе 500 мг × 2 р/д или 625 мг × 2 р/д. У 331/417 участников исследования дополнительная мутация T790M была выявлена при анализе ДНК из парафиновых блоков опухолевых тканей; у 189/242 – при анализе ДНК опухолевых клеток, циркулирующих в плазме крови, и у 136/169 – при анализе ДНК опухолевых клеток, определяемых в моче. Независимо от метода анализа частота объективного ответа (ЧОО) и медиана длительности ответа (мДО) были одинаковыми (табл.) Интересно, что на лечение ответили 4 из 14 больных с положительной мутацией T790M, определенной в ДНК плазмы крови и не подтвержденной в ДНК опухолевой ткани, а также 3 из 7 пациентов с положительной мутацией T790M, определенной в ДНК опухолевых клеток, находящихся в моче, но не выявленной в ДНК опухолевой ткани. Высокий уровень мутации T790M в ДНК опухолевых клеток, циркулирующих в плазме крови, коррелировал с ответом опухоли на терапию роцилетинибом ($p=0,006$). У 81,5% ($n=195$) больных статус мутации, определенный в ДНК опухолевых клеток, циркулирующих в плазме крови или находящихся в моче, совпадал. Аналогичное совпадение было выявлено у 83,8% ($n=136$) больных, T790M статус которых был определен в ДНК опухолевых клеток, находящихся в моче, или в опухолевой ткани. Среди нежелательных явлений в обеих группах больных, получавших препарат в 2 разных дозах, чаще всего наблюдались гипергликемия, диарея, тошнота и утомляемость. Таким образом, ответ на терапию роцилетинибом у больных НМРЛ, имевших мутацию T790M, был одинаковым независимо от определения ее в ДНК опухолевых клеток, циркулирующих в плазме крови, находящихся в моче или в парафиновых блоках опухолевой ткани. У ряда пациентов анализ крови или мочи был более информативным, чем анализ опухолевой ткани, что может быть связано с гетерогенностью опухоли или качеством образцов. В связи с этим у больных НМРЛ, резистентных к терапии ИТК EGFR, анализ статуса гена EGFR необходимо определять не только в ДНК опухолевой ткани, но и в плазме крови и моче.

	500 мг × 2 р/д			625 мг × 2 р/д		
	Опухолевая ткань	Плазма крови	Моча	Опухолевая ткань	Плазма крови	Моча
n (T790M+)	156	61	50	175	128	86
ЧОО, %	25,0	27,9	32,0	39,4	33,6	40,7
95% ДИ	18,4-32,6	17,1-40,8	19,5-46,7	32,1-47,1	25,5-42,5	30,2-51,8
мДО, мес.	9,0	9,0	9,0	7,9	6,7	8,0
95% ДИ	4,6-11,0	4,4-11,0	2,6-11,0	5,6-9,2	4,8-9,0	6,8-11,2

Источник: Wakelee H, Gadgeel S, Goldman J, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 9001.

ПРИМЕНЕНИЕ ОСИМЕРТИНИБА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО, ИМЕЮЩИХ ЛЕПТОМЕНИНГЕАЛЬНЫЕ МЕТАСТАЗЫ (обновленные результаты клинического исследования 1 фазы BLOOM)

Развитие канцероматоза мозговых оболочек (лептоменингеальных метастазов) часто наблюдается на поздних стадиях или при быстром прогрессировании немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) и ассоциируется с плохим прогнозом заболевания. Препарат Осимертиниб (AZD9291), также известный как Тагриссо (Tagrisso), представляет собой ингибитор тирозинкиназы (ИТК) 3-го поколения. Препарат был разработан для селективного ингибирования как активирующих мутаций EGFR и повышающих его чувствительность EGFRm, так и генетической мутации T790M, связанной с развитием резистентности к ИТК EGFR. Ниже представлены обновленные результаты клинического исследования 1 фазы BLOOM (NCT02228369), в котором приняли участие больные метастатическим EGFR-мутированным НМРЛ с лептоменингеальными метастазами, принимавшими осимертиниб. У всех больных, участвовавших в исследовании, было выявлено прогрессирование заболевания после предшествующей терапии ИТК EGFR. Осимертиниб назначался в дозе 160 мг × 1 р/д. Оценка ответа проводилась при помощи цитологического исследования цереброспинальной жидкости, КТ/МРТ головного мозга и осмотра невропатолога. На момент среза данных (30 декабря 2015 г.) в исследование было включено 20 пациентов, 7 из которых принимали препарат ≤3 недель. Максимальная продолжительность терапии составила 37 недель. Из 12 больных, оценка лечения у которых была проведена на 12 неделе терапии, у 7 была выявлена положительная динамика по данным КТ/МРТ, у 2 – стабилизация болезни и у 3 – оценить эффект было невозможно. Из 12 больных, осмотренных невропатологом на 12 неделе лечения, у 7 неврологические симптомы сохранялись, у 3 – была положительная динамика, у 1 – состояние не изменилось и у 2 – оценить эффект было невозможно. Из 5 больных с отсутствием неврологической симптоматики у 2 была выявлена отрицательная динамика и у 3 пациентов она не изменилась. Из 9 больных, у которых было выполнено цитологическое исследование спинномозговой жидкости в 1 день 2 курса терапии, у 8 было выявлено снижение EGFRm ДНК копий, включая 5 больных со снижением >50%, которое сохранялось в течение более 4 месяцев. Из исследования были исключены 5 больных (1 – в связи с прогрессированием заболевания экстракраниально, 2 – в связи с прогрессированием заболевания экстракраниально и вовлечением центральной нервной системы, 1 – в связи с развитием дисфагии, обусловленной заболеванием и 1 – в связи с развитием аспирационной пневмонии). У 5 пациентов были сделаны перерывы в терапии и у 2 выполнена редукция дозы препарата до 80 мг. Среди нежелательных явлений чаще всего наблюдались кожная токсичность (n=15; 11 – 1 степень, 4 – 2 степень) и диарея (n=8; 5 – 1 степень, 3 – 2 степень). Нейтропения 3 степени была выявлена у 1 пациента.

Таким образом, терапия осимертинибом в дозе 160 мг × 1 р/д обладала приемлемым профилем токсичности и эффективностью при лечении больных EGFR-мутированным НМРЛ с лептоменингеальными метастазами, ранее получавших лечение по поводу метастатического процесса. Необходимо проведение дополнительных исследований с целью дальнейшего изучения данного препарата.

Источник: Yang J, Kim D-W, Kim S-W, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 9002.

ПРИМЕНЕНИЕ AZD3759, ИНГИБИТОРА EGFR, ПРОНИКАЮЩЕГО ЧЕРЕЗ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР, В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО С ОЧАГАМИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ И ЛЕПТОМЕНИНГЕАЛЬНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ

Препарат AZD3759 был первым ингибитором EGFR, способным проникать через гематоэнцефалический барьер и воздействовать на очаги метастатического поражения в головном мозге у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), имеющих мутацию гена EGFR. Ниже приведены результаты открытого многоцентрового исследования 1 фазы по изучению эффективности и безопасности AZD3759 у больных метастатическим EGFR-мутированным НМРЛ (NCT02228369; спонсор AstraZeneca). В исследовании приняли участие больные метастатическим EGFR-мутированным НМРЛ с прогрессирующим заболеванием после как минимум одной линии терапии с применением ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) EGFR и одной линии химиотерапии. Основной целью исследования была оценка безопасности проводимой терапии. Помимо этого изучались фармакокинетические особенности препарата и его противоопухолевая активность. Препарат исследовался в 5 разных дозах (от 50 мг × 2 р/д до 500 мг × 2 р/д). В каждой из 5 когорт больных было как минимум 2 пациента с очагами метастатического поражения в головном мозге и 1 больной с лептоменингеальными метастазами. На момент среза данных (30 декабря 2015 г.) в исследование было включено 29 больных. Из них у 21 пациента были измеряемые очаги метастатического поражения в головном мозге, у 5 – лептоменингеальные метастазы и у 3 – неизмеряемые очаги. Все пациенты получили как минимум одну линию терапии ИТК EGFR и одну линию химиотерапии. У 17/29 больных была ранее проведена лучевая терапия на область головного мозга. В дозе до 300 мг × 2 р/д терапия AZD3759 переносилась удовлетворительно, максимальная продолжительность лечения составила >40 недель. Среди нежелательных явлений чаще всего встречались кожная сыпь (в общей сложности 45%, из которых 17% ≥3 степени) и диарея (в общей сложности 59%, из которых 3% ≥3 степени). Минимальный уровень концентрации препарата в крови и в цереброспинальной жидкости был выше концентрации полумаксимального ингибирования IC50 и IC90 pEGFR при дозах ≥ 100 и 200 мг × 2 р/д соответственно. Из 20 больных с измеряемыми очагами метастатического поражения по критериям RECIST у 8 было выявлено уменьшение опухолевых очагов в объеме, включая 3 пациентов с подтвержденным и 3 с неподтвержденным частичным ответом. Из 5 больных с лептоменингеальными метастазами у 3 из 4 было выявлено подавление pEGFR >50% в опухолевых клетках цереброспинальной жидкости спустя одну неделю лечения, а у 4 из 5 число опухолевых клеток в цереброспинальной жидкости уменьшилось >50%. У 1 больного с лептоменингеальными метастазами, принимавшего исследуемый препарат в дозе 300 мг × 2 р/д, было выявлено полное отсутствие опухолевых клеток в цереброспинальной жидкости, положительная динамика по данным МРТ и регрессия неврологической симптоматики. У 2 больных, получавших AZD3759 в дозе 200 мг × 2 р/д и 300 мг × 2 р/д, лечение до сих пор продолжается после проведения им терапии в течении 19 и 29 недель соответственно.

Таким образом, препарат AZD3759 удовлетворительно переносился, в приемлемой концентрации был выявлен в цереброспинальной жидкости и обладал противоопухолевым эффектом. На основании полученных результатов были инициированы клинические исследования 2 фазы по изучению эффективности данного препарата у больных с метастатическим поражением головного мозга и лептоменингеальными метастазами.

Источник: Ahn M-J, Kim D-W, Kim T, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 9003.

ПРОВЕДЕНИЕ КОНСОЛИДИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ СПОСОБСТВУЕТ УВЕЛИЧЕНИЮ ВЫЖИВАЕМОСТИ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКИМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО, У КОТОРЫХ НЕ БЫЛО ВЫЯВЛЕНО ПРИЗНАКОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ИНДУКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ (результаты рандомизированного исследования 2 фазы)

Целью данного рандомизированного исследования 2 фазы была оценка роли консолидирующей терапии у тех больных олигометастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), у которых не было выявлено признаков прогрессирования заболевания после завершения индукционной терапии. Данное исследование было проведено в онкологическом центре MD Anderson, университете Колорадо, а также в университетской клинике London HSC, Канада. Критерии включения были следующие: 1) гистологически подтвержденный диагноз НМРЛ, 2) IV стадия заболевания, 3) ≤ 3 метастазов и 4) отсутствие признаков прогрессирования заболевания по критериям RECIST. Индукционная химиотерапия считалась проведенной в адекватном объеме, если было проведено ≥ 4 курсов дуплетом на основе платины или ≥ 3 месяцев терапии эрлотинибом/кризотинибом у больных с мутациями EGFR/транслокацией ALK соответственно. Все участники исследования получали консолидирующую терапию ([химио]лучевое лечение или хирургическое удаление всех очагов) \pm системную терапию или только системную терапию. Выбор схемы системной терапии оставался на усмотрение исследователя. Основным критерием эффективности был показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП). В исследование планировалось включить 94 больных. При рандомизации учитывалось число очагов метастатического поражения, ответ на индукционную терапию, метастатическое поражение головного мозга, вовлечение лимфатических узлов и статус EGFR/ALK. В связи со значительным преимуществом, достигнутым в группе консолидирующей терапии, исследование было завершено раньше намеченного срока. С февраля 2013 г. по январь 2016 г. в исследование было рандомизировано 49 больных (25 вошли в группу консолидирующей терапии), у 7 из которых были выявлены мутации EGFR/ALK. При медиане наблюдения 16,2 мес. медиана ВБП в группе консолидирующей терапии составила 14,4 мес. (95% ДИ 5,2 мес. – не достигнуто), тогда как в группе, получившей только системную терапию, она составила 3,9 мес. (95% ДИ 2,2–6,6 мес.; $OR=0,36$, $p=0,013$). В группе системной терапии 17 пациентов были переведены в исследовательскую группу, включая 14 больных с прогрессированием заболевания. В группе консолидирующей терапии не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления 3-5 степени. Среди 28 больных, у которых было выявлено прогрессирование заболевания (12 в группе консолидирующей терапии и 16 в группе системной терапии), у 7 оно было зарегистрировано в первичном очаге, у 3 – в ранее выявленных метастазах, у 7 – за счет появления новых очагов метастатического поражения и у 11 – характер прогрессирования был смешанный. Результаты по медиане общей выживаемости еще не достигнуты. Таким образом, у больных олигометастатическим (≤ 3 метастазов) НМРЛ, у которых не

было выявлено прогрессирования заболевания после завершения индукционной терапии, проведение консолидирующей терапии ± системной терапии способствовало значимому увеличению ВВП по сравнению с проведением им только системной терапии.

Источник: Gomez D, Blumenschein G, Lee J, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 9004.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ БЕВАЦИЗУМАБА + ЕЖЕНЕДЕЛЬНОГО ПАКЛИТАКСЕЛА С МОНОТЕРАПИЕЙ ДОЦЕТАКСЕЛОМ ВО ВТОРОЙ ИЛИ ТРЕТЬЕЙ ЛИНИЯХ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ НЕПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО (результаты клинического исследования 3 фазы ULTIMATE)

Эффективность комбинации бевацизумаба с еженедельным паклитакселом была показана при различных видах злокачественных новообразований. Целью клинического исследования 3 фазы ULTIMATE явилось сравнение эффективности бевацизумаба + еженедельного паклитаксела с монотерапией доцетакселом во второй или третьей линиях терапии больных метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). В исследовании приняли участие больные неплоскоклеточным НМРЛ с прогрессированием заболевания после 1 или 2 линий терапии с включением препаратов платины. Все участники исследования были рандомизированы в соотношении 2:1 на 2 группы. Первая группа получала комбинацию еженедельного паклитаксела с бевацизумабом (паклитаксел в дозе 90 мг/м² в 1, 8 и 15 дни; бевацизумаб в дозе 10 мг/кг в 1, 15 дни, каждые 28 дней), а вторая – монотерапию доцетакселом (75 мг/м² каждые 21 день). При рандомизации принимались во внимание общесоматический статус пациента по шкале ECOG, предшествующие линии терапии, предшествующая терапия бевацизумабом. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, после которого пациентам разрешалось получать препараты противоположной группы. Основным критерием эффективности был показатель выживаемости без прогрессирования (ВВП). С мая 2013 г. по август 2014 г. в исследование было рандомизировано 166 больных (111 в группу комбинированной терапии и 55 в группу доцетаксела). На момент начала лечения сформированные группы были сопоставимы между собой по основным характеристикам. В общей сложности 31% больных получил ранее терапию бевацизумабом, а 61% участников исследования получил 1 линию терапии по поводу метастатического процесса. Медиана наблюдения составила 28,9 мес. Отношение рисков для показателя ВВП составило 0,62 (95% ДИ: 0,44-0,86, $p=0,005$). Медиана ВВП составила 5,4 мес. в группе комбинированной терапии и 3,9 мес. в группе монотерапии доцетакселом. Эффективность лечения не зависела от числа предшествующих линий терапии (1 линия: ОР 0,56, 95% ДИ [0,39-0,89], $p=0,01$; 2 линии: ОР 0,56, 95% ДИ [0,30-1,04], $p=0,07$). Показатель ЧОО составил 22,5% в группе, получившей два препарата, и 5,5% – в группе, находившейся на монотерапии доцетакселом ($p=0,006$). Из 55 больных, получавших терапию доцетакселом, 21 пациент был переведен на терапию бевацизумабом с еженедельным паклитакселом после прогрессирования заболевания. Разницы в показателе ОВ между сравниваемыми группами выявлено не было (9,9 мес. в группе комбинированной терапии и 10,8 мес. в группе доцетаксела; ОР 1,15, $p=0,49$). Общее число нежелательных явлений 3-4 степени было сопоставимо между сравниваемыми группами (45,9% в группе комбинированной терапии и 54,5% в группе монотерапии доцетакселом). Среди них чаще всего встречались нейтропения (19,3% и 45,4% соответственно), астения (8,3% и 5,5% соответственно), нейропатия (8,3% и 0,0% соответственно) и гипертензия (7,3% и 0,0% соответственно).

Кровотечение 3-4 степени было выявлено у 0,9% больных, получавших два препарата. У 3 участников исследования были зарегистрированы нежелательные явления 5 степени (1,8% больных в каждой группе).

Таким образом, исследование ULTIMATE достигло своей первичной конечной точки. Вторая или третья линия комбинированной терапии еженедельным паклитакселом с бевацизумабом значительно улучшала показатели ВВП и ЧОО по сравнению с монотерапией доцетакселом у больных метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ. Профиль безопасности исследуемой комбинации был приемлемым. Комбинированная терапия еженедельным паклитакселом с бевацизумабом может быть одной из терапевтических опций лечения данной категории больных.

