



РосОнкоВебу 20 ЛЕТ: СЕНТИМЕНТАЛЬНЫЕ ВОСПОМИНАНИЯ



**Тюляндин Сергей
Алексеевич
Российский
онкологический
научный центр
им. Н.Н. Блохина, Москва**

Стал замечать, что с возрастом все больше становится юбилейных дат по различным поводам. Часть из этих дат связана отнюдь не с самыми приятными воспоминаниями, часть из них заставляет вспомнить славную молодость. Одна из таких дат состоится в этом декабре. Будет 20 лет с того момента, как появился в интернете сайт РосОнкоВеб. Не берусь утверждать, что РосОнкоВеб был первым онкологическим сайтом, открытым в России. Уже тогда существовал сайт энтузиаста интернета доктора Кузьмина «Онкодом». Но надо признать, что это был камерный проект, сфокусированный на новостях онкологической жизни в Москве, проблемах торакальной онкологии, которые были близки автору сайта, и жизни 62 городской больницы г. Москвы, где он работал последние годы. Появились примерно в то же время и другие проекты на онкологическую тему в интернете, но большинство из них незаметно исчезло со временем.

РосОнкоВеб, появившись 20 лет назад, продолжает свое существование как основной онкологический портал, предназначенный для профессиональных онкологов и врачей других специальностей, занимающихся различными аспектами диагностики, лечения и реабилитации онкологических больных. Мне показалось важным в приближении этой юбилейной даты вспомнить, как это начиналось и продолжается сейчас, рассказать о людях, которые поддержали, делали и делают этот проект. Пусть это будет знаком признательности и благодарности за их работу.

Мне повезло в жизни. У меня был друг детства Сергей Петрович Бородько. Сережа был необыкновенно одаренным человеком. Он умел распознавать будущее, увидеть то, что вскоре вторгнется в нашу жизнь, как ураган, и станет ее неотъемлемой частью, без которой мы не представляем наше существование. По профессии физик-атомщик, он после окончания МИФИ, работая в Курчатовском институте, сосредоточился на информационных технологиях и компьютерной технике. Вскоре он был инициатором создания компании «Демос», которая первая в России в конце 80-х годов запустила компьютерную сеть и разработала сервис электронной почты. В это время ваш покорный слуга, вернувшись из Австралии, где обучился компьютерной грамотности, стал одним из первых активных пользователей почтового сервиса «Демос». А затем «Демос» стал первым провайдером интернета в России, разработчиком программного обеспечения для его существования и создателем сайтов для первых пользователей. В то время я был частым гостем офиса «Демоса», где я встречался с Сергеем и его сотрудниками, многие из которых были или стали моими друзьями. За дружескими разговорами



**Сергей
Петрович Бородько**

они открывали для меня новый мир информационных технологий, который должен изменить развитие науки, образования, культуры, да и вообще характер всей нашей жизни. Вот в один из таких дружеских вечеров я и услышал вопрос: «А онкологические сайты в России есть?»

Я счастливый человек, ибо компьютер на моем столе появился в 1989 году и с тех пор является одним из важнейших инструментов моей профессиональной деятельности. Но в середине 90-х компьютеры на столах онкологов на работе или дома были большой редкостью. В то время в США компьютеры уже стали неотъемлемой частью профессиональной и личной жизни большинства образованных американцев. Поэтому в этой стране стали появляться сайты онкологической тематики как для профессионалов, так и для больных и их родственников. Но онкологические сайты в России для единичных владельцев компьютеров (которые при этом не были подключены к интернету) представлялись мне большой утопией.

Однако при размышлении я пришел к мысли, что пользователь и интернет – это движение навстречу друг другу. Пользователь не ис-

пытывает никакой потребности в компьютере, интернете и сайтах, нужных ему для профессиональной деятельности и повседневной жизни, потому что их или просто нет, или, если они есть, он не знает об их существовании. Создание сервисов в сети, нужных потенциальному пользователю, будет катализатором компьютеризации и активного использования интернета. На вопрос, что первично, сначала компьютеризация, а потом создание сайтов, или наоборот, ответ – ни то, ни другое. Это параллельные процессы, по мере создания сайтов и необходимых сервисов появится мощный стимул компьютеризации и выхода в интернет. И надо быть к этому готовым. Так родилась идея РосОнкоВеба, который заработал в начале декабря 1997 года.

Но родившись, идея не смогла бы осуществиться без финансовой и технической поддержки компании «Демос». «Демос» бесплатно разработал сайт и осуществлял его поддержку на протяжении долгого времени. Разработчиком сайта был сотрудник «Демоса» Олег Комляков. Олег – замечательный человек и отличный профессионал. Он сделал сайт, который не только отвечал технически потребностям того времени, но и предусмотрел возможность дальнейшего его развития по мере роста популярности. А она, популярность, не заставила себя долго ждать.