Источник: Cortot A, Audigier-Valette C, Molinier O, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 9005.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ БРИГАТИНИБОМ У БОЛЬНЫХ ALK-ПОЗИТИВНЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО С ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ КРИЗОТИНИБОМ

(результаты рандомизированного исследования 2 фазы ALTA)

В клинических исследованиях 1-2 фазы бригатиниб, новый исследовательский препарат, являющийся таблетированным ингибитором тирозинкиназы (ИТК), показал свою эффективность у больных ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), получавших терапию кризотинибом. В связи с тем, что уровень ответа и спектр нежелательных явлений широко зависели от дозы бригатиниба, было принято решение инициировать исследование, которое позволило бы детально изучить два режима терапии бригатинибом. Ниже представлены окончательные результаты данного исследования. В клиническом исследовании 2 фазы ALTA приняли участие больные метастатическим ALK-позитивным НМРЛ с прогрессированием заболевания после предшествующей терапии кризотинибом и не получавшие какие-либо другие ИТК. Все больные были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы, одна из которых (группа А) получала бригатиниб в дозе 90 мг в день ежедневно длительно, а вторая (группа В) – бригатиниб в дозе 90 мг в день в течение 7 дней, а затем в дозе 180 мг в день ежедневно, длительно. При рандомизации учитывалось наличие у больных метастатического поражения головного мозга на момент начала лечения, а также максимальный ответ на терапию кризотинибом. Основным критерием эффективности была частота объективного ответа (ЧОО). Помимо этого оценивались выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ответ на лечение при наличии очагов метастатического поражения в головном мозге. В общей сложности в исследование было рандомизировано 222 больных (112 в группу А и 110 в группу В). Последний пациент был включен 21 сентября 2015 г. Медиана возраста составила 51 год (группа А) и 57 лет (группа В). У 71% и 67% больных (группа А и группа В соответственно) было выявлено метастатическое поражение головного мозга. На момент среза данных (7 декабря 2015 г.) 63% больных в группе А и 74% в группе В продолжали лечение. Медиана длительности лечения составила 25 недель и 23 недели соответственно. По оценке исследователя ЧОО в группе А составила 46% (95% ДИ 36–55%; 39 ответов подтверждено + 12 ответов ожидают подтверждения), включая 1 подтвержденный полный ответ; в группе В – 54% (95% ДИ 44–63%; 49 ответов подтверждено + 10 ответов ожидают подтверждения), включая 5 подтвержденных полных ответов. Медиана ВБП составила 8,8 мес. в группе А и 11,1 мес. в группе В. Среди нежелательных явлений ≥ 3 степени чаще всего встречались: увеличение уровня КФК (3% в группе А и 8% в группе В), гипертензия (4% и 5% соответственно), пневмония (3% и 5% соответственно), кожная сыпь (1% и 4% соответственно), повышение уровня липазы (3% и 2% соответственно), пульмонит (2% и 3% соответственно). Развитие легочной токсичности в течение первых 7 дней терапии было выявлено у 6% больных (у 3% пациентов ≥ 3 степени). Ни одного случая легочной токсичности не было зарегистрировано в течение первых 7 дней после эскалации дозы бригатиниба до 180 мг в группе В. У 3% (группа А) и 6% (группа В) больных лечение было прекращено в связи с развитием нежелательных явлений. Редукция дозы препаратов по той же причине была выполнена у 7% и 18% больных соответственно.

Таким образом, в каждой из сравниваемых групп терапия бригатинобом способствовала значимому увеличению ЧОО и ВВП. Профиль переносимости препарата был приемлемым. Планируется проведение исследования 3 фазы, целью которого будет сравнение терапии бригатинобом (90 мг в день в течение 7 дней, а затем в дозе 180 мг в день ежедневно, длительно) с кризотинином у больных ALK-позитивным НМРЛ, не получавших ИТК.

Источник: *Kim D-W, Tiseo M, Ahn M-J, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 9007.*

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ АЛЕКТИНИБОМ С КРИЗОТИНИБОМ У БОЛЬНЫХ ALK-ПОЗИТИВНЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО, НЕ ПОЛУЧАВШИХ РАНЕЕ ТЕРАПИЮ ИНГИБИТОРАМИ ALK

(предварительные результаты исследования J-ALEX)

В клиническом исследовании 1-2 фазы (AF-001JP) алектиниб показал свою эффективность у больных ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Профиль безопасности препарата при этом был приемлемым. Полученные результаты послужили поводом инициировать открытое рандомизированное исследование 3 фазы (J-ALEX study, JapicCTI-132316), целью которого явилось сравнение эффективности терапии алектинибом с кризотинибом у больных ALK-позитивным НМРЛ, не получавших ранее терапию ингибиторами ALK. В исследовании приняты участие больные ALK-позитивным НМРЛ, которые были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы. Одна группа получала алектиниб (300 мг × 2 р/д), а вторая – кризотиниб (250 мг × 2 р/д). При рандомизации принимались во внимание статус пациента по шкале ECOG (0/1 или 2), линия терапии (первая или вторая) и стадия заболевания (IIIВ/IV или рецидив). Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Основным критерием эффективности был показатель выживаемости без прогрессирования (ВВП). Помимо этого оценивались общая выживаемость (ОВ), частота объективного ответа (ЧОО) и профиль безопасности проводимой терапии. В общей сложности с ноября 2013 г. по август 2015 г. в исследование было включено 207 больных из 41 клиник Японии. Удовлетворительный статус по шкале ECOG (PS0-1) был у 98% больных. У 73% участников исследования была IV стадия заболевания. Второй промежуточный анализ был выполнен 6 февраля 2016 г. Отношение рисков при анализе БРВ между группой, получавшей алектиниб, и группой, находившейся на терапии кризотинибом, составило 0,34 (99,6826% ДИ: 0,17-0,70, $p < 0,0001$). Медиана ВВП не была достигнута в группе больных, получавших алектиниб (95% ДИ: 20,3 – не достигнута), в то время как в группе больных, получавших кризотиниб, она составила 10,2 мес. (95% ДИ: 8,2-12,0). Среди нежелательных явлений в группе больных, получавших алектиниб, чаще всего был выявлен запор, частота которого составила >30%. Среди нежелательных явлений в группе больных, получавших кризотиниб, чаще всего наблюдались тошнота (74%), диарея (73%), рвота (59%), нарушение зрения (55%), нарушение вкусовых ощущений (52%), запор (46%), повышение уровня АЛТ (32%) и АСТ (31%). Нежелательные явления 3-4 степени чаще встречались у больных, получавших кризотиниб (27% в группе алектиниба и 51% в группе кризотиниба). Ни в одной из сравниваемых групп не был зарегистрирован летальный исход, связанный с проводимым лечением. Таким образом, в клиническом исследовании J-ALEX IA терапия алектинибом не только обладала преимуществом в отношении показателя ВВП перед кризотинибом, но и имела приемлемый профиль безопасности.

Источник: Nokihara H, Hida T, Kondo M, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 9008.

НАСКОЛЬКО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОНЛАЙН-ПРИЛОЖЕНИЯ ПРИ НАБЛЮДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ ПОЗВОЛЯЕТ УВЕЛИЧИТЬ ОБЩУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО (результаты рандомизированного исследования 3 фазы)

Авторы настоящей работы провели проспективное рандомизированное исследование 3 фазы, целью которого была оценка того, насколько разработанное ими онлайн-приложение позволит раньше выявить симптоматический рецидив, осложнения заболевания и раньше начать проведение сопроводительной терапии у больных раком легкого. С этой целью между плановыми визитами к онкологу больные заполняли данное приложение, которое каждую неделю высылалось врачу. Сравнение проводилось с плановыми КТ-исследованиями, которые пациенты проходили каждые 3-6 месяцев. В анализ вошли больные с высоким риском рецидива заболевания и отсутствием признаков прогрессирования на момент начала исследования. Общесоматический статус по шкале ECOG у всех больных был 0-2. Помимо этого, во время исследования допускалось проведение индукционной химиотерапии или терапии ингибиторами тирозинкиназы. Основным критерием эффективности было увеличение показателя общей выживаемости (ОВ) больных в течение 9 месяцев на 12%. Кроме того оценивались общесоматический статус пациента на момент рецидива и качество жизни больных. На момент выполнения промежуточного анализа в исследование был включен 121 больной (60 – в группу экспериментального наблюдения и 61 – в группу стандартного наблюдения). Подавляющее число (90%) пациентов имели III-IV стадии заболевания. Медиана возраста составила 65 лет. При медиане наблюдения 9 мес. медиана ОВ составила 19 мес. в экспериментальной группе и 11,8 мес. – в группе стандартного наблюдения (ОР=0,33; 95% ДИ 0,16-0,67; $p=0,0014$). У 81,5% больных в первой группе и 35,3% пациентов во второй группе общесоматический статус по шкале ECOG на момент первого рецидива был 0-1 ($p<0,001$).

Таким образом, использование онлайн-приложения позволило достичь больших показателей ОВ больных, лучшего общесоматического статуса на момент прогрессирования заболевания, раннего начала проведения сопроводительной терапии и уменьшения объема выполнения КТ-исследований.

Источник: Denis F, Lethrosne C, Pourel N, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number LBA9006.



ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО- КИШЕЧНОГО ТРАКТА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ НИВОЛУМАБОМ ± ИПИЛИМУМАБОМ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С НАЛИЧИЕМ ВЫСОКОЙ МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ИЛИ ПРИ ЕЕ ОТСУТСТВИИ (промежуточные результаты исследования 2 фазы CheckMate-142)

Существует большое количество исследований, свидетельствующих об эффективности терапии ниволумабом у больных метастатическим колоректальным раком (мКРР) с высокой микросателлитной нестабильностью. Комбинация ниволумаба, полностью гуманизованного моноклонального антитела, действующего против белка PD-1, и ипилимумаба, гуманизованного моноклонального антитела, действующего против цитотоксического антигена CTLA-4, находящегося на поверхности Т-лимфоцитов, зарекомендовала себя как эффективная и безопасная в терапии многих видов злокачественных новообразований. Целью проведения исследования 2 фазы CheckMate-142 явилась оценка эффективности ниволумаба ± ипилимумаба в терапии больных мКРР с наличием высокой микросателлитной нестабильности или при ее отсутствии. Все больные, принявшие участие в исследовании, имели общесоматический статус по шкале ECOG 0-1 и прогрессирование заболевания после 1 и более линий индукционной терапии. Участники исследования с высокой микросателлитной нестабильностью получали 4 курса терапии ниволумабом в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели (N3) или ниволумаб в дозе 3 мг/кг + ипилимумаб в дозе 1 мг/кг каждые 3 недели (N3+I1) с последующим проведением терапии ниволумабом в той же дозе и режиме до прогрессирования заболевания. У больных с отсутствием высокой микросателлитной нестабильности терапия ниволумабом + ипилимумабом (N+I) проводилась в 3-х различных дозовых режимах. Основным критерием эффективности была частота объективного ответа (ЧОО). Помимо этого оценивались профиль безопасности исследуемого режима, общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП). В общей сложности в исследование было включено 59 больных с высокой микросателлитной нестабильностью (33 в группу N3 и 26 в группу N3+I1) и 23 больных, у которых ее не было (3 в группу N1+I1, 10 в группу N1+I3 и 10 в группу N3+I1). Предшествующая терапия 2 и более режимами была проведена у 82% (N3) и 92% (N3+I1) пациентов в группе высокой микросателлитной нестабильности и 100% участников в группе, где ее не было. У 15% (N3) и 25% (N3+I1) больных в группе высокой микросателлитной нестабильности была выявлена мутация BRAF V600E. На момент проведения анализа 17 (52%; N3) и 19 (73%; N3+I1) пациентов в группе высокой микросателлитной нестабильности продолжали получать исследуемую терапию. Основные результаты по эффективности лечения представлены в таблице. Нежелательные явления, связанные с проводимым лечением, были выявлены у 26 (79%; N3) и 22 (85%; N3+I1) больных в группе высокой микросателлитной нестабильности. Среди них чаще всего встречались утомляемость (27% в группе N3) и диарея (46% в группе N3+I1). Нежелательные явления 3-4 степени, связанные с проводимым лечением, были выявлены у 7 (N3) и 8 (N3+I1) больных, соответственно. У 1 больного из группы N3 был зарегистрирован летальный исход. Медиана ВБП в группе больных с отсутствием высокой микросателлитной нестабильности составила 1,4 (1,2-1,9) мес. Таким образом, терапия ниволумабом и ниволумабом + ипилимумабом не только удовлетворительно переносилась, но оказалась эффективной в лечении больных мКРР с высокой микросателлитной нестабильностью.

	N3 (n = 33)	N3+II (n = 26)
ЧОО, n (%)	9 (27)	4 (15)
Полный ответ	0	0
Подтвержденный частичный ответ	9 (27)	4 (15)
Стабилизация заболевания	8 (24)	17 (65)
Прогрессирование заболевания	11 (33)	3 (12)
Ответ еще не подтвержден	5 (15)	2 (8)
Медиана длительности ответа (95% ДИ), мес.	Не определена (4,2–не достигнута)	Не определена (не достигнута)
Медиана ВВП (95% ДИ), мес.	5,3 (1,4–не достигнута)	Не определена (не достигнута)
ВВП в течение 4 мес., %	55	80
Медиана ОВ (95% ДИ), мес.	16,3 (8,3–не достигнута)	Не определена (не достигнута)
ОВ в течение 5 мес., %	75	100

Источник: Overman M, Kopetz S, McDermott R, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 3501.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ КОБИМЕТИНИБОМ И АТЕЗОЛИЗУМАБОМ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Атезолизумаб (MPDL3280A), представляет собой моноклональное антитело, специфичное к белку PD-L1, экспрессируемому опухолевыми клетками. Связываясь с PD-L1, препарат предотвращает взаимодействие белков PD-1 и B7.1 с PD-L1, что приводит к сокращению опухоли. Эффективность данного препарата была показана в терапии различных видов злокачественных новообразований. Известно, что уровень ответа больных колоректальным раком (КРР), опухоли которых не имеют микросателлитную нестабильность (МСН), ниже, чем при ее наличии. При проведении доклинических исследований было выявлено, что избирательное блокирование белка MEK приводит к повышению регуляции активности молекул главного комплекса гистосовместимости (ГКГ-1) опухолевых клеток, способствует Т-клеточной инфильтрации в них и усиливает анти-PDL1 активность. В связи с этим было инициировано настоящее исследование 1b фазы, где была проведена оценка эффективности ингибитора MEK кобиметиниба и атезолизумаба у больных метастатическими опухолями солидного строения. Атезолизумаб вводился в дозе 800 мг в/в каждые 2 недели. В ходе исследования доза кобиметиниба постепенно увеличивалась с 20 мг до 60 мг в день (с 1 по 21 дни, 1 неделя перерыв). Целью данного исследования была оценка безопасности данной комбинации, а также определение частоты объективного ответа (ЧОО). На момент среза данных (12 октября 2015 г) в исследование было включено 23 больных КРР (22 с мутированным типом KRAS, 1 – с “диким”). По результатам данного исследования дозолимитирующей токсичности достигнуто не было. Медиана наблюдения составила 3,78 (1,1-11,7) мес. Среди нежелательных явлений чаще всего встречались диарея (69,6%), утомляемость (52,2%), акнеформный дерматоз (43,5%), кожная сыпь (34,8%), макулопапулезная сыпь (26,1%), кожный зуд (26,1%) и тошнота (26,1%). Частота нежелательных явлений 3-4 степени составила 34,8%. Единственным нежелательным явлением 3-4 степени, связанным с проводимым лечением и выявленным у ≥ 2 больных, была диарея (8,7%). Показатель ЧОО составил 17% (у 4 больных – частичный ответ и у 5 – стабилизация заболевания). У 3 больных на момент среза данных ответ сохранился. Показатель ЧОО не зависел от уровня экспрессии PD-L1 на момент начала лечения. При ответе на лечение была выявлено усиление PD-L1 активности, повышение уровня CD8 Т-клеточной инфильтрации и усиление экспрессии ГКГ-1. Таким образом, комбинация кобиметиниба и атезолизумаба в изученных дозах удовлетворительно переносилась. Полученные результаты показывают, что применение данной комбинации в лечении больных КРР, не имеющих МСН, может быть эффективной. С целью их подтверждения необходимо инициировать дополнительные широкомасштабные исследования.

Источник: Bendell J, Kim T, Goh B, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 3502.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ НИВОЛУМАБОМ У БОЛЬНЫХ С РЕФРАКТЕРНЫМ ТЕЧЕНИЕМ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА АНАЛЬНОГО КАНАЛА (результаты клинического исследования 2 фазы NCI9673)

Частота заболеваемости плоскоклеточным раком анального канала в США продолжает неуклонно расти. К сожалению, у 20% больных на момент постановки диагноза уже имеются отдаленные метастазы. Развитие плоскоклеточного рака анального канала нередко происходит у ВИЧ-инфицированных пациентов. Ниволумаб представляет собой моноклональное антитело, действующее против мембранного белка PD-1 (белка программируемой смерти клеток – programmed cell death-1), находящегося на поверхности иммунцитов. Блокируя рецептор PD-1, ниволумаб приводит к сокращению опухоли. Эффективность данного препарата была предположена у ВИЧ-инфицированных больных плоскоклеточным раком анального канала. Авторы настоящей работы инициировали первое клиническое исследование 2 фазы по оценке эффективности терапии ниволумабом у больных с рефрактерным течением метастатического плоскоклеточного рака анального канала. В исследовании приняли участие больные плоскоклеточным раком анального канала, ранее получавшее лечение по поводу своего заболевания. Допускалось включение больных с ВИЧ-инфекцией (число CD4 лимфоцитов > 300/мкл) и гепатитами В/С. Все участники исследования получали ниволумаб (3 мг/кг) в/в каждые 2 недели. В общей сложности в исследовании приняли участие 37 человек. Медиана возраста составила 56 (51,1-63,6) лет. Соотношение численности мужчин и женщин составило 12:25. Медиана числа курсов предшествующей терапии была 2 (1-8). У всех пациентов была выполнена оценка безопасности проводимого лечения; у 33 больных – выполнена оценка ответа. Медиана числа курсов терапии ниволумабом была 6 (3-10). У 7 (21%) больных был выявлен частичный ответ и у 19 (58%) – стабилизация заболевания. Частота контроля заболевания составила 79%. На момент анализа данных 10 больных (включая 1 ВИЧ-инфицированного) продолжали получать лечение [у 7 пациентов терапия продолжалась > 6 мес.] Медиана выживаемости без прогрессирования (ВВП) составила 4,1 мес. Среди нежелательных явлений чаще всего встречались утомляемость, тошнота и кожная сыпь. У 6 больных развились нежелательные явления 3 степени, включая утомляемость (n=2), пневмонит (n=1), кожную сыпь (n=1), анемию (n=1) и гипергликемию (n=1). Таким образом, на сегодняшний день исследование NCI9673 является первым проспективным рандомизированным исследованием 2 фазы, направленным на изучение эффективности ниволумаба у больных с рефрактерным течением метастатического плоскоклеточного рака анального канала. Терапия ниволумабом не только была эффективной, но и хорошо переносилась. Необходимо проведение дополнительных исследований с целью оценки роли ингибиторов иммунных контрольных точек в лечении больных данной патологией.

Источник: Morris V, Ciombor K, Salem M, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 3503.

КАКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИМЕЕТ ЛОКАЛИЗАЦИЯ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ НА ОБЩУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ?

(в анализ включены больные, принявшие участие в исследовании CALGB/SWOG 80405)

По результатам клинического исследования 3 фазы CALGB/SWOG 80405, в котором приняли участие 80405 больных метастатическим колоректальным раком (мКРР), разницы в показателях общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования между группами больных, получавших в первой линии терапии FOLFOX/FOLFIRI + бевацизумаб/цетуксимаб, выявлено не было. Авторами настоящей работы было проведено исследование, целью которого было узнать, какое значение оказывает локализация первичной опухоли (правосторонняя или левосторонняя) на ОВ и ВВП этих больных. В общей сложности были проанализированы данные 1137 больных с “диким” типом KRAS (кодоны 12 и 13) и 252 больных с мутированным типом KRAS, получавшие терапию бевацизумабом/цетуксимабом. Под правосторонней локализацией опухоли понималось ее расположение от слепой кишки до печеночного изгиба ободочной кишки. Под левосторонней локализацией опухоли понималось ее расположение от селезеночного изгиба ободочной кишки до прямой кишки. При поперечной локализации опухоль находилась между печеночным и селезеночным изгибами. По результатам данного исследования у 280/1137 (25%) больных “диким” типом KRAS опухоль имела правостороннюю локализацию, у 689/1137 (61%) – левостороннюю, у 62/1137 (5%) – поперечную и у 106/1137 (9%) больных точную локализацию опухоли определить было не возможно. Различия в показателях ОВ и ВВП в зависимости от локализации опухоли, приведенные с поправкой на возраст, пол, терапию бевацизумабом/цетуксимабом, режим химиотерапии, предшествующую терапию, указаны в таблице. Показатели ОВ и ВВП больных с “диким” типом KRAS были выше при левосторонней локализации опухоли. Показатель ОВ пациентов с левосторонней локализацией опухоли, получавших цетуксимаб, был выше, чем у больных аналогичной локализации, получавших бевацизумаб ($p = 0,04$). Напротив, при правосторонней локализации терапия бевацизумабом была более выигрышной ($p = 0,03$). Схожие результаты были достигнуты по показателю ВВП. У 88/252 (35%) больных с мутированным типом KRAS опухоль имела правостороннюю локализацию и у 126/252 (50%) – левостороннюю. Несмотря на то, что полученные результаты были статистически недостоверными, ОВ больных с левосторонней локализацией опухоли была выше, чем у больных с правосторонней. Таким образом, локализация опухоли оказывает большое значение на выживаемость больных мКРР. У больных “диким” типом KRAS показатели ОВ и ВВП при левосторонней локализацией были выше, чем при правосторонней. Терапия цетуксимабом была более эффективной у больных при левосторонней локализации, а бевацизумабом – при правосторонней. Полученные результаты демонстрируют всю важность учета локализации опухоли при выборе таргетного препарата в лечении больных мКРР.

	Правосторонняя локализация	Левосторонняя локализация	ОР, 95% ДИ (право/ левосторонняя)	P
	ОВ (мес.)			
Все больные с “диким” типом KRAS	19,4	34,2	1,56 (1,32/ 1,84)	< 0,0001
Цетуксимаб	16,4	37,5	1,97 (1,56/ 2,48)	
Бевацизумаб	24,5	32,1	1,26 (1,00/ 1,58)	
Все больные с мутированным типом KRAS	23,1	30,3	1,28 (0,95/ 1,73)	
Прогрессирование заболевания	11 (33)	3 (12)		
	ВВП (мес.)			
Все больные с “диким” типом KRAS	8,9	11,5	1,25 (1,08/ 1,46)	0,002
Цетуксимаб	7,7	12,0	1,54 (1,25/ 1,91)	
Бевацизумаб	9,5	11,1	1,03 (0,83/ 1,28)	

Источник: Venook A, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 3504.

РОЛЬ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ В ПРОГНОЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

По результатам клинического исследования 3 фазы CALGB/SWOG 80405 было выявлено, что локализация первичной опухоли оказывает большое значение на выживаемость больных метастатическим колоректальным раком (КРР). Как бы то ни было, полученный вывод не был основной целью данной работы. Авторы настоящего исследования поставили цель изучить, насколько локализация первичной опухоли определяет прогноз заболевания больных КРР, имеющих разные стадии злокачественного процесса. Под правосторонней локализацией опухоли понималось ее расположение от слепой кишки до поперечной ободочной кишки. Под левосторонней локализацией опухоли понималось ее расположение от селезеночного изгиба ободочной кишки до сигмовидной кишки. Отдельно выделялась группа больных с локализацией опухоли в ректосигмоидном соединении и прямой кишке. В исследование вошли больные, у которых был выявлен колоректальный рак в период с 2007 по 2011 г. По результатам данного анализа показатели общей выживаемости (ОВ) больных с правосторонней локализацией опухоли были ниже, чем у больных с левосторонней локализацией или локализацией опухоли в прямой кишке/ ректосигмоидном соединении. Аналогичные результаты были получены после внесения поправок по возрасту, полу, расе, дате постановки диагноза и ряду других показателей. У больных I и II стадиями заболевания подобная корреляция была менее выражена. Таким образом, по результатам данного исследования у больных КРР, имеющих III и IV стадии заболевания, показатели ОВ были ниже при правосторонней локализации опухоли.

Стадия/ локализация первичной опухоли	N	Медиана ОВ	Показатель 3-летней ОВ, %	Нескорректи- рованное ОР (95% ДИ)	Скорректи- рованное ОР (95% ДИ)
IV стадия					
Левосторонняя локализация	4784	17,0	27	1,0	1,0
Правосторонняя локализация	7579	8,7	16	1,40 (1,35-1,46)	1,20 (1,15-1,25)
Локализация в прямой кишке или ректосигмоидном соединении	4392	17,4	26	0,99 (0,94-1,04)	1,02 (0,97-1,07)

Стадия/ локализация первичной опухоли	N	Медиана ОВ	Показатель 3-летней ОВ, %	Нескорректи- рованное ОР (95% ДИ)	Скорректи- рованное ОР (95% ДИ)
IV стадия					
Левосторонняя локализация	6394	не известно	71	1,0	1,0
Правосторонняя локализация	13748	59	62	1,39 (1,32-1,46)	1,17 (1,11-1,23)
Локализация в прямой кишке или ректосигмоидном соединении	4392	не известно	70	1,02 (0,96-1,08)	1,10 (1,04-1,17)

Источник: Schrag D, Weng S, Brooks G, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 3505.

РОЛЬ ИММУННОГО СТАТУСА КАК ФАКТОРА ПРОГНОЗА ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ I/II/III СТАДИИ

Существует большое количество исследований, свидетельствующих о том, что высокий уровень лимфоцитарной инфильтрации является фактором прогноза заболевания больных раком толстой кишки (РТК). Целью авторов настоящей работы, выполненной в 23 центрах 17 стран мира, было определить, какую роль может иметь оценка иммунного профиля, определенного у больных РТК. В исследовании приняли участие 1336 больных РТК I/II/III стадиями, не получавшие неадекватной терапии. Все больные были разделены на 2 группы: экспериментальную, в которой иммунный профиль определялся у всех без исключения больных, и контрольную, где определение его проводилось в соответствии со стандартами клиники. Основным критерием эффективности был промежуток времени до развития рецидива (TTR). Медиана наблюдения составила 5,9 лет. Медиана возраста участников исследования была 69 лет. Распределение больных по стадиям (I/II/III) составило 19%/56%/25%. В экспериментальной группе показатель TTR был короче у 332 (48,1%) больных I/II/III стадиями с низким иммунным статусом по сравнению с 358 пациентами, имевшими высокий иммунный статус (ОР 0,35; 95% ДИ, 0,23-0,52; $p < 0,0001$). Аналогичным образом в контрольной группе ($n=630$) показатель TTR был короче у 303 больных с низким иммунным статусом по сравнению с 327 пациентами, имевшими высокий иммунный статус (ОР 0,54; 95% ДИ, 0,34-0,84; $p = 0,006$). В обеих группах полученные результаты не зависели от возраста больных, пола, стадии заболевания и локализации опухоли. У больных II стадией выявленная разница между больными с низким и высоким иммунным статусом была значимой как в экспериментальной группе (ОР 0,27; 95% ДИ, 0,14-0,51); $p < 0,0001$), так и в контрольной группе (ОР 0,46; 95% ДИ, 0,24-0,87); $p = 0,014$). Результаты многофакторного анализа были аналогичными (ОР 0,28; 95% ДИ, 0,14-0,54; $p < 0,0001$ в экспериментальной группе и ОР 0,46; 95% ДИ, 0,24-0,87; $p = 0,0142$ в контрольной группе). Таким образом, показатель TTR был значительно выше у больных I/II/III стадиями заболевания, имевшими высокий иммунный статус.

Источник: Galon J, Mlecnik B, Marliot F, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 3500.

ВЛИЯНИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И ОБЩУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ, ПОЛУЧАВШИХ ТЕРАПИЮ АНТИ-EGFR ПРЕПАРАТАМИ

Злокачественные новообразования больных колоректальным раком (КРР) с правосторонней локализацией опухоли отличаются от левосторонней локализации, как по клиническому течению заболевания, так и по молекулярно-генетическому профилю опухоли. Целью проведения настоящего исследования явилась определение значения локализации первичной опухоли и ее молекулярно-генетического профиля в отношении показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) больных метастатическим КРР (мКРР), получавших лечение ингибиторами EGFR. Для достижения этой цели был выполнен анализ 198 образцов опухолевой ткани больных мКРР, имеющих “дикий” тип KRAS, в которых был определен уровень метилированных CpG-островков (СІМР). Помимо этого были определены мутации генов BRAF и NRAS. Ретроспективно у 167 больных был оценен показатель ВБП после антиEGFR-терапии. По результатам данного исследования более низкий показатель ВБП после анти-EGFR терапии, был у больных с правосторонней локализацией опухоли (ОР = 1,56, ДИ 1,01-2,41), высоким уровнем СІМР (ОР = 2,38, 1,47-3,85), наличием мутации BRAF (ОР = 2,15, 1,26-3,65) и наличием мутации NRAS (ОР = 2,11, 1,23-3,65). При проведении многофакторного анализа значимость оказалась статистически достоверной для уровня СІМР ($p = 0,041$) и мутаций BRAF ($p = 0,038$) и NRAS ($p = 0,012$), но не была достоверной в отношении локализации первичной опухоли ($p = 0,27$). Низкий показатель ОВ больных коррелировал с правосторонней локализацией опухоли (ОР = 1,45, ДИ 1,04-2,01), высоким уровнем СІМР (ОР = 1,53, 1,08-2,16), наличием мутации BRAF (ОР = 2,46, 1,61-3,75) и наличием мутации NRAS (ОР = 1,70, 1,03-2,81). При правосторонней локализации чаще всего встречались высокий уровень СІМР (ОШ = 2,35, 1,22-4,54) и мутация BRAF (ОШ = 5,45, 2,47-12,03). При проведении независимого анализа было также выявлено, что при правосторонней локализации опухоли и высоком уровне СІМР имеется высокий уровень гиперметилования промоторов, а также подавление экспрессии таких лигандов EGFR как EREG и AREG.

Источник: Lee M, Advani S, Morris J, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 3506.

КАКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИМЕЕТ ВЫПОЛНЕНИЕ СТЕНТИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ, ИМЕЮЩИХ КИШЕЧНУЮ НЕПРОХОДИМОСТЬ? (результаты рандомизированного исследования 3 фазы CREST)

До последнего времени эффективность и безопасность эндолюминального стентирования как альтернативы срочному хирургическому вмешательству у пациентов с потенциально курабельным обструктивным раком левых отделов толстой кишки оставалась неизвестной. В 20% случаев колоректальный рак (КРР) манифестирует картиной острого живота, у большинства (80%) из этих больных в дебюте выявляются признаки толстокишечной непроходимости. В ходе одного из исследований больные КРР с непроходимостью, нуждающиеся в срочной декомпрессии, были рандомизированы в две группы: эндолюминальное стентирование как “мостик” к последующему хирургическому вмешательству, выполненному через 1-4 недели, или хирургическая декомпрессия. С 2009 г по 2014 г в исследование были включены 246 больных. Частота послеоперационной смертности, продолжительности госпитализации, продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии/реанимации и показатели качества жизни больных между двумя группами значимо не различались. Так, через 30 дней после вмешательства показатели летальности в группе стентирования и хирургической декомпрессии составили 5,3% и 4,4%, соответственно, а продолжительность госпитализации в соответствующих группах была 15,5 и 16 дней. Стентирование позволило не только разрешить непроходимость у большинства (82%) больных, но и снизить вероятность формирования стомы по сравнению с результатами хирургической декомпрессии (45% и 69% соответственно, $p < 0,001$).

Проведенное исследование объединило наибольшее число наблюдений эндолюминального стентирования при непроходимости у больных КРР. Учитывая меньшую частоту формирования стомы при отсутствии негативного влияния на показатели однолетней выживаемости, а также сопоставимые показатели частоты послеоперационной смертности, продолжительности пребывания в стационаре, в отделении интенсивной терапии/реанимации и показатели качества жизни в обеих группах, авторы рассматривают проведение стентирования с последующим хирургическим этапом весьма перспективным путем декомпрессии у пациентов с потенциально курабельным КРР, сопровождающимся развитием непроходимости.

Источник: Hill J, Kay C, Morton D, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 3507.

РОЛЬ ЛАТЕРАЛЬНОЙ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ ДИСЕКЦИИ, ВЫПОЛНЕННОЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ МЕЗОРЕКТАЛЬНОЙ ЭКСЦИЗИИ, У БОЛЬНЫХ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ НИЖНИХ ОТДЕЛОВ ПРЯМОЙ КИШКИ II и III СТАДИИ (предварительные результаты клинического исследования JCOG0212)

Мезоректальная эксцизия (МЭ, удаление всей прямой кишки и окружающей ее жировой ткани) является стандартом хирургического лечения больных с аденокарциномой нижних отделов прямой кишки. Как бы то ни было, при данной патологии нередко встречается поражение группы латеральных лимфатических узлов таза. В связи с этим в Японии стандартом терапии является выполнение МЭ и латеральной лимфатической диссекции (ЛЛД). Целью проведения настоящего исследования явилось сравнение между собой 2-х подходов к терапии больных аденокарциномой нижних отделов прямой кишки II и III стадии – МЭ и МЭ + ЛЛД. Основным критерием эффективности был показатель безрецидивной выживаемости (БРВ). В исследовании приняли участие 701 пациент с гистологически подтвержденным раком прямой кишки II и III стадии. Все больные имели общесоматический статус по шкале ECOG 0-1 и были рандомизированы на 2 группы (ME+LLND n=351 или ME n=350). Показатель 5-летней БРВ составил 73,4% в группе больных ME+LLND и 73,3% в группе ME (ОР 1,07 [90,9% ДИ 0,84-1,36 (>1,34)]; p=0,055). Показатели 5-летней ОВ и 5-летней местной БРВ представлены в таблице. В общей сложности у 25 (7,1%) больных в первой группе и 44 (12,6%) пациентов во второй группе был выявлен местный рецидив (p=0,02). При сравнении с МЭ, выполнение МЭ + ЛЛД способствовало снижению риска местного рецидива заболевания.