РосОнкоВеб изначально задумывался как сайт для профессионалов. Поэтому важнейшей задачей было наполнение сайта информацией, которая бы была полезной онкологу. Спасибо молодым сотрудникам отделения кинической фармакологии, что они на первых этапах активно включились в эту работу. Еще одной прикладной задачей РосОнкоВеба была информационная поддержка Российской онкологической конференции, затем переросшей в ежегодный конгресс, двадцатилетие которого мы будем отмечать в ноябре этого года. Опо-

вещение, регистрация и материалы конгресса стали мощным стимулом посещения РосОнкоВеба.

РосОнкоВеб успешно развивался, но в какой-то момент основатель сайта морально устал. Это тяжелая работа. Для того чтобы сайт был интересен, необходимо, чтобы там с постоянной периодичностью появлялось что-то интересное и нужное посетителям. А это требовало постоянной работы для подготовки материалов для сайта без возможности расслабиться и заняться чем-то иным. Вероятно, я проявил слабость, но в тот момент мне показалось, что я исчерпал свои возможности развивать сайт дальше. Я благодарен компании «Инфомедиа Паблицерз» и в первую очередь Андрею Владимировичу Скворцову, что в этот момент мне была оказана поддержка и заботу о сайте и его развитии взяли на себя сотрудники этой компании. Переход из одних рук в другие – всегда сложная процедура для переходящего. Не все получалось, однако сайт выжил. Новая жизнь пришла с момента образования профессионального Российского общества клинической онкологии. РосОнкоВеб стал официальным сайтом Общества. Смело могу сказать (официальная статистика это подтвердит), что это самый известный и наиболее посещаемый профессиональный сайт в Рунете. Это большая заслуга исполнительного директора общества Ильи Тимофеева и сотрудника компании «Инфомедиа Паблицерз» Вячеслава Кравченко.

Сережа Бородько скоропостижно скончался в 2005 году в возрасте 47 лет. Он оставил после себя много хорошего, прежде всего, добрую память. РосОнкоВеб – еще один повод вспомнить добрым словом его и его детище – компанию «Демос». Ведь и РосОнкоВеб в какой-то степени его детище, которое живет, развивается и, я надеюсь, будет жить еще долго. Хотя, как я понял с возрастом, ничто не вечно...

**В 2017 году Российское общество
клинической онкологии планирует ряд
мероприятий, посвященных 20-летию
старейшего онкологического портала
в российском интернете.**

ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ УСПЕШНО УЧАСТВУЕТ В РЕАЛИЗАЦИИ МОДЕЛИ ОТРАБОТКИ ОСНОВНЫХ ПРИНЦИПОВ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Непрерывное медицинское образование сегодня – это обязательное для медицинских и фармацевтических работников постоянное обучение по программам повышения квалификации, которое начинается после получения специальности и длится в течение всей профессиональной жизни.

Основная цель непрерывного медицинского образования (НМО) – обеспечение гарантии гражданам РФ, что в медицинских организациях оказывается качественная и безопасная медицинская помощь в соответствии с международными показателями.

Что нужно знать врачу о новой системе образования?

С 1 января 2016 года вступила в силу статья 69 Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ, в соответствии с которой право на осуществление медицинской деятельности в Российской Федерации имеют лица, получившие медицинское или иное образование в Российской Федерации в соответствии с федеральными государственными образовательными стандартами и имеющие свидетельство об аккредитации специалиста.

Аккредитация специалиста – процедура определения соответствия лица, получившего медицинское, фармацевтическое или иное образование, требованиям к осуществлению медицинской деятельности по определенной медицинской специальности либо фармацевтической деятельности. Аккредитация специалиста проводится аккредитационной комиссией по окончании освоения им профессиональных образовательных программ медицинского образования или фармацевтического образования не реже одного раза в пять лет.

В целях реализации Программы развития здравоохранения и обеспечения перехода к системе аккредитации образован Координационный совет при Министерстве здравоохранения Российской Федерации (sovetnmo.ru). Контроль над деятельностью этого совета осуществляет лично министр здравоохранения, а возглавляют его заместитель министра И.Н. Каграманян и президент Национальной медицинской палаты Л.М. Рошаль. В составе совета более 40 членов – представители Минздрава России, руководители профессиональных медицинских обществ по специальностям, специалисты в области отечественной медицинской науки и образования.

Система непрерывного медицинского образования, внедренная в большинстве развитых стран, успешно стартовала в России в виде модели отработки основных принципов НМО специалистов с высшим медицинским образованием.