	ME+LLND (95% ДИ)	ME (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)
5-летняя БРВ	73,4% (68,5-77,7%)	73,3% (68,3-77,6%)	1,07 (0,81-1,41)
5-летняя ОВ	92,6% (89,3-94,9%)	90,2% (86,5-92,9%)	1,25 (0,85-1,84)
5-летняя местная БРВ	87,7% (83,8-90,7%)	82,4% (78,0-86,1%)	1,37 (0,98-1,93)

Источник: Fujita S, Mizusawa J, Kanemitsu Y, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 3508.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ IMAV362, ПЕРВОГО АНТИ-CLDN18.2 АНТИТЕЛА, В КОМБИНАЦИИ С ПЕРВОЙ ЛИНИЕЙ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ЖЕЛУДКА И ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО ПЕРЕХОДА (результаты рандомизированного исследования 2 фазы FAST)

Клаудин 18.2 (Claudin18.2, CLDN18.2) представляет собой белок, экспрессия которого наблюдается при ряде злокачественных новообразований, включая аденокарциному желудка и пищеводно-желудочного перехода. IMAV362 является химерным моноклональным антителом, действующим на опухолевые клетки, экспрессирующие CLDN18.2. Эффективность и безопасность данного препарата была продемонстрирована у больных раком желудка, ранее получавших лечение. Целью проведения настоящего рандомизированного исследования 2 фазы явилась оценка эффективности эпирубина, оксалиплатина и капецитабина (ЕОХ) ± IMAV362 в первой линии терапии больных метастатической аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода, имеющих экспрессию CLDN18.2. В исследовании приняли участие пациенты с экспрессией CLDN18.2 ≥ 2+ в ≥ 40% злокачественных клеток, имевшие общесоматический статус по шкале ECOG 0–1 и не получавшие трастузумаб. Все больные были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы, одна из которых получала ЕОХ (эпирубин 50 мг/м² + оксалиплатин 130 мг/м² в 1 день + капецитабин 625 мг/м² x 2 р/д, 1–21 дни; каждые 22 дня) с IMAV362 (нагрузочная доза 800 мг/м², затем 600 мг/м² 1 день, каждые 21 день), а вторая – только ЕОХ. С целью оценки IMAV362 в дозе 1000 мг/м² + ЕОХ в исследование была выделена третья группа больных (n = 85). Основным критерием эффективности был показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП). В общей сложности в исследовании приняли участие 730 больных, 352 (48%) из которых были CLDN18.2+. Из них 161 пациент был рандомизирован в первую или во вторую группы. Медиана возраста составила 58 лет; 64% участников были мужчинами; аденокарцинома желудка была у 80% больных, пищеводно-желудочного перехода – у 16% и пищевода – у 4% пациентов. Комбинация IMAV362 + ЕОХ способствовала значительному увеличению ВБП (медиана ВБП 5,7 и 7,9 мес., соответственно; ОР 0,5; 95% ДИ 0,35–0,78, p = 0,001) и ОВ (медиана ОВ 8,7 и 12,5 мес., соответственно; ОР 0,5, 95% ДИ 0,28–0,73) по сравнению с терапией только ЕОХ. При проведении подгруппового анализа у больных, имевших очень высокую экспрессию CLDN18.2 (≥ 2+ в ≥ 70% опухолевых клеток), сочетанная терапия была более эффективной (ВБП, 6,1 и 9,1 мес., соответственно; ОР 0,46; ОВ, 9,3 и 16,6 мес., соответственно; ОР 0,44). Среди нежелательных явлений 1–2 степени, обусловленных приемом IMAV362, чаще всего встречались рвота, нейтропения и анемия. Таким образом, комбинация IMAV362 с режимами первой линии терапии больных данной патологией обладала приемлемым профилем безопасности и способствовала увеличению показателей ВБП и ОВ пациентов.

Источник: Al-Batran S-E, Schuler M, Zvirbule Z, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number LBA4001.

СРАВНЕНИЕ ТЕРАПИИ СОРАФЕНИБОМ + ДОКСОРУБИЦИНОМ С МОНОТЕРАПИЕЙ СОРАФЕНИБОМ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ РАКОМ (результаты рандомизированного исследования 3 фазы CALGB 80802)

Предварительные результаты рандомизированного исследования 2 фазы, проведенного у больных метастатическим гепатоцеллюлярным раком (ГПР), показали значительное преимущество в общей выживаемости (ОВ) пациентов, получавших терапию доксорубицином + сорафенибом, по сравнению с монотерапией доксорубицином (JAMA, 2011). Целью проведения клинического исследования 3 фазы CALGB 80802 явилось сравнение эффективности терапии доксорубицином + сорафенибом с монотерапией сорафенибом. В данном исследовании приняли участие больные с гистологически подтвержденным диагнозом метастатического ГПР, не получавшие лечения по поводу распространенного процесса. Все больные были рандомизированы на 2 группы, одна из которых получала доксорубин (60 мг/м² каждые 3 недели) + сорафениб (400 мг x 2 р/д), а вторая – только сорафениб. У больных, имевших высокий уровень билирубина ($\geq 1,3$ нормы), дозы препаратов были снижены в 2 раза. Основным критерием эффективности был показатель ОВ. Помимо этого оценивалась выживаемость без прогрессирования (ВБП). В общей сложности в исследовании приняли участие 346 больных (по 173 пациентов в каждой группе). Медиана ОВ составила 9,3 мес. (95% ДИ 7,1-12,9) в группе доксорубина + сорафениба и 10,5 мес. (95% ДИ 7,4-14,3) в группе сорафениба (ОР 1,06; 95% ДИ 0,8-1,4). Медиана ВБП составила 3,6 (95% ДИ 2,8-4,6) и 3,2 мес. (95% ДИ 2,3-4,1), соответственно (ОР 0,90, 95% ДИ 0,72-1,2). Летальный исход был зарегистрирован у 18 больных в группе доксорубина + сорафениба и 20 пациентов в группе монотерапии сорафенибом. У 8 больных из первой группы и 3 пациентов из второй группы наступление смерти было связано с проводимым лечением. Гематологические нежелательные явления 3-4 степени развились у 37,8% и 8,1% больных, соответственно. Частота встречаемости негематологических нежелательных явлений между сравниваемыми группами была одинаковой (63,6% и 61,5%, соответственно). Таким образом, комбинация доксорубина с сорафенибом является более токсичной и не способствует увеличению ОВ и ВБП больных ГПР по сравнению с монотерапией сорафенибом.

Источник: Abou-Alfa G, Niedzwieski D, Knox J, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 4003.

РОЛЬ ФДГ ПЭТ/КТ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(результаты многоцентрового проспективного исследования PET-PANC)

Диагностика и стадирование рака поджелудочной железы (РПЖ) остается сегодня сложной клинической задачей. При этом применение ФДГ ПЭТ/КТ позволяет оценить не только локализацию, но и функциональный статус/ активность новообразования. Целью одного из представленных исследований было определить вклад ФДГ ПЭТ/КТ в дополнение к стандартному обследованию у больных с предполагаемым РПЖ. Пациентам с подозрением на РПЖ проводились ФДГ ПЭТ/КТ и мультиспиральная КТ (МСКТ). В первую очередь оценивалась и сравнивалась диагностическая ценность (чувствительность и специфичность) ФДГ ПЭТ/КТ и МСКТ. Помимо этого изучались частота изменения диагноза, стадии и варианта лечения, а также экономическая эффективность ФДГ ПЭТ/КТ. С января 2011 г по апрель 2013 г МСКТ и ФДГ ПЭТ/КТ было выполнено у 589 больных с предполагаемым РПЖ в 18 центрах Великобритании. По результатам морфологического исследования у 261 (47%) больных был выявлен протоковый РПЖ. При анализе диагностической ценности обоих методов было выявлено значимое преимущество проведения ФДГ ПЭТ/КТ над МСКТ как в отношении чувствительности (92,7% и 88,5% , соответственно, $p=0,010$), так и специфичности (75,8% и 70,6%, соответственно, $p=0,023$). В 14% случаев ($n=56$) после проведения ФДГ ПЭТ/КТ была скорректирована стадия протокового РПЖ. В 45% случаев результаты ФДГ ПЭТ/КТ оказали влияние на выбор терапевтической тактики. Более того, у 20% больных было отменено хирургическое вмешательство. Проведение ФДГ ПЭТ/КТ было ассоциировано с увеличением показателя QALY* на 0,0157. Авторы делают вывод, что проведение ФДГ ПЭТ/КТ имеет преимущество перед МСКТ при диагностике заболевания, а также оказывает значительное влияние на стадирование и лечение больных РПЖ, и обладает экономической целесообразностью.

*QALY (Quality-adjusted life years -добавленные годы жизни с поправкой на качество) -условная интегральная величина, учитывающая продолжительность жизни пациента и её качество.

Источник: Ghaneh P, Wong W, Titman A, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 4008.

СРАВНЕНИЕ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ГЕМЦИТАБИНОМ + КАПЕЦИТАБИНОМ С МОНОТЕРАПИЕЙ ГЕМЦИТАБИНОМ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (результаты рандомизированного исследования 3 фазы ESPAC-4)

Целью проведения исследования ESPAC-3 было сравнение эффективности адъювантной терапии гемцитабином с 5-фторурацилом/лейковорином у больных раком поджелудочной железы (РПЖ). На основании полученных результатов гемцитабин стал стандартом терапии больных данной патологией. Целью рандомизированного исследования 3 фазы ESPAC-4 было сравнение эффективности адъювантной химиотерапии гемцитабином/капецитабином с монотерапией гемцитабином у больных РПЖ. Все больные, принявшие участие в исследовании, в течение 12 недель после хирургического вмешательства были рандомизированы на 2 группы, одна из которых получала 6 курсов гемцитабином, а вторая – комбинацию гемцитабина с капецитабином. Основным критерием эффективности был показатель общей выживаемости (ОВ). Помимо этого оценивали профиль безопасности изучаемого режима, безрецидивную выживаемость (БРВ), 2-и 5-летнюю ОВ и качество жизни больных. С ноября 2008 г по сентябрь 2014 г в исследование было включено 730 больных (366 в группу гемцитабина и 364 в группу гемцитабина/капецитабина). Медиана возраста составила 65 лет; 57% участников исследования были мужчины. Общесоматический статус по шкале ECOG 0, 1 и 2 был у 42%, 55% и 3%, соответственно. Медиана уровня СА 19,9 после операции составила 19 Ед/мл. У 60% больных была выполнена R1резекция, у 80% пациентов были метастазы в лимфатических узлах, у 40% участников исследования опухоль была низкодифференцированной. Медиана ОВ больных составила 28,0 мес. (95% ДИ, 23,5 – 31,5) в группе, получавшей гемцитабин/капецитабин, и 25,5 мес. (22,7 – 27,9) в группе, получавшей только гемцитабин (ОР=0,82 [95% ДИ, 0,68 – 0,98]; $p=0,032$). Нежелательные явления 3-4 степени развились у 196/366 (53,5%) больных, получавших гемцитабин, и 226/359 (62,9%) пациентов, получавших гемцитабин/капецитабин ($p=0,242$). Авторы исследования сделали вывод, что адъювантная химиотерапия гемцитабином/капецитабином значительно увеличивает показатели выживаемости больных РПЖ по сравнению с монотерапией гемцитабином.

Источник: Neoptolemos J, Palmer D, Ghaneh P, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number LBA4006.



МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ

СРАВНЕНИЕ БИНИМЕТИНИБА С ДАКАРБАЗИНОМ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ, ИМЕЮЩИХ МУТАЦИЮ ГЕНА NRAS (результаты клинического исследования 3 фазы)

Известно, что мутация гена NRAS встречается у 20% больных меланомой. К сожалению, на сегодняшний день не существует препарата, который был бы эффективным в лечении больных данным заболеванием, имеющих мутацию гена NRAS. Тем не менее, вопрос его поиска является актуальным, особенно у пациентов с прогрессированием болезни после проведения иммунотерапии. В открытом рандомизированном исследовании 3 фазы NEMO приняли участие больные нерезектабельной/метастатической меланомой кожи, имевшие мутацию NRAS. Все участники исследования ранее не получали лечение по поводу диссеминированного процесса или имели прогрессирование заболевания после предшествующего проведения иммунотерапии. Больные были рандомизированы в соотношении 2:1 на 2 группы, одна из которых получала биниметиниб (45 мг х 2 р/д), а вторая – дакарбазин (1000 мг/м² в/в каждые 3 недели). Стратификация больных была выполнена с учетом стадии заболевания, общесоматического статуса по шкале ECOG и предшествующего проведения иммунотерапии. Основным критерием эффективности был показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП). Помимо этого оценивались общая выживаемость (ОВ), частота общего ответа (ЧОО), а также частота контроля болезни. В общей сложности в исследовании приняли участие 402 больных (269 в группе биниметиниба и 133 – в группе дакарбазина). Предварительные результаты по ВБП представлены в таблице. Показатели ЧОО и частоты контроля заболевания составили 15% (11%–20%) и 58% (52%–64%), соответственно в группе биниметиниба и 7% (3%–13%) и 25% (18%–33%), соответственно в группе дакарбазина (95% ДИ; p= 0,015 [ЧОО]; p< 0,001 [частота контроля заболевания]), соответственно. Медиана длительности ответа на терапию биниметинибом составила 6,9 мес. Результаты по ОВ еще ожидаются. Среди нежелательных явлений 3-4 степени, выявленных у ≥ 5% больных в каждой группе, зарегистрированы увеличение уровня креатинфосфокиназы (19% в группе биниметиниба и 0% в группе дакарбазина), артериальная гипертензия (7% и 2%, соответственно), анемия (2% и 5%, соответственно) и нейтропения (1% и 9%, соответственно).

	Биниметиниб	Дакарбазин	ОР	p
Общее число больных, n = 402	2,8 (2,8–3,6)	1,5 (1,5–1,7)	0,62 (0,47–0,80)	< 0,001
Предшествующее проведение иммунотерапии, n = 85	5,5 (2,8–7,6)	1,6 (1,5–2,8)	0,46 (0,26–0,81)	
Без предшествующего проведения иммунотерапии, n = 317	2,8 (2,7–2,9)	1,5 (1,5–1,7)	0,70 (0,53–0,94)	
Высокий уровень ЛДГ, n = 113	2,1 (1,5–2,8)	1,4 (1,1–1,5)	0,45 (0,28–0,71)	
Уровень ЛДГ в пределах нормы, n = 269	3,9 (2,8–4,2)	1,7 (1,5–2,8)	0,65 (0,48–0,89)	

Таким образом, терапия биниметинибом оказалась не только эффективной, чем терапия дакарбазином, но и обладала приемлемым профилем безопасности. На сегодняшний день она может быть новой терапевтической опцией лечения больных меланомой с мутацией NRAS, до или после проведения им иммунотерапии.

Источник: *Dummer R, Schadendorf D, Ascierto P, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 9500.*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ДАЗАТИНИБОМ У БОЛЬНЫХ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК, АКРАЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ И МЕЛАНОМОЙ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ (результаты клинического исследования 2 фазы E2607)

Результаты доклинических исследований свидетельствуют о роли мутации гена с-KIT в развитии меланомы слизистых оболочек, а также акральной меланомы, лентигинозной меланомы и меланомы вульвовагинальной области. Клинические исследования, проведенные с иматинибом и сунитинибом, свидетельствуют об эффективности этих препаратов в лечении данных видов меланомы. В отличие от других ингибиторов тирозинкиназы (ИТК), дазатиниб продемонстрировал свою активность у больных меланомой, имевших мутацию L576P в 11 экзоне гена с-KIT. Целью авторов настоящего исследования было определить, насколько терапия дазатинибом является эффективной у больных вышеперечисленными видами нерезектабельной/метастатической меланомы, ранее не получавших или получавших лечение по поводу своего заболевания. Все участники исследования получали дазатиниб в дозе 70 мг х 2 р/д перорально. Основным критерием эффективности была частота объективного ответа (ЧОО). В первой части данного исследования приняли участие 57 больных меланомой слизистых оболочек, акральной меланомой и лентигинозной меланомой, имевших как мутированный, так и “дикий” тип гена KIT. На основании промежуточных результатов первой части исследования, была проведена 2 часть, куда вошли только больные, имевшие мутацию KIT (n=30). С целью увеличения объема выборки в данную группу включили больных меланомой вульвовагинальной области и исключили пациентов с лентигинозной меланомой. К критериям эффективности добавились оценка выживаемости без прогрессирования (ВБП), общей выживаемости (ОВ) и профиля безопасности проводимого лечения. С мая 2009 г по декабрь 2019 г в 1 часть исследования было включено 57 больных. Результаты этой части исследования были представлены на ASCO в 2012 г. У 3 больных, имевших мутацию KIT, ОВ составила более 13,2 мес. Во 2 части исследования, проведенной с ноября 2011 г по декабрь 2015 г, приняли участие 24 пациента, имевших мутацию KIT. Из них у 6 (25%) больных была меланома слизистых оболочек, у 9 (37,5%) – акральная меланома и у 9 (37,5%) - меланома вульвовагинальной области. На момент среза данных (январь 2016 г) прогрессирование заболевания было выявлено у 16/24 больных (медиана ВБП 4,0 мес., 95% ДИ: 1,3-25,0), летальный исход был зарегистрирован у 14/24 пациентов (медиана ОВ 12,3 мес., 4,5-29,7). Медиана наблюдения 10 выживших пациентов составила 15,2 (0,5-36,1 мес.). Показатель ЧОО был определен у 17 больных, вошедших во 2 часть исследования (частичный ответ у 4 [23,5%] пациентов, стабилизация заболевания у 6 [35%] больных, прогрессирование заболевания у 5 [29,5%] пациентов и у 2 [12%] больных оценить эффект было не возможно). Из нежелательных явлений 3 степени, определенных у 11/23 (48%) больных, наблюдались утомляемость (5 пациентов), анемия (3 пациента) и одышка (2 пациента). У 1 участника исследования была одышка IV степени. Таким образом, у больных указанными видами меланомы, имевших мутацию гена KIT, терапия дазатинибом была эффективной. Окончательные результаты данного исследования ожидаются.

Источник: Kalinsky K, Lee S, Rubin K, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 9501.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ДАБРАФЕНИБОМ + ТРАМЕТИНИБОМ С МОНОТЕРАПИЕЙ ДАБРАФЕНИБОМ У БОЛЬНЫХ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ/ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ, ИМЕЮЩИХ МУТАЦИЮ BRAF V600E/K (результаты генетического анализа больных, принявших участие в исследовании 3 фазы COMBI-d)

Результаты клинического исследования 3 фазы COMBI-d (NCT01584648) показали, что при сравнении с монотерапией дабрафенибом терапия дабрафенибом + траметинибом, проведенная у больных нерезектабельной/метастатической меланомой с мутацией BRAF V600, способствует увеличению частоты объективного ответа (ЧОО; 69% [95% ДИ, 62%-75%] и 53% [95% ДИ, 46%-60%]; $p = 0,0014$), снижению риска прогрессирования заболевания (ОР, 0,67 [95% ДИ, 0,53-0,84]; $p = 0,0004$) и смерти (ОР, 0,71 [95% ДИ, 0,55-0,92]; $p = 0,0107$) и увеличивает показатель 2-летней общей выживаемости (ОВ; 51% и 42%, соответственно) пациентов. В этом рандомизированном двойном слепом исследовании 3 фазы приняли участие больные с гистологически подтвержденным диагнозом нерезектабельной меланомы III или IV стадии, имевшие мутацию BRAF V600E/K. Все больные были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы, одна из которых получала дабрафениб (150 мг x 2 р/д) + траметиниб (2 мг x 1 р/д), а вторая – только дабрафениб (150 мг x 2 р/д). Основным критерием эффективности был показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП). Помимо этого оценивались ОВ, ЧОО, длительность ответа и профиль безопасности лечения. В общей сложности в исследовании было рандомизировано 423 пациента (211 в группу сочетанной терапии и 212 – в группу монотерапии дабрафенибом). Генетический анализ, проведенный у 130 больных до начала терапии, показал, что наиболее часто у больных наблюдалась мутация в структуре гена BRAF (V600E у 83% и V600K у 15% больных). Помимо этого были идентифицированы такие мутации, как TP53, PTEN, CDKN2A, выявленные в генах супрессии опухоли; MEK1, MEK2, NRAS, NF1, RAC1, свидетельствующие о резистентности к ингибированию сигнального пути MAPK, а также амплификации генов BRAF и MITF. Общее число мутаций было выше у больных, имевших мутацию V600K, по сравнению с больными, имевшими мутацию V600E (медиана числа мутаций составила 1701 и 419, соответственно; $p < 0,0001$). Обновленные результаты генетического анализа, так же как результаты по 3-летней ОВ больных, ожидаются.

Источник: Flaherty K, Davies M, Grob J, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 9502.

РЕЗУЛЬТАТЫ 3-ЛЕТНЕЙ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ, ПОЛУЧАВШИХ ПЕМБРОЛИЗУМАБ В КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ 3 ФАЗЫ KEYNOTE-001

Эффективность анти-PD-1 моноклонального антитела пембролизумаба, действие которого основано на блокаде взаимодействия между рецептором PD-1 на поверхности Т-клеток и PD-L1 и PD-L2 лигандами, находящимися на клетках опухоли и ее микроокружения, доказана у больных метастатической меланомой. В дозе 2 мг/кг каждые 3 недели препарат одобрен для лечения пациентов данной патологией. Преимущество терапии данным препаратом было показано в исследованиях KEYNOTE-002 и KEYNOTE-006. Авторами настоящего исследования представлены результаты 3-летней общей выживаемости (ОВ) всех больных меланомой, вошедших в 1b фазу клинического исследования KEYNOTE-001. Все больные, вошедшие в данное исследование, могли ранее получать терапию ипилимумабом. Терапия пембролизумабом проводилась в дозах 2 мг/кг каждые 3 недели или 10 мг/кг каждые 3 недели или 10 мг/кг каждые 2 недели. Лечение продолжалось до развития непереносимой токсичности, прогрессирования заболевания или отказа пациента от участия в исследовании. Оценка эффективности лечения проводилась каждые 12 недель. Из 655 больных, включенных в исследование, у 24% была выявлена мутация BRAF V600, 78% имели M1c стадию заболевания, у 38% был высокий уровень ЛДГ, 75% получили ≥1 линии предшествующей терапии, 52% пациентов ранее получали ипилимумаб. На момент среза данных (сентябрь 2015 г), медиана наблюдения составляла 32 (24-46 мес.). К тому времени летальный исход был зарегистрирован у 358 (55%) больных. Показатель 3-летней ОВ составил 40%, а медиана ОВ была 23,8 мес. (95% ДИ, 20,2-29,0). Результаты между группами больных, получавших пембролизумаб в различной дозе, были одинаковыми (табл.). Показатель 3-летней ОВ у больных, получавших/не получавших ипилимумаб, составил 41% и 45%, соответственно (табл.) Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что терапия пембролизумабом эффективна у больных метастатической меланомой, не зависимо от ранее проводимого лечения.

	N	Медиана ОВ (95% ДИ), мес.	Показатель 2-летней ОВ, %	Показатель 3-летней ОВ, %
Пембролизумаб 2 мг/кг каждые 3 недели	162	23,5 (18,3-35,0)	49	38
Пембролизумаб 10 мг/кг каждые 3 недели	313	22,9 (18,5-31,1)	49	39
Пембролизумаб 10 мг/кг каждые 2 недели	180	25,9 (18,9-41,8)	52	43
Получавшие ипилимумаб	342	20,0 (17,8-27,1)	46	41
Не получавшие ипилимумаб	313	28,8 (23,1-32,2)	54	41
Ранее не получавшие лечение*	149	32,0 (27,1-не достигнута)	60	45

*Исключены больные с меланомой слизистых оболочек

Источник: Robert C, Ribas A, Hamid O, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 9503.

СРАВНЕНИЕ ПЕМБРОЛИЗУМАБА С ИПИЛИМУМАБОМ В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ

(окончательные результаты по общей выживаемости больных, принявших участие в клиническом исследовании 3 фазы KEYNOTE-006)

В клиническом исследовании 3 фазы KEYNOTE-006 показатели общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) больных метастатической меланомой, получивших ≤ 1 линии предшествующей терапии и рандомизированных в группу пембролизумаба, были выше аналогичных показателей у пациентов, получавших ипилимумаб. Более того спектр нежелательных явлений 3-5 степени был ниже у больных, получавших пембролизумаб. Авторами настоящей работы представлены окончательные результаты по ОВ больных, принявших участие в этом исследовании. В общей сложности в исследовании приняли участие 834 больных метастатической меланомой, которые были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в 3 группы, одна из которых (n=279) получала пембролизумаб (10 мг/кг в/в каждые 2 недели, 24 недели), вторая (n=277) – пембролизумаб (10 мг/кг в/в каждые 3 недели, 24 недели) и третья группа (n=278) – ипилимумаб (3 мг/кг в/в каждые 3 недели, 4 введения). На момент среза данных (3 декабря 2015 г) медиана наблюдения составляла 22,9 мес. К тому времени летальный исход был зарегистрирован у 383 больных. При оценке показателей ОВ, ВБП и частоты объективного ответа (ЧОО) терапия пембролизумабом продолжала оставаться более эффективной, чем терапия ипилимумабом.

	Пембролизумаб 10 мг/кг каждые 2 недели N = 279	Пембролизумаб 10 мг/кг каждые 3 недели N = 277	Ипилимумаб N = 278
ОВ, медиана, мес.			
Медиана, мес.	Не достигнута	Не достигнута	16,0
Показатель 2-летней ОВ, %	55,1	55,3	43,0
ОР (95% ДИ)	0,68 (0,53-0,87) p = 0,0008	0,68 (0,53-0,86) p = 0,0008	—
ВБП, медиана, мес.			
Медиана, мес.	5,6	4,1	2,8
Показатель 2-летней ВБП, %	31,2	27,8	13,5
ОР (95% ДИ)	0,61 (0,50-0,75) p<0,0001	0,61 (0,50-0,75) p<0,0001	—
ЧОО, %	36,9 p<0,0001	36,1 p<0,0001	13,3
Отвечившие больные, не имеющие признаков прогрессирования заболевания, %	72,8	69,0	75,7

Разницы между группами больных, получавших пембролизумаб в различных дозах, выявлено не было. Результаты представлены в таблице. Медиана ОВ в группе больных, получавших пембролизумаб, не была достигнута, тогда как в группе больных, получавших ипилимумаб, она составила 16,0 мес. Показатель 2-летней ОВ составил 55% и 43%, соответственно. У 1 больного, получавшего пембролизумаб каждые 2 недели, был зарегистрирован сепсис, который привел к летальному исходу пациента. В целом, профиль безопасности препаратов соответствовал ранее представленным данным.

Таким образом, авторами настоящего исследования было подтверждено преимущество терапии пембролизумабом над ипилимумабом в лечении больных метастатической меланомой.

Источник: *Schachter J, Ribas A, Long G, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 9504.*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ АВЕЛУМАБОМ (MSB0010718C) У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ КАРЦИНОМОЙ МЕРКЕЛЯ С ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ (результаты рандомизированного исследования 2 фазы JAVELIN Merkel 200)

Карцинома Меркеля (КМ) - это редкий нейроэндокринный рак кожи, характеризующийся как агрессивным течением, так и высокой частотой рецидивирования и метастазирования. К сожалению, на сегодняшний день возможности терапии больных метастатической КМ с прогрессированием заболевания после 1 линии химиотерапии крайне ограничены. Известно, что при данном заболевании часто наблюдается повышенная экспрессия PD-L1. Авелумаб представляет собой полностью гуманизованное моноклональное анти-PD-L1 IgG1 антитело, эффективность которого была показана при различных видах злокачественных новообразований. Более того терапия авелумабом обладала приемлемым профилем безопасности. Целью проведения данного клинического исследования 2 фазы (NCT02155647) явилось оценить, насколько монотерапия авелумабом может быть эффективной у больных метастатической КМ с прогрессированием заболевания после проведения химиотерапии. Все участники исследования получали авелумаб в дозе 10 мг/кг в/в каждые 2 недели. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, развития непереносимой токсичности или отказа пациента от участия в исследовании. Эффект оценивался каждые 6 недель. Основным критерием эффективности была частота объективного ответа (ЧОО). Помимо этого оценивались длительность ответа и показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП). На момент среза данных (20 ноября 2015 г) в исследование было включено 88 больных метастатической КМ. Медиана возраста составила 72,5 (33-88 лет). У 55,7% пациентов общесоматический статус по шкале ECOG был 0, у 44,3% - 1. У 65,9% была проведена 1 линия терапии по поводу метастатического процесса, у 34,1% >1. У 18/61 (29,5%) больных, получивших лечение ≥ 24 недель, ЧОО составила 29,5% (95% ДИ: 18,5 - 42,6). У 6 (9,8%) был полный ответ, у 12 (19,7%) - частичный ответ и у 7 (11,5%) - стабилизация заболевания. На момент среза данных у 15/18 (83,3%) участников исследования ответ сохранялся. Длительность ответа составила 2,8-14,6+ мес. (медиана не достигнута). У 14/18 больных ответ на лечение был выявлен к 7 неделе терапии. Медиана ВБП составила 2,6 мес. (95% ДИ: 1,4-4,2). Показатель 6-месячной ВБП составил 36% (95% ДИ: 23-49). Нежелательные явления, обусловленные проводимым лечением, были выявлены у 59 (67,0%) больных. Среди них чаще всего ($\geq 10\%$) встречались утомляемость (21,6%) и реакции, связанные с введением препарата (13,6%). У 3 (3,4%) больных были выявлены нежелательные явления 3 степени. Таким образом, терапия авелумабом обладала приемлемым профилем безопасности и была эффективной в лечении больных метастатической КМ с прогрессированием заболевания после проведения химиотерапии. Необходимо проведение дополнительных исследований с целью подтверждения полученных результатов.

Источник: Kaufman H, Russell J, Hamid O, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 9508.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ НИВОЛУМАБОМ И ИПИЛИМУМАБОМ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ, РАНЕЕ НЕ ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ (обновленные результаты клинического исследования CheckMate 067)

В клиническом исследовании 3 фазы CheckMate 067 у больных метастатической меланомой, получавших терапию ниволумабом + ипилимумабом, показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) и частоты объективного ответа (ЧОО) были значительно выше, чем аналогичные показатели у больных, получавших монотерапию ипилимумабом (N Engl J Med 2015;373:23). Авторы настоящей работы представили обновленные результаты по эффективности и безопасности данного режима. В исследовании CheckMate 067 приняли участие 945 больных метастатической меланомой, не получавших ранее лечения по поводу распространенного процесса. Все участники исследования были рандомизированы в соотношении 1:1:1 на 3 группы, одна из которых получала ниволумаб в дозе 1 мг/кг каждые 3 недели + 4 курса ипилимумабом в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели с последующей терапией ниволумабом в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели. Вторая группа получала ниволумаб в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели + плацебо. Третья группа получала 4 курса терапии ипилимумабом в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели + плацебо. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Стратификация больных была выполнена с учетом уровня экспрессии PD-L1, наличия мутации BRAF и распространенности процесса. Основными критериями эффективности были ВБП и ОВ. Помимо этого оценивалась эффективность терапии в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 и профиль безопасности лечения. При медиане наблюдения ≥ 18 мес., медиана ВБП была значительно выше в группе больных, получивших оба препарата, а также в группе монотерапии ниволумабом по сравнению с группой монотерапии ипилимумабом ($p < 0,001$) и значительно выше в группе больных, получивших оба препарата, по сравнению с группой монотерапии ниволумабом (табл). Медиана длительности ответа у 181/314 (57,6%) больных в группе сочетанной терапии не была достигнута. У 138/316 (43,7%) больных в группе монотерапии ниволумабом она составила 22,3 мес. У 60/315 (19,0%) больных в группе монотерапии ипилимумабом она составила 14,4 мес. Медиана ВБП была также выше в группе сочетанной терапии и не зависела от уровня экспрессии PD-L1 (табл.) У больных с мутацией BRAF медиана ВБП составила 15,5 мес., 5,6 мес. и 4,0 мес. в группах сочетанной терапии, монотерапии ниволумабом и монотерапии ипилимумабом, соответственно. У больных с “диким” типом BRAF медиана ВБП составила 11,3 мес., 7,1 мес. и 2,8 мес., соответственно. Частота нежелательных явлений 3-4 степени соответствовала ранее представленным данным (56,5% в группе сочетанной терапии; 19,8% и 27,0% в группах монотерапии ниволумабом и ипилимумабом, соответственно). Таким образом, терапия ниволумабом + ипилимумабом осталась более эффективной, чем монотерапия этими препаратами, и не зависела от уровня экспрессии PD-L1 или мутации гена BRAF.

Медиана ВВП (95% ДИ)	Ниволумаб + Ипилимумаб	Ниволумаб	Ипилимумаб
n	11,5 (8,9–16,7)	6,9 (4,3–9,5)	2,9 (2,8–3,4)
ОР (95% ДИ)	0,76 (0,60–0,92)	—	—
Уровень экспрессии PD-L1			
≥5%	Не достигнута (9,7–не достигнута)	22,0 (8,9–не достигнута)	3,9 (2,8–4,2)
ОР (95% ДИ)	0,87 (0,54–1,41)	—	—
<5%	11,1 (8,0–22,2)	5,3 (2,8–7,1)	2,8 (2,8–3,1)
ОР (95% ДИ)	0,74 (0,58–0,96)	—	—

Источник: Kaufman H, Russell J, Hamid O, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 9508.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ПЕМБРОЛИЗУМАБОМ И ИПИЛИМУМАБОМ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ

(результаты клинического исследования 1-2 фазы KEYNOTE-029)

Терапия пембролизумабом, анти-PD-1 моноклональным антителом, действие которого основано на блокаде взаимодействия между рецептором PD-1 на поверхности Т-клеток и PD-L1 и PD-L2 лигандами, находящимися на клетках опухоли и ее микроокружения, доказана у больных метастатической меланомой и одобрена во многих странах для лечения данного заболевания. В исследовании KEYNOTE-006 у больных, получавших пембролизумаб, показатели общей выживаемости (ОВ) были выше, чем у больных, получавших ипилимумаб. В клиническом исследовании 3 фазы комбинированная терапия ниволумабом в сниженной дозе и ипилимумабом в стандартной дозе способствовала достижению большей частоты объективного ответа (ЧОО) и выживаемости без прогрессирования (ВБП), чем монотерапия ингибиторами иммунных контрольных точек (ИИКТ), но сопровождалась развитием широкого спектра нежелательных явлений. Предварительные результаты клинического исследования 1 фазы KEYNOTE-029 показали, что терапия пембролизумабом в стандартной дозе и ипилимумабом в сниженной дозе обладала не только приемлемым профилем токсичности, но и была эффективной. Авторами настоящего исследования представлены более подробные результаты этой работы. В данном исследовании приняли участие больные метастатической меланомой, имевшие общесоматический статус по шкале ECOG 0-1, не получавшие ранее терапию ИИКТ и не имевшие признаков метастатического поражения головного мозга. Все участники исследования получали пембролизумаб в дозе 2 мг/кг каждые 3 недели + ипилимумаб в дозе 1 мг/кг каждые 3 недели, 4 курса, с последующим приемом пембролизумаба в той же дозе. Лечение продолжалось в течение 2 лет или до развития непереносимой токсичности/прогрессирования заболевания. На момент среза данных (октябрь 2015 г) 107 из 153 больных, находившихся на монотерапии пембролизумабом и наблюдались ≥ 18 недель (медиана 6,4 мес. [4,3-9,4]). Из них у 18% больных был высокий уровень ЛДГ, 55% пациентов имели M1c стадию заболевания, у 36% больных была выявлена мутация BRAF V600, 13% больных получили ≥ 1 линии предшествующей терапии и 12% участников исследования ранее получали терапию ингибиторами BRAF \pm MEK. Экспрессия PD-L1 была выявлена у 84% пациентов. Все 4 дозы ипилимумаба получили 79 (74%) больных; 73 (68%) пациентов оставались на терапии пембролизумабом. Одно и более нежелательное явление 3-4 степени, связанное с проводимым лечением, развилось у 41 (38%) пациентов. Прекращение лечения пембролизумабом и ипилимумабом в связи с развитием нежелательных явлений было выполнено у 9 (8%) больных; у 11 (10%) и 4 (4%) больных прекратили только терапию ипилимумабом и пембролизумабом, соответственно. Иммуноопосредованные нежелательные явления любой степени, а также 3-4 степени развились у 57 (53%) и 21 (20%) больных, соответственно. Показатель ЧОО составил 57% (у 5 [5%] больных был полный ответ и 56 [52%] – частичный ответ). Таким образом, терапия пембролизумабом в дозе 2 мг/кг в комбинации с 4 курсами терапии ипилимумабом в дозе 1 мг/кг обладала не только приемлемым профилем безопасности, но и была эффективной в лечении больных метастатической меланомой.