В 2014 г. отработывался проект непрерывного профессионального медицинского образования. Участие врачей в реализации модели осуществлялось на добровольной основе путем заключения соответствующего договора с образовательной организацией.

Проект реализовывался с учетом принципов НМО:

- ♦ непрерывности обучения (отдельными модулями, циклами, путем прохождения отдельных учебных мероприятий в течение всего календарного года);
- ♦ применения электронного обучения и ДОТ (доля дистанционных технологий и электронного обучения в образовательной программе должны составлять не менее 50%);
- ♦ учет наиболее актуальных проблем практического здравоохранения при формировании программ;
- ♦ сетевое взаимодействие образовательных и профессиональных общественных медицинских организаций.

В 2015 г. продолжалась работа по реализации модели отработки основных принципов НМО. Перечень участников был расширен на все врачебные специальности и все регионы РФ, а срок реализации модели пролонгирован до конца 2020 г.

Главный принцип НМО в России – образование должно осуществляться на основании партнерства государственных бюджетных образовательных учреждений (ГБОУ) и профессиональных обществ, а существующая система последипломного образования должна развиваться. ГБОУ и общества будут совместно разрабатывать образовательные программы для медицинских работников с тем, чтобы темы взаимодополняли друг друга и не дублировались, а требования к образовательным материалам и мероприятиям были едины.

Обучение будет персонализировано, а это означает, что каждый работник будет самостоятельно составлять свой индивидуальный план развития на предстоящий год, выбирая из программы наиболее значимые для него темы. Участие в модели отработки основных принципов НМО дает врачу возможность самостоятельно выбирать программу дополнительного профессионального образования (ДПО), тематику учебных мероприятий и электронных образовательных модулей.

Программы ДПО образовательных организаций размещены на сайте edu.rosminzdrav.ru (доступны после регистрации).

В рамках реализации модели отработки основных принципов НМО с 2016 года специалисту с высшим медицинским образованием предлагается на добровольной основе пройти дополнительное профессиональное обучение по программе не менее 144 часов: не менее 108 часов – по программе образова-

тельной организации и не менее 36 часов – на учебных мероприятиях и по учебным материалам (в т.ч. 16 часов участия в учебных мероприятиях: конференциях, семинарах, мастер-классах и т.д., и 20 часов самостоятельного обучения по электронным учебным модулям в сети Интернет).

Перечень учебных мероприятий и электронных учебных модулей, прошедших оценку на соответствие установленным требованиям к учебным мероприятиям и материалам для НМО и обеспеченных кредитами, размещен в разделах сайта sovetnmo.ru.

Известно, что для обучения врачей на территории РФ применяется система электронных обучающих модулей от компании BMJ PUBLISHING GROUP LIMITED – издательства Британского общества врачей, представляющего доступный информационный ресурс для врачей-терапевтов и врачей общей практики. Готовые модули рекомендованы для использования в системе НМО Координационным советом по развитию НМО и размещаются на информационном портале Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России: sovetnmo.ru. Врач может выбирать модули по своей специальности, ориентируясь на аннотацию, раскрывающую образовательную цель модуля. После успешного изучения модуля врач получает 1 кредит, который зачисляется в его персональное портфолио. Образовательная активность при ведении портфолио измеряется в кредитах. 1 кредит присуждается за 1 час учебной деятельности.

Принцип непрерывности образования будет реализован путем равномерного распределения модулей (блоков) программы по годам.

Учет образовательной активности будет происходить в часах или кредитах (1 час, как правило, равен 1 кредиту). Вся информация, накопленная работником за 5 лет, будет отражаться в его персональном отчете об исполнении индивидуального плана развития. Этот отчет будет доступен в личном кабинете на сайте edu.rosminzdrav.ru.

В соответствии с вышеуказанными принципами каждый врач должен за год накопить не менее 50 кредитов (50 часов образовательной активности), а за 5 лет – 250 кредитов.

Внедрение системы НМО и использование современных образовательных технологий станет основой для поэтапного введения с 2021 года аккредитации медицинских специалистов на основе НМО как системы допуска к осуществлению медицинской деятельности.

Переход к процедуре аккредитации специалистов осуществляется поэтапно с 1 января 2016 года по 31 декабря 2025 года включительно.



Рисунок. Система допуска к профессиональной деятельности через процедуру аккредитации специалиста.

В период времени с 1 января 2016 года по 1 января 2021 года допуск к профессиональной деятельности осуществляется как через аккредитацию, так и через сертификацию специалиста, в зависимости от срока прохождения «последней» сертификации или аккредитации специалиста.