Источник: Long G, Atkinson V, Cebon J, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 9506.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ АНТИ-PD-1/PD-L1 ПРЕПАРАТАМИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ

Анти-PD-1/PD-L1 препараты доказали свою эффективность в лечении больных метастатической меланомой кожи. Как бы то ни было, их роль в лечении увеальной меланомы (меланомы глаза) до конца остается неизвестной. Увеальная меланома характеризуется не только отличными от меланомы кожи особенностями клинического течения заболевания (например, частое метастатическое поражение печени), но и обладает определенным молекулярным-генетическим профилем. Для последнего, в частности, характерно незначительное общее число мутаций и редкость выявления мутаций BRAF V600 и NRAS. Авторами настоящего исследования проведена ретроспективная оценка эффективности и безопасности терапии анти-PD-1 (пембролизумаб, ниволумаб) и анти-PD-L1 (атезолизумаб) препаратами у 58 больных метастатической увеальной меланомой. У 54 (93%) больных, вошедших в анализ, общесоматический статус по шкале ECOG был 0-1. У 52 (90%) пациентов было выявлено метастатическое поражение печени. Из всех 58 участников исследования, 7 (12%) ранее не получали лечения, 36 (62%) получали терапию ипилимумабом. Терапия пембролизумабом, ниволумабом и атезолизумабом была проведена у 40 (69%), 16 (28%) и 2 (3%) больных, соответственно. Показатель частоты объективного ответа (ЧОО) во всей группе больных составил 3% (95% ДИ 0-8,4%). У 4 (7%) участников исследования стабилизация заболевания сохранялась больше 6 мес. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 2,7 мес. (95% ДИ 2,4-3,3). Медиана общей выживаемости (ОВ) была 9,5 мес. (95% ДИ 5,5-15). Показатели ВБП и ОВ не зависели от возраста больных, пола, распространенности процесса или ответа на предшествующую терапию ипилимумабом. Терапия анти-PD-1/PD-L1 препаратами удовлетворительно переносилась. Среди нежелательных явлений 3 степени, выявленных у 7 (12%) больных, встречались колит, утомляемость, тошнота, рвота, гипербилирубинемия и лимфопения. Нежелательных явлений 4-5 степени зарегистрировано не было. Ни у одного пациента терапия не была прекращена в связи с развитием нежелательных явлений. Таким образом, терапия анти-PD-1/PD-L1 препаратами в лечении больных метастатической увеальной меланомой характеризовалась приемлемым профилем безопасности, но не сопровождалась развитием выраженного ответа.

Источник: Tsai K, Shoushtari A, Munhoz R, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 9507.



САРКОМА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЫСОКОДОЗНОЙ КОНСОЛИДИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ БУСУЛЬФАНОМ- МЕЛФАНАОМ У БОЛЬНЫХ С ЛОКАЛИЗОВАННОЙ ФОРМОЙ САРКОМЫ ЮИНГА, ИМЕЮЩИХ ВЫСОКИЙ РИСК РЕЦИДИВА ЗАБОЛЕВАНИЯ

(результаты клинического исследования EE99R2Loc)

Целью проведения данного исследования явилась оценка безрецидивной выживаемости (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) у больных локализованной формой саркомой Юинга, имеющих высокий риск рецидива заболевания (с неудовлетворительным ответом на проведенную индукционную терапию или большим [>200 мл] объемом оставшейся или удаленной опухоли). В исследовании приняли участие больные младше 50 лет, которые получили 6 курсов химиотерапии по схеме VIDE (винкристин, ифосфамид, доксорубин, этопозид) и 1 курс химиотерапии по схеме VAI (винкристин, дактиномицин, ифосфамид). Далее все пациенты были рандомизированы на 2 группы, одна из которых получала химиотерапию бусульфаном-мелфаланом с поддержкой аутологичными гемопоэтическими стволовыми клетками, а вторая – 7 курсов химиотерапии по схеме VAI. С 2000 г по 2013 г в исследование было включено 477 больных локализованной формой саркомой Юинга, имеющих высокий риск рецидива заболевания. После рандомизации ($n=216$, медиана возраста 17 лет) химиотерапию по схеме VAI получили 107 больных, терапию бусульфаном-мелфаланом – 109 пациентов. Те больные, которым требовалось проведение лучевой терапии на область первичной опухоли, были исключены из исследования. Основной причиной включения в исследование был неудовлетворительный гистологический ответ на проведенную химиотерапию (80% больных). Медиана наблюдения составила 8,0 лет. В общей сложности, показатели 3-летней БРВ и ОВ составили 60,0% и 73,9%, соответственно. Риск рецидива был значительно ниже в группе больных, получавших бусульфан-мелфалан по сравнению с группой пациентов, получавших VAI (ОР 0,63; 95% ДИ, 0,42-0,94; $p = 0,023$). Показатель 3-летней БРВ составил 66,9% (57,6-75,0) и 53,1% (43,6-62,3), соответственно. Показатель ОВ составил 77,8 и 69,9%, соответственно (ОР 0,60; 0,39-0,92; $p = 0,019$). При проведении подгруппового анализа результаты были аналогичны. Летальный исход был зарегистрирован у 2 больных на терапии бусульфаном-мелфаланом и 1 пациента на химиотерапии VAI. В общей сложности у большего числа больных, получавших исследуемый режим, развились нежелательные явления. Таким образом, по сравнению со стандартной схемой химиотерапии проведение высокодозной консолидирующей терапии бусульфаном-мелфаланом способствовало увеличению БРВ и ОВ больных локализованной формой саркомы Юинга, имеющих высокий риск рецидива заболевания. Возможно, что ее проведение станет новым стандартом терапии больных данной патологией.

Источник: Whelan J, Deley M-C, Dirksen U, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 11000.

СРАВНЕНИЕ ВЫСОКОДОЗНОЙ КОНСОЛИДИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ БУСУЛЬФАНОМ-МЕЛФАЛАНОМ С СОЧЕТАННЫМ ПРОВЕДЕНИЕМ СТАНДАРТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ САРКОМОЙ ЮИНГА, ИМЕЮЩИХ МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ (результаты рандомизированного исследования EE99R2pul)

Целью проведения данного исследования явилась оценка безрецидивной выживаемости (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) больных саркомой Юинга, имеющих метастатическое поражение легких или плевры и получающих бусульфан-мелфалан без проведения лучевой терапии пульмональной области или схемы стандартной химиотерапии с лучевой терапией пульмональной области. В исследовании приняли участие больные с гистологически подтвержденным диагнозом саркомы Юинга и метастатическим поражением легких или плевры. Других очагов отдаленного метастазирования не было. Все участники исследования были младше 50 лет, получили 6 курсов химиотерапии по схеме VIDE (винкристин, ифосфамид, доксорубицин, этопозид) и 1 курс химиотерапии по схеме VAI (винкристин, дактиномицин, ифосфамид). Далее все пациенты были рандомизированы на 2 группы, одна из которых получала химиотерапию бусульфаном-мелфаланом с поддержкой аутологичными гемопоэтическими стволовыми клетками, а вторая – 7 курсов химиотерапии по схеме VAI + лучевую терапию пульмональной области. С 2000 г по 2014 г в исследование было включено 576 больных саркомой Юинга, имеющих метастатическое поражение легких/плевры. После рандомизации (n=265, медиана возраста 14 лет) химиотерапию по схеме VAI + лучевую терапию получили 132 больных, терапию бусульфаном-мелфаланом – 133 пациента. Те больные, которым требовалось проведение лучевой терапии на область первичной опухоли, были исключены из исследования. Медиана наблюдения составила 7,6 лет. В общей сложности, показатели 3-летней БРВ и ОВ составили 53,0% и 68,4%, соответственно. Значительной разницы между показателями 3-летней БРВ и ОВ между сравниваемыми группами выявлено не было: 3-летняя БРВ в группе больных, получавших бусульфан-мелфалан, составила 55,7% (95% ДИ, 47,0-64,0), тогда как в группе VAI + лучевая терапия – 50,3% (95% ДИ, 41,8-58,9), ОР 0,80; 0,57-1,14; p=0,21. Показатель ОВ составил 55,9% и 51,5%, соответственно (ОР 0,97; 0,66-1,42; p=0,88). При проведении подгруппового анализа результаты были аналогичны. В группе больных, получавших бусульфан-мелфалан, летальный исход, обусловленный проводимой терапией, был зарегистрирован у 3 пациентов. В общей сложности у большего числа больных, получавших бусульфан-мелфалан, развились нежелательные явления. Таким образом, проведение высокодозной консолидирующей терапии бусульфаном-мелфаланом не способствовала значительному увеличению БРВ и ОВ больных саркомой Юинга, имеющих метастатическое поражение легких/плевры, по сравнению со стандартной схемой химиотерапии + лучевой терапии.

Источник: Dirksen U, Deley M-C, Brennan B, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 11001.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТЕНСИВНЫХ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ САРКОМОЙ ЮИНГА

(результаты многоцентрового исследования 2 фазы GEIS-21)

Целью проведения этого проспективного многоцентрового нерандомизированного клинического исследования 2 фазы явилось воспроизведение результатов лечения, полученных при использовании модифицированного протокола Р6 (мР6), а также оценка эффективности химиотерапии гемцитабином/доцетакселом в лечении больных саркомой Юинга. В исследовании приняли участие больные с гистологически подтвержденным диагнозом саркомы Юинга ≤ 40 лет. Всем пациентам было проведено 5 курсов химиотерапии по протоколу мР6, выполнена хирургическая резекция после 3 курса и проведена лучевая терапия после 5 курса. Больным с высоким риском рецидива заболевания дополнительно было проведено 2 курса химиотерапии гемцитабином (1000 мг/м² в/в 1, 8 дни) + доцетакселом (100 мг/м² в/в 8 день), каждые 21 день. У больных с высоким риском рецидива заболевания и имевших объективный ответ на терапию гемцитабином/доцетакселом, после завершения химиотерапии по протоколу мР6, проводилась химиотерапия гемцитабином/доцетакселом в течение 12 месяцев. В общей сложности в исследование было включено 43 пациента (из них у 21 был высокий риск рецидива заболевания). Медиана возраста составила 17 (3-40) лет. У 10/21 больных с высоким риском, у которых можно было оценить ответ на 2 курса химиотерапии гемцитабином/доцетакселом, был зарегистрирован 1 полный ответ, 3 частичных ответа и у 3 пациентов была выявлена стабилизация заболевания. После завершения химиотерапии по протоколу мР6 оценку ответа удалось сделать у 30/43 пациентов. Полный ответ был выявлен у 24 (80%) больных, частичный – у 3 (10%), стабилизация – у 1 (3%) и у 2 (7%) больных было выявлено прогрессирование заболевания. Продолжение химиотерапии гемцитабином/доцетакселом было выполнено у 11 больных с высоким риском рецидива; спустя 1 год терапии у 5 из них сохранялся полный ответ. Нежелательные явления 4 степени во время лечения по протоколу мР6 были выявлены у 28/39 (72%) больных и не коррелировали с возрастом пациентов. Статистически значимые различия были выявлены у больных, не имеющих/имеющих высокий риск рецидива, а также у больных младше/старше 18 лет. Показатель 4-летней ОВ у больных, не имеющих высокий риск рецидива, составил 74%, 4-летней БРВ - 67%. Аналогичные показатели в группе больных, имеющих высокий риск рецидива, были 42% ($p=0,011$) и 27% ($p=0,0028$). Показатель 4-летней ОВ у больных <18 лет составил 78%, тогда как у больных >18 лет – 32% ($p<0,001$). Показатель 4-летней БРВ в сравниваемых возрастных группах составил 62% и 28%, соответственно ($p=0,0087$). Таким образом, частота объективного ответа у больных саркомой Юинга, имеющих высокий риск рецидива заболевания и получивших гемцитабин/доцетаксел, составила 70%. Прогностическим фактором риска развития рецидива заболевания был возраст больных.

Источник: Mora J, Castaneda A, Madariague E, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 11002.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ РЕГОРАФЕНИБОМ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМИ САРКОМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

(результаты рандомизированного исследования 2 фазы REGOSARC)

Целью данного исследования явилась оценка эффективности и безопасности терапии регорафенибом в лечении больных распространенными саркомами мягких тканей, получавших терапию доксорубицином. Все больные, принявшие участие в исследовании были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы, одна из которых получала регорафениб (160 мг в день в течение 21/28 дней), а вторая – плацебо. При прогрессировании заболевания был возможен переход в терапию противоположной группы. Критериями включения были возраст больных ≥ 18 лет, гистологически подтвержденный диагноз саркомы, ≤ 3 линий предшествующей терапии по поводу распространенного процесса. Основным критерием эффективности был показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП). С июля 2013 г по декабрь 2014 г в исследование был включен 181 пациент. Предшествующую терапию доксорубицином получили 178 (98%) больных, ифосфамидом – 107 (59%), трабектидином – 70 (38%) и пазопанибом – 6 (3%). Из них 89 пациентов были рандомизированы в группу регорафениба и 92 – в группу плацебо, включая 70 больных, у кого был выполнен переход на лечение противоположной группы. Результаты по эффективности лечения представлены в таблице. Частичный ответ был выявлен у 4 больных в группе регорафениба (у 1 больного с синовиальной саркомой и 3 больных с остеогенной саркомой). Среди нежелательных явлений в группе больных, получавших регорафениб, чаще всего встречались, астения (58, 63%), диарея (39, 44%), мукозит (39, 44%), ладонно-подошвенный синдром (39, 44%), анорексия (34, 38%) и артериальная гипертензия (32, 36%).

Таким образом, эффективность терапии регорафенибом была доказана у всех больных распространенными саркомами мягких тканей, получавших терапию доксорубицином, за исключением липосаркомы. Спектр нежелательных явлений соответствовал ранее известным данным.

Источник: Penel N, Mir O, Italiano A, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 11003.

Вариант саркомы	Препарат	n	ВБП (мес.)	ОР	p	ОВ (мес.)	ОР	p
Липосаркома	регорафениб	20	1,1	1,13	0,70	4,7	1,57	0,21
	плацебо	23	1,7			8,8		
Лейомиосаркома	регорафениб	28	3,7	0,45	0,005	21,0	0,50	0,06
	плацебо	28	1,8			9,1		
Синовиальная саркома	регорафениб	13	5,6	0,09	< 0,0001	13,4	0,87	0,79
	плацебо	14	1,0			6,7		
Остеогенная саркома	регорафениб	29	2,9	0,45	0,006	12,1	0,75	0,38
	плацебо	27	1,0			9,5		
Нелипосаркома	регорафениб	70	4,0	0,36	<0,0001	13,4	0,67	0,06
	плацебо	69	1,0			9,0		

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПАЗОПАНИБОМ + ГЕМЦИТАБИНОМ С МОНОТЕРАПИЕЙ ПАЗОПАНИБОМ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ САРКОМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ, РЕФРАКТЕРНЫХ К ТЕРАПИИ АНТРАЦИКЛИНСОДЕРЖАЩИМИ РЕЖИМАМИ (результаты рандомизированного исследования 2 фазы)

Целью проведения данного исследования явилось сравнение эффективности терапии пазопанибом + гемцитабином (группа А) с монотерапией пазопанибом (группа В) в лечении больных саркомами мягких тканей, рефрактерных к терапии антрациклинсодержащими режимами. С сентября 2011 г по июль 2014 г в исследование было включено 90 больных, получивших как минимум 1 линию химиотерапии с включением антрациклинов. Ожидаемая продолжительность жизни больных должна была быть >3 мес., общесоматический статус по шкале ECOG 0-2. У всех участников исследования должен был быть как минимум 1 измеримый очаг заболевания. Основным критерием эффективности являлся уровень выживаемости без прогрессирования (ВБП) через 3 мес. после начала лечения. Анализ был выполнен у 86 пациентов (42 в группе А и 44 в группе В). Медиана наблюдения составила 39 (21-54) мес. Через 3 мес. лечения прогрессирование заболевания не было зарегистрировано у 73,2% больных в группе А и 45,5% пациентов в группе В (ОР 1,62; ДИ: 1,16-2,27; $p=0,005$). Полученная разница не была статистически значимой для всех вариантов сарком мягких тканей, за исключением липосаркомы (ОР 1,24; ДИ 0,89-1,74; $p=0,28$). Уровень ответа составил 12% и 5% (в группах А и В, соответственно). Независимо от варианта саркомы, показатель ВБП составил 5,6 мес. (группа А) и 1,9 мес. (группа В) (ОР 0,54; ДИ 0,34-0,87; $p=0,01$). У больных липосаркомой разница в показателе ВБП составила 8,6 мес. (группа А) и 1,5 мес. (группа В), но оказалась статистически не значимой. Показатель ОВ не отличался между сравниваемыми группами терапии, за исключением больных липосаркомой, где он составил 25,4 мес. и 11,1 мес., соответственно (ОР 0,42; ДИ 0,14-1,28). Профиль безопасности изучаемых режимов был приемлемым. Среди нежелательных явлений 3-4 степени преимущественно встречались гематологические, сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные и почечные. Серьезные нежелательные явления были выявлены у 37 больных в группе А и 9 больных в группе В. Летальный исход был зарегистрирован у 2 больных в группе А. Таким образом, терапия гемцитабином в комбинации с пазопанибом способствует значительному увеличению показателя ВБП у больных саркомами мягких тканей, рефрактерных к терапии антрациклинсодержащими режимами, с преимущественным эффектом у больных липосаркомой.

Источник: Schmol H-J, Rüssel J, Reichardt P, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 11004.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ АНЛОТИНИБОМ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМИ САРКОМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

(результаты клинического исследования 2 фазы)

Целью данного многоцентрового клинического исследования 2 фазы (NCT01878448) была оценка эффективности и безопасности терапии анлотинибом в лечении больных распространенными саркомами мягких тканей с прогрессированием заболевания после проведения существующих режимов химиотерапии. Анлотиниб является мультитаргетным ингибитором тирозинкиназы сразу нескольких рецепторов VEGFR1/2/3, FGFR1/2/3, PDGFR α/β , c-Kit, Ret. Рекомендуемой дозой препарата является 12 мг x 1 р/д в течение 2 недель, 1 неделя перерыв. С апреля 2013 г в данное клиническое исследование было набрано 166 пациентов из 15 клиник Китая, включая 100 мужчин и 66 женщин. Медиана возраста составила 44 (15-70) лет. Среди различных вариантов распространенных сарком мягких тканей были синовиальная саркома (n=47), лейомиосаркома (n=26), фибросаркома (n=18), злокачественная фиброзная гистиоцитома (ЗФГ, n=19), альвеолярная мягкотканная саркома (АМС, n=13), липосаркома (n=13) и другие виды сарком (n=30), за исключением рабдомиосаркомы, хондросаркомы. Все больные получали терапию анлотинибом. Оценка эффективности лечения проходила каждые 6 недель. Основным критерием эффективности был показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП) на 12 неделе терапии. На момент среза данных (май 2015 г) оценить эффективность лечения удалось у 154 больных. Показатель ВБП на 12 неделе терапии составил 57,2%. Медиана ВБП была 5,6 мес. За это время у 22 больных был достигнут частичный ответ. Данные представлены в таблице. Оценка безопасности лечения была выполнена у 166 больных. Среди нежелательных явлений 3-4 степени чаще всего встречались гипертензия (n=8), пневмоторакс (n=5), гипофункция щитовидной железы (n=2), протеинурия (n=1), ладонно-подошвенный синдром (n=1), диарея (n=1), повышение уровня триглицеридов (n=2), гипергликемия (n=1). У 24 (14,5%) больных была выполнена редукция дозы препарата до 10 мг x 1 р/день. Таким образом, терапия анлотинибом является эффективной в лечении многих вариантов сарком мягких тканей, особенно в отношении АМС и синовиальной саркомы. Показатель ВБП на 12 неделе терапии составил 57,2%. Препарат обладает приемлемым профилем безопасности.

Источник: Chi Y, Sun Y, Cai J, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 11005.

	n	Уровень ответа, %	Показатель ВБП на 12 неделе лечения, %
Все варианты сарком мягких тканей	166	11,45	57,23
Синовиальная саркома	47	12,77	63,83
Лейомиосаркома	26	7,69	69,23
Фибросаркома	18	11,11	61,11
ЗФГ	19	5,26	47,37
Липосаркома	13	7,69	53,83
АМС	13	46,15	76,92
Другие варианты	30	3,33	33,33

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ ПЕМБРОЛИЗУМАБОМ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМИ САРКОМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ И КОСТЕЙ

(результаты рандомизированного исследования 2 фазы SARC028)

Эффективность терапии анти-PD-1/PD-L1 препаратами доказана в лечении многих видов злокачественных новообразований, включая меланому, рак легкого, рак почки и рак мочевого пузыря. Авторы настоящего открытого многоцентрового клинического исследования 2 фазы оценили эффективность и безопасность терапии анти-PD-1 препаратом пембролизумабом в лечении больных распространенными саркомами мягких тканей (группа А) и костей (группа В). Все больные, включенные в исследование, получали пембролизумаб в дозе 200 мг в/в каждые 21 день. Основным критерием эффективности был показатель частоты объективного ответа (ЧОО). Помимо этого оценивались профиль безопасности проводимого лечения, выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) больных. Биопсия опухоли выполнялась до начала лечения (день 0), на 8 неделе терапии (в обязательном порядке), а также при прогрессировании заболевания (на усмотрение исследователя). В группу А вошли больные лейомиосаркомой, липосаркомой, недифференцированной плеоморфной саркомой и синовиальной саркомой. В группу В вошли больные остеогенными саркомами, саркомой Юинга и высокозлокачественной/дифференцированной хондросаркомой. В общей сложности в исследование было включено 80 больных из 12 клинических центров. Оценка ответа была выполнена у 76 пациентов. При оценке ответа на 8 неделе терапии в группе больных саркомами мягких тканей ответ не был получен у больных лейомиосаркомой (0/10), липосаркомой (0/9) и синовиальной саркомой (0/10). У больных недифференцированной плеоморфной саркомой (n=9) показатель ЧОО составил 22%. В группе больных саркомами костей (n=19) у 1 пациента с остеогенной саркомой был выявлен частичный ответ на 8 неделе терапии. В группе больных саркомой Юинга (n=13) и высокозлокачественной/дифференцированной хондросаркомой (n=6) объективный ответ не был достигнут. Из 24 участников исследования с оценкой ответа на 20 неделе терапии, еще у 3 больных был достигнут частичный ответ (по 1 пациенту с высокозлокачественной/дифференцированной хондросаркомой, липосаркомой и недифференцированной плеоморфной саркомой). Показатель ВБП на 8 неделе терапии составил 50% у больных лейомиосаркомой, 63% - липосаркомой, 30% - синовиальной саркомой, 67% - недифференцированной плеоморфной саркомой, 24% - остеогенной саркомой, 9% - саркомой Юинга и 67% - высокозлокачественной/дифференцированной хондросаркомой. Профиль безопасности препарата были приемлемым и соответствовал ранее представленным данным. Таким образом, терапия пембролизумабом является эффективной в лечении отдельных больных представленными вариантами сарком. Ответ был зарегистрирован у больных недифференцированной плеоморфной саркомой, остеогенной саркомой, липосаркомой и высокозлокачественной/дифференцированной хондросаркомой. Необходимо проведение дополнительных исследований с целью оценки эффективности пембролизумаба в лечении данного заболевания.

Источник: Tawbi H, Burgess M, Crowley J, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 11006.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ НИВОЛУМАБОМ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ФОРМАМИ ЛЕЙОМИОСАРКОМЫ МАТКИ

(результаты клинического исследования 2 фазы)

Эффективность терапии ингибиторами иммунных контрольных точек была доказана в лечении многих видов злокачественных новообразований. Целью проведения данного клинического исследования 2 фазы явилась оценка эффективности терапии ниволумабом в лечении больных распространенными формами лейомиосаркомы матки. С мая по октябрь 2015 г в исследование было включено 12 больных данным заболеванием, получивших как минимум 1 линию терапии по поводу распространенного процесса. Терапия ниволумабом проводилась в дозе 3 мг/кг в/в каждые 2 недели. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или развития признаков непереносимой токсичности. Оценка эффективности выполнялась каждые 12 недель. Медиана возраста больных составила 54,5 (29-73) лет. Медиана числа линий предшествующей терапии была 3,5 (1-10). Общесоматический статус по шкале ECOG у 75% участников исследования был 0. Медиана ВВП составила 1,8 мес. (95% ДИ: 0,8- не определено). Объективный ответ не был выявлен ни у одной больной. У 3 пациентов были зарегистрированы нежелательные явления 3 и более степени (боль в области живота, повышение в крови уровня амилазы и липазы, утомляемость), которые могли быть обусловлены проводимым лечением. Таким образом, монотерапия ниволумабом оказалась неэффективной в лечении больных распространенными формами лейомиосаркомы матки. Запланировано проведение исследований с целью оценки роли комбинированной терапии в лечении больных данной патологией.

Источник: George S, Barysaukas C, Solomon S, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 11007.

ОЦЕНКА УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ PD-L1, ИНДОЛ-2,3-ДИОКСИГЕНАЗЫ И КИНУРЕНИНА У БОЛЬНЫХ ЛОКАЛИЗОВАННЫМИ ФОРМАМИ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

(результаты клинического исследования 2 фазы)

Целью авторов настоящего исследования явилась оценка уровня экспрессии и прогностической значимости PD-L1, индол-2,3-диоксигеназы (IDO) и кинуренина (К) у больных локализованными формами сарком мягких тканей. В данном ретроспективном исследовании приняли участие больные локализованными формами сарком мягких тканей, получившие лечение в период с 1980 по 2007 гг в 15 клиниках Франции. В общей сложности был включен 371 пациент. Экспрессия PD-L1, IDO и К определялась в клетках иммунной системы, опухолевых клетках и эндотелиальных клетках. Экспрессия PD-L1 \geq 1% была выявлена в опухолевых клетках и/или в клетках иммунной системы (преимущественно) 72 (19%) парафиновых блоков. Экспрессия IDO была выявлена в эндотелиальных клетках 86 (23%) парафиновых блоков и была \geq 5% в опухолевых клетках 152 (41%) парафиновых блоков. Экспрессия К была выявлена в 209 (56%) парафиновых блоков. Медиана наблюдения составила 166 (151-176) мес. За это время рецидив заболевания был выявлен у 67 (18%) больных. По данным однофакторного и многофакторного анализов возраст больных, локализация опухоли, гистологический вариант, глубина инвазии опухоли, степень злокачественности и экспрессия К влияли на показатель общей выживаемости (ОВ) больных (табл.) На основании полученных результатов планируется инициировать исследование с целью оценки роли К у больных саркомами мягких тканей.

Показатели	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОР	ДИ 95%	p	ОР	ДИ 95%	p
Возраст						
\geq 63 лет	2,6	[2-3,4]	<0,0001	2,9	[2,2-3,9]	<0,0001
Локализация						
Пояс	0,6	[0,5 – 0,8]	0,0006	0,6	[0,5-0,8]	0,0007
Размер						
>90 мм	2,2	[1,5-3,3]	<0,0001	3	[1,3-7,6]	0,01
Гистология (липосаркома)						
Смешанная	0,7	[0,6-0,9]	0,03	0,7	[0,5-0,9]	0,01
Дедифференцированная липосаркома	2,2	[1,3-3,6]	0,004	1,2	[0,7-2,1]	0,5

Показатели	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОР	ДИ 95%	р	ОР	ДИ 95%	р
Глубина инвазии						
Глубина инвазии	2	[1,2-3,2]	0,006	1,9	[1,1-3,1]	0,02
Степень злокачественности						
3 степень злокачественности	1,7	[1,1-2,6]	0,01	1,7	[1,1-2,6]	0,02
Кинуренин						
Выявленная экспрессия	0,7	[0,5-0,9]	0,007	0,7	[0,5-0,9]	0,002
PDL1						
≥ 1%	1,1	[0,8-1,5]	0,62			
IDO в эндотелиальных клетках						
Выявленная экспрессия	0,96	[0,7-1,3]	0,81			
IDO в опухолевых клетках						
≥ 5%	0,8	[0,6-1,1]	0,13			

Источник: Toulmonde M, Adam J, Bessedé A, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 11008.



РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

СРАВНЕНИЕ МНОГОПАРАМЕТРИЧЕСКОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ С ТРАНСРЕКТАЛЬНОЙ БИОПСИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ВЫПОЛНЕННОЙ ПОД УЗИ КОНТРОЛЕМ, У МУЖЧИН С ПОВЫШЕННЫМ УРОВНЕМ ПРОСТАТ-СПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА

(результаты исследования PROMIS)

Многие мужчины с повышенным уровнем простат-специфического антигена (ПСА) не имеют клинически значимого рака предстательной железы (РПЖ). В этом случае выполнение многопараметрической магнитно-резонансной томографии (МП-МРТ) позволит избежать проведения трансректальной биопсии простаты под контролем УЗИ (ТРУЗИ-биопсия). Целью проспективного когортного исследования PROMIS (ClinicalTrials.gov/NCT01292291) явилось сравнение методов МП-МРТ и ТРУЗИ-биопсии при диагностике РПЖ у больных с повышением ПСА до 15 нг/мл, без проведения им предшествующей биопсии. С мая 2012 г по декабрь 2015 г в исследование были включены 576 мужчин из 11 центров Великобритании, у которых последовательно были выполнены МП-МРТ, ТРУЗИ-биопсия и референсная шаблонная промежностная картирующая биопсия предстательной железы (ПКБ-биопсия). Клинически значимый рак диагностировался при сумме баллов по шкале Глисона $\geq 4+3$ и/или максимальной длине опухоли ≥ 6 мм. При выполнении референсной ПКБ-биопсии клинически значимый РПЖ был выявлен у 230 (40%) больных. При выполнении МП-МРТ показатели чувствительности составили 93% (95%, ДИ 88-96), специфичности - 41% (95%, ДИ 36-46), положительное предсказательное значение - 51% (95%, ДИ 46-56) и негативное предсказательное значение - 89% (95%, ДИ 83-94). По сравнению с МП-МРТ, выполнение ТРУЗИ - биопсии было ассоциировано со значительно меньшей чувствительностью (48%, 95% CI 42-55, $p < 0,0001$), а также меньшим негативным предсказательным значением (74%, 95% ДИ 69-78; $p < 0,0001$). В заключении авторы делают вывод о преимуществе МП-МРТ над ТРУЗИ- биопсией как в выявлении, так и исключении клинически значимого РПЖ. Проведение МП-МРТ в качестве отборочного теста позволяет выявить не менее 25% пациентов, которые могли бы избежать ненужной биопсии, без опасности обнаружения клинически значимого рака.

Источник: Ahmed H, Bosaily A, Brown L, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 5000.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ГИПОФРАКЦИОНИРОВАННЫХ РЕЖИМОВ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЛОКАЛИЗОВАННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Лучевая терапия локализованного рака предстательной железы (РПЖ) обычно включает в себя проведение высокодозной лучевой терапии (ВЛТ) в течение 8-9 недель. Учитывая низкий уровень противоопухолевого ответа, в настоящее время активно изучается эффективность гипофракционированных режимов ЛТ (ГЛТ) у больных с промежуточным риском прогрессирования РПЖ. В одно из представленных исследований с 2006 по 2011 года было включено 1206 мужчин с промежуточным риском прогрессирования РПЖ (Т1-2, сумма баллов по шкале Глисона 6 и уровень ПСА 10-20 нг/мл или Т2b-с, сумма баллов по шкале Глисона 6 и уровень ПСА <20 нг/мл или Т1-2, сумма баллов по шкале Глисона 7 и уровень ПСА <20 нг/мл). Медиана возраста участников исследования составила 71 (48-88) год. Больные были рандомизированы в две сопоставимые по основным характеристикам группы: ВЛТ (СОД 78 Гр, 39 фракций в течение 8 недель, n=598) или ГЛТ (СОД 60 Гр, 20 фракций в течение 4-х недель, без гормональной терапии, n=608). Медиана наблюдения составила 6 лет. Основным критерием эффективности были биохимический рецидив заболевания, определяемый как увеличение уровня ПСА (+ 2 от надир), необходимость проведения гормонотерапии, местный рост или развитие отдаленных метастазов и летальный исход. Для оценки острой и отсроченной токсичности были использованы критерии RTOG. При анализе полученных результатов была отмечена сопоставимая частота развития биохимического рецидива заболевания в обеих группах (21%, ОР 0,96, 90% ДИ 0,80-1,15), а также частота развития острой токсичности > 3 степени. При медиане наблюдения 6,0 лет летальный исход был зарегистрирован у 75 пациентов в каждой группе. Вместе с тем, в группе ГЛТ была отмечена меньшая частота отсроченной токсичности: 3,5% и 5,4%, соответственно. На основании полученных результатов авторы считают вполне обоснованным выполнение ГЛТ у мужчин с промежуточным риском прогрессирования РПЖ.

Источник: Catton C, Lukka H, Julian J, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 5003.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ГОРМОНОЗАВИСИМЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(результаты клинического исследования CHAARTED)

Широко известно, что добавление доцетаксела к андроген-депривационной терапии (АДТ+Д) улучшает общую выживаемость больных метастатическим гормонозависимым раком предстательной железы (РПЖ). Вместе с тем, развитие нежелательных явлений на фоне доцетаксела может значительно ухудшить качество жизни пациентов. В одном из представленных исследований включенные больные метастатическим гормонозависимым РПЖ (n=790) были рандомизированы в две группы: 6 курсов АДТ+Д (n=397) и АДТ (n=393). Качество жизни было оценено перед началом лечения (90% больных), через 3 (84%), 9 (74%) и 12 (69%) мес. терапии. Инструментами для оценки качества жизни выступали шкалы FACT-P, FACT-T, FACIT+Fatigue, а также Brief Pain Inventory (BPI). При анализе полученных результатов к 3 мес. терапии в группе АДТ+Д было отмечено снижение качества жизни по опросникам FACT-P ($p < 0,001$) с восстановлением исходного качества жизни к 12 мес. ($p = 0,38$), а также по шкале FACIT+F ($p < 0,001$). Более того, к 12 курсу в группе АДТ+Д качество жизни было лучше, чем в группе АДТ ($p = 0,04$). Также было отмечено снижение анализируемого показателя по шкалам FACT-T и BPI в обеих группах после 3, 6, 9, 12 мес. При этом по шкале BPI динамика качества жизни в группах АДТ+Д и АДТ значимо не различалась. На основании полученных результатов авторы сделали вывод о преимуществе АДТ+Д над АДТ как в отношении отдаленных результатов, так и качества жизни у больных метастатическим гормонозависимым РПЖ.

Источник: Patrick-Miller L, Chen Y-H, Carducci M, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 5004.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ДОЦЕТАКСЕЛОМ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ИМЕЮЩИХ ВЫСОКИЙ РИСК РЕЦИДИВА ЗАБОЛЕВАНИЯ

(результаты рандомизированного исследования 3 фазы SPCG12)

Авторами настоящего исследования была оценена эффективность адъювантной химиотерапии доцетакселом у больных раком предстательной железы (РПЖ), имеющих высокий риск рецидива заболевания. В период с 2005 г по 2010 г в данное открытое рандомизированное исследование 3 фазы было включено 459 больных. У всех участников исследования была выполнена простатэктомия в радикальном объеме. Больные были рандомизированы на 2 группы, одна из которых получала 6 курсов адъювантной химиотерапии доцетакселом в дозе 75 мг/м² каждые 3 недели (группа А), а у второй – проводилось наблюдение (группа В). Основным критерием эффективности был показатель биохимической безрецидивной выживаемости (увеличение уровня ПСА >0,5нг/мл). Оценка эффективности лечения проводилась каждые 3 мес. в течение 5 лет. Все 6 курсов терапии были проведены у 79,1% больных. Лучевая терапия с симптоматической целью была выполнена у 8% в группе А и 10% пациентов в группе В. Медиана возраста составила 62,2 г., медиана ПСА на момент начала лечения – 0,156. У 83,7% пациентов была рТ3 стадия заболевания, у 37,5% больных сумма баллов по шкале Глисона - 8-10. Из 308 пациентов с выполненной лимфодиссекцией, у 55 (17,5%) были выявлены метастазы в лимфатических узлах. Медиана наблюдения составила 56,8 мес. Разницы в показателе биохимической безрецидивной выживаемости между сравниваемыми группами выявлено не было (р=0,078). Летальный исход был зарегистрирован у 6 пациентов в группе А и 3 больных в группе В. Фебрильная нейтропения развилась у 18,7% больных из группы А. При проведении многофакторного анализа сумма баллов по шкале Глисона (р<0,001), рТ-стадия заболевания (р=0,002) и наличие опухолевых клеток в краях опухоли после операции (р=0,009) были факторами прогноза заболевания (р=0,09). Таким образом, проведение адъювантной химиотерапии доцетакселом не способствует увеличению показателя биохимической безрецидивной выживаемости больных РПЖ с высоким риском рецидива заболевания.

Источник: Ahlgren G, Flodgren P, Tammela T, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 5001.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ АБИРАТЕРОНОМ АЦЕТАТОМ + ЛЕУПРОЛИД АЦЕТАТОМ ± ЭНЗАЛУТАМИДОМ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЛОКАЛИЗОВАННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ИМЕЮЩИХ ВЫСОКИЙ РИСК РЕЦИДИВА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Целью проведения настоящего исследования явилось сравнение эффективности неоадъювантной терапии абиратероном ацетатом (AA) + агонистом гонадотропин-рилизинг гормона (LHRHa) леупролид ацетатом ± энзалутамидом (ENZA) в лечении больных локализованным раком предстательной железы (МРПЖ), имеющих высокий риск рецидива заболевания. Все больные МРПЖ, имеющие высокий риск рецидива заболевания (клиническая стадия T1c/T2 с суммой баллов по шкале Глисона ≥ 8 или стадия $\geq T2b$ с суммой баллов по шкале Глисона ≥ 7 и уровнем ПСА > 10 нг/мл), были рандомизированы в соотношении 2:1 на 2 группы, одна из которых получала 24 недели терапии AA+ENZA+LHRHa, а вторая - AA+LHRHa. Основным критерием эффективности было послеоперационное стадирование заболевания. Простатэктомия была выполнена у 65 пациентов, получивших неоадъювантную терапию, при проведении которой не было выявлено ни одного нежелательного явления (НЯ) ≥ 4 степени. Среди НЯ 3 степени чаще всего встречались подъем уровня печеночных ферментов (13 больных в группе AA+ENZA+LHRHa и 6 пациентов в контрольной группе) и артериальная гипертензия (аналогичная частота встречаемости). Надир ПСА $\leq 0,1$ нг/мл был достигнут у 40/44 (91%) больных в группе ENZA+ AA+LHRHa и 17/21 (81%) пациентов в контрольной группе. “Снижение” стадии первичной опухоли ($\leq pT2N0$) было выявлено у 13/44 (30%) больных в группе ENZA+ AA+LHRHa и 11/21 (52%) пациентов в группе AA+LHRHa ($p=0,07$), включая достижение у 2 больных полного ответа. При стадии заболевания $\leq pT2N0$ чаще встречались низкий уровень экспрессии Ki67 ($p=0,005$) и высокий уровень экспрессии AR-N, ARC19, CYP17 ($p=0,005$). Экспрессия ARV7 чаще встречалась у больных, получивших ENZA+AA+LHRH ($p=0,05$). Таким образом, добавление ENZA к неоадъювантной терапии AA + LHRHa не способствует увеличению эффективности лечения больных локализованным МРПЖ, имеющих высокий риск рецидива заболевания.

Источник: Efsthathiou E, Davis J, Titus M, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 5002.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕРЫВИСТОГО И НЕПРЕРЫВНОГО ВВЕДЕНИЯ ДОЦЕТАКСЕЛА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(результаты рандомизированного исследования 3 фазы PRINCE)

Целью проведения данного рандомизированного исследования 3 фазы было сравнение между собой 2 режимов введения (прерывистого или интермиттирующего и непрерывного) доцетаксела у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРРПЖ). В общей сложности в исследование было рандомизировано 156 больных, одним из которых (n=78) доцетаксел вводился прерывисто, а другим (n=78) – непрерывно. Лечение доцетакселом могло проводиться в дозе 35 мг/м² еженедельно или в дозе 75 мг/м² каждые 3 недели. В группе интермиттирующей терапии лечение доцетакселом проводилось непрерывно в течение 12 недель, затем делался перерыв до развития клинического прогрессирования заболевания (подъем уровня ПСА >4 нг/мл с увеличением на 50% от исходного уровня; прогрессирование, выявленное по данным инструментальных методов обследования, или появление у пациента симптомов прогрессирования заболевания). Основным критерием эффективности был показатель однолетней общей выживаемости (ОВ). Помимо этого оценивались ОВ в целом, выживаемость без прогрессирования (ВБП), медиана времени до неудачи лечения (time to treatment failure) и безопасность сравниваемых режимов. Показатель однолетней ОВ составил 72,6% в группе непрерывной терапии и 75,8% в группе интермиттирующей терапии. Медиана ОВ была 18,3 мес. (95% ДИ: 15-21,5) и 19,3 мес. (95% ДИ: 4,7-6,1), соответственно (p=0,535). Медиана “химиотерапевтических каникул” в группе интермиттирующей терапии составила 15 (1-69) недель. Профиль безопасности препарата был сопоставим между сравниваемыми группами. Таким образом, при оценке показателя однолетней ОВ режимы интермиттирующей и непрерывной терапии доцетакселом у больных КРРПЖ были сопоставимы между собой. В связи с этим режим интермиттирующей терапии может быть одной из терапевтических опций лечения больных данной патологией.

Источник: Cash H, Steiner U, Heidenreich A, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 5005.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ КАБАЗИТАКСЕЛОМ С ДОЦЕТАКСЕЛОМ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАЦИОННО- РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (результаты рандомизированного исследования 3 фазы FIRSTANA)

В клиническом исследовании 3 фазы TROPIC было показано, что терапия кабазитакселом (25 мг/м² x 1 р/д в/в каждые 3 недели) + преднизолоном (10 мг x 1 р/д) способствует значительному увеличению общей выживаемости (ОВ) больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ), получавших ранее доцетаксел, по сравнению с терапией митоксантроном + преднизолоном (ОР 0,70; $p < 0,0001$). Целью проведения клинического исследования 3 фазы FIRSTANA явилось сравнение эффективности терапии кабазитакселом (20 или 25 мг/м² x 1 р/д в/в каждые 3 недели) + преднизолоном с терапией доцетакселом (75 мг/м² x 1 р/д в/в каждые 3 недели) + преднизолоном у больных мКРРПЖ, ранее не получавших лечение. В данном открытом рандомизированном исследовании приняли участие больные мКРРПЖ, которые были рандомизированы в соотношении 1:1:1 на 3 группы, одна из которых получала кабазитаксел в дозе 20 мг/м² x 1 р/д каждые 3 недели + преднизолон, вторая - кабазитаксел в дозе 25 мг/м² x 1 р/д каждые 3 недели + преднизолон и третья - доцетаксел в дозе 75 мг/м² x 1 р/д в/в каждые 3 недели + преднизолон. Основным критерием эффективности был показатель ОВ. С мая 2011 г по апрель 2013 г в исследование было включено 1168 больных (в группу кабазитаксела в дозе 20 мг/м² – 391 человек, в группу кабазитаксела в дозе 25 мг/м² - 389 человек и в группу доцетаксела – 388 человек). Характеристики пациентов в сравниваемых группах были сопоставимы между собой. Медиана числа курсов во всех группах была 9. Медиана ОВ составила 24,5 мес. в группе кабазитаксела в дозе 20 мг/м², 25,2 мес. в группе кабазитаксела в дозе 25 мг/м² и 24,3 мес. в группе доцетаксела (ОР между первой и третьей группами 1,009 (0,85-1,197, $p=0,9967$) и между второй и третьей группами 0,97 (0,819-1,16, $p=0,7574$). Показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП) составил 4,4 мес. в первой группе, 5,1 мес. во второй группе и 5,3 мес. в третьей группе. Показатель частоты объективного ответа (ЧОО) составил 41,6% во второй группе и 30,9% в третьей группе ($p=0,0370$). Нежелательные явления 3-4 степени были выявлены у 41,2% больных в первой группе, 60,1% и 46,0% пациентов во второй и третьей группах, соответственно. Прекращение лечения в связи с развитием нежелательных явлений было у 25,2%, 31,7% и 33,9% больных, соответственно. У больных, получающих кабазитаксел в дозе 25 мг/м², чаще всего встречались фебрильная нейтропения, диарея и гематурия. Напротив, у пациентов, находящихся на терапии доцетакселом, чаще наблюдались периферическая нейропатия, периферические отеки и алопеция. Таким образом, независимо от дозы терапия кабазитакселом не оказалась эффективнее терапии доцетакселом у больных мКРРПЖ, ранее не получавших лечение. Показатель ЧОО был выше в группе больных, получавших кабазитаксел в дозе 25 мг/м². Нежелательные явления реже встречались в группе больных, получавших кабазитаксел в дозе 20 мг/м².

Источник: Sartor A, Oudard S, Sengelov L, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 5006.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ КАБАЗИТАКСЕЛОМ В ДОЗЕ 20 МГ/М² С ТЕРАПИЕЙ КАБАЗИТАКСЕЛОМ В ДОЗЕ 25 МГ/М² В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ДОЦЕТАКСЕЛОМ (результаты рандомизированного исследования 3 фазы)

В клиническом исследовании 3 фазы TROPIC было показано, что терапия кабазитакселом (25 мг/м² x 1 р/д каждые 3 недели) + преднизолоном (10 мг x 1 р/д) способствует значительному увеличению общей выживаемости (ОВ) больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ), получавших ранее доцетаксел, по сравнению с терапией митоксантроном + преднизолоном (ОР 0,70; p < 0,0001). Целью проведения клинического исследования 3 фазы PROSELICA явилось сравнение эффективности и безопасности двух дозовых режимов кабазитаксела (20 и 25 мг/м²) + преднизолона. В данном открытом рандомизированном исследовании приняли участие больные мКРРПЖ с прогрессированием заболевания после предшествующей терапии доцетакселом. Все больные были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы, одна из которых получала кабазитаксел в дозе 20 мг/м² x 1 р/д каждые 3 недели + преднизолон, а вторая - кабазитаксел в дозе 25 мг/м² x 1 р/д каждые 3 недели + преднизолон. Основным критерием эффективности был показатель ОВ. Помимо этого оценивались выживаемость без прогрессирования (ВБП), профиль безопасности проводимого лечения, уровень ПСА, частота объективного ответа (ЧОО) и качество жизни больных. С апреля 2011 г по декабрь 2013 г в исследование было рандомизировано 1200 больных (в группу кабазитаксела в дозе 20 мг/м² - 598 человек и в группу кабазитаксела в дозе 25 мг/м² - 602 человека). Пациенты обеих групп были сопоставимы между собой по основным характеристикам. Медиана числа курсов терапии кабазитакселом в дозе 20 мг/м² была 6, в сравниваемой группе - 7. Показатели выживаемости не различались между сравниваемыми группами (таб.) Нежелательные явления 3-4 степени были выявлены у 39,7% больных в первой группе и 54,5% пациентов во второй группе. У 21,3% пациентов в первой группе и 48,6% больных во второй группе была выявлена нейтропения IV степени. Сепсис развился у 2,2% и 6,1% пациентов, соответственно.

Outcome (HR)	Кабазитаксел, 20 мг/м ² N = 598	Кабазитаксел, 25 мг/м ² N = 602	Кабазитаксел в дозе 20 или 25 мг/м ²
Медиана ОВ, мес	13,4 (12,19-14,88)	14,5 (13,47-15,28)	Верхний уровень 98,89%,
Медиана ВБП, мес	2,9 (2,79-3,45)	3,5 (3,12-3,94)	ОР (95% ДИ): 1,099 (0,974-1,24)
Уровень ПСА, %	29,5 (25,6-33,3)	42,9 (38,8-47,1)	p < 0,0001
ЧОО, n/N	50/271 18,5%	60/256 23,4%	

Таким образом, ОВ больных мКРРПЖ с прогрессированием заболевания после доцетаксела и получавших терапию кабазитакселом в дозе 20 мг/м², не была ниже ОВ аналогичной группы больных, получавших кабазитаксел в дозе 20 мг/м², и характеризовалась меньшей частотой развития нежелательных явлений.

Источник: *Bono J, Hardy-Bessard A-C, Kim C-S, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 5008.*

РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ АНДРОГЕНОВ, НАХОДЯЩИХСЯ В ЯДРЕ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК, В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (результаты рандомизированного исследования 2 фазы TAXYNERGY)

Целью проведения рандомизированного исследования 2 фазы TAXYNERGY была оценка уровня рецепторов андрогенов, находящихся в ядре циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК), у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ), ранее не получавших лечение. Все участники исследования были рандомизированы в соотношении 2:1 на 2 группы, одна из которых получала первую линию химиотерапии доцетакселом, а вторая – кабазитакселом. Те больные, у которых к 4 курсу терапии уровень снижения ПСА не был $\geq 30\%$, начинали получать препарат противоположной группы. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, развития признаков непереносимой токсичности или отказа пациента. Сбор ЦОК выполнялся несколько раз на протяжении исследования. В общей сложности в исследование было рандомизировано 63 больных ($n=41$ в группу доцетаксела и $n=22$ в группу кабазитаксела). Медиана возраста составила 71 г; общесоматический статус по шкале ECOG ≤ 1 был у 93,7% пациентов. Группы больных были сопоставимы по основным характеристикам. У 33 участников исследования (52,4%; доцетаксел 48,8% и кабазитаксел 59,1%) к 4 курсу терапии уровень ПСА снизился более $\geq 30\%$. Из 30 больных (47,6%), у которых уровень ПСА не снизился более $\geq 30\%$ к 4 курсу, 15 пациентов (23,8%; доцетаксел 29,3% и кабазитаксел 13,6%), были переведены на терапию препаратом противоположной группы и оставшиеся 15 прекратили лечение. У 8/15 (53,3%) пациентов, переведенных на терапию препаратом противоположной группы, ПСА снизился $\geq 50\%$. В общей сложности у 35 (55,6%) больных подтвердилось снижение уровня ПСА $\geq 50\%$. У больных со снижением ПСА $\geq 50\%$ среднее значение рецепторов андрогенов, находящихся в ядре ЦОК снизилось на 6,5%, в то время как в группе больных, у кого данное снижение не было достигнуто, уровень рецепторов увеличился на 6,1% ($p = 0,029$). Медиана ВВП составила 9,1 мес. (95% ДИ 4,9-11,7). При медиане наблюдения 14 мес. медиана ОВ не была достигнута. Среди нежелательных явлений в группах больных, получавших доцетаксел или кабазитаксел постоянно или переведенных на терапию препаратом противоположной группы, встречались диарея (48%; 63%; 60%), тошнота (30%; 53%; 47%), нейтропения (19%; 32%; 13%) и фебрильная нейтропения (19%; 16%; 0%).

Источник: Tagawa S, Antonarakis E, Saad F, et al. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 5007.



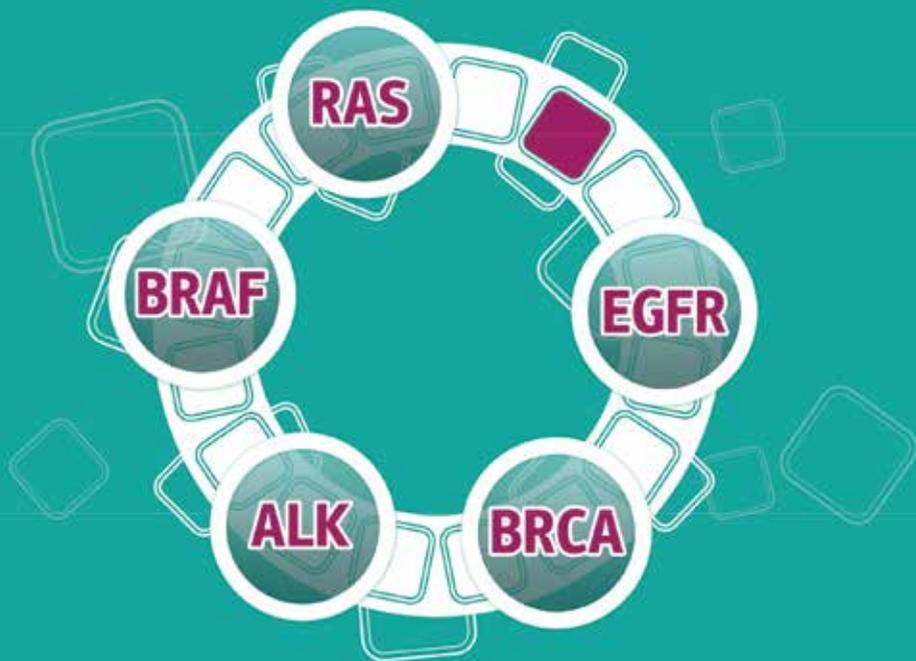
Газета Российского общества клинической онкологии
Специальный выпуск (Лучшее по материалам конгресса
Американского общества клинической онкологии 2016),
Номер 7 - 2016
Тираж 2000 экз. Заказ 600.

Составители: А. Петрова, И. Тимофеев

При перепечатке материалов
необходимо получить разрешение редакции



Национальная программа общества клинической онкологии
**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА
ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**



WWW.CANCERGENOME.RU