Специалисты, прошедшие «последнюю» сертификацию до 1 января 2016 года, после истечения срока полученного сертификата еще однократно будут допускаться к профессиональной деятельности через «привычную всем» процедуру сертификации специалиста (1 раз в 5 лет – образовательный цикл с посещением лекций и сдачей итогового экзамена). При этом сертификаты специалиста, выданные медицинским и фармацевтическим работникам до 1 января 2021 года, действуют до истечения указанного в них срока.

Если срок действия сертификата у вас заканчивается в 2016 году (и в последующих годах), то процедуру сертификации вы будете проходить уже по системе НМО. В дальнейшем по окончании срока действия сертификата – повторную аккредитацию.

Специалисты, прошедшие «последнюю» сертификацию или аккредитацию специалиста после 1 января 2016 года, будут допускаться к профессиональной деятельности только через процедуру аккредитации специалиста.

Модернизация системы последипломного медицинского образования происходит за счет готовно-

сти и желания профессиональных медицинских обществ активно заниматься образованием и повышением квалификации медицинских работников.

Общество клинической онкологии зарегистрировано на сайте sovetnmo.ru в качестве организатора (провайдера) учебных мероприятий, а также вошло в состав профессиональных обществ, участвующих в реализации модели отработки основных принципов непрерывного медицинского образования.

В задачу комиссии, ответственной за аккредитацию в рамках новой системы образования по принципам НМО, входит оценка и допуск образовательных мероприятий к аккредитации.

Зачем участвовать в реализации модели?

В настоящее время медицинские работники обязаны не реже одного раза в пять лет повышать квалификацию – проходить обучение в объеме 144 часов (4 недели) для продления права осуществлять профессиональную деятельность.

В модели реализации отработки основных принципов НМО врачам предлагается пройти обучение по новой программе, в которой 108 академических часов реализуется образовательной организацией (не менее 50% с использованием дистанционных технологий), а 36 часов – за счет образовательной активности, предоставляемой медицинскими профессиональными некоммерческими организациями

по специальностям. Из указанных 36 часов 16 часов набираются путем участия в аудиторных (конференции, семинары, мастер-классы и т.п.) или онлайн (вебинары, интернет-лекции) учебных мероприятиях и 20 часов – при самостоятельном изучении электронных учебных модулей.

Врачи принимают участие в Модели на добровольной основе. По окончании обучения врач представляет в образовательную организацию отчет об образовательной активности в рамках НМО.

Чтобы принять участие в реализации модели, врачу необходимо:

1. Выбрать программу ДПО в образовательной организации (список организаций доступен в разделе «Организации» на сайте sovetnmo.ru).
2. Заключить договор с образовательной организацией на обучение по выбранной программе.
3. Зарегистрироваться на сайте sovetnmo.ru в разделе «План обучения» (это ваш «личный кабинет» на сайте), начать планирование образовательной активности.
4. Выбрать интересующие мероприятия и электронные модули, опубликованные на сайте sovetnmo.ru в разделах «Мероприятия» и «Модули» соответственно.

Учет образовательной активности

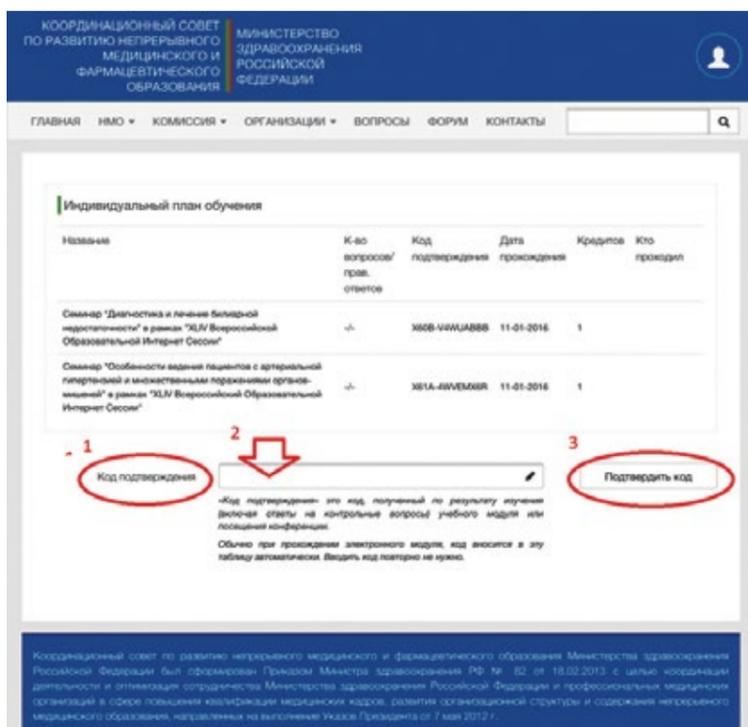
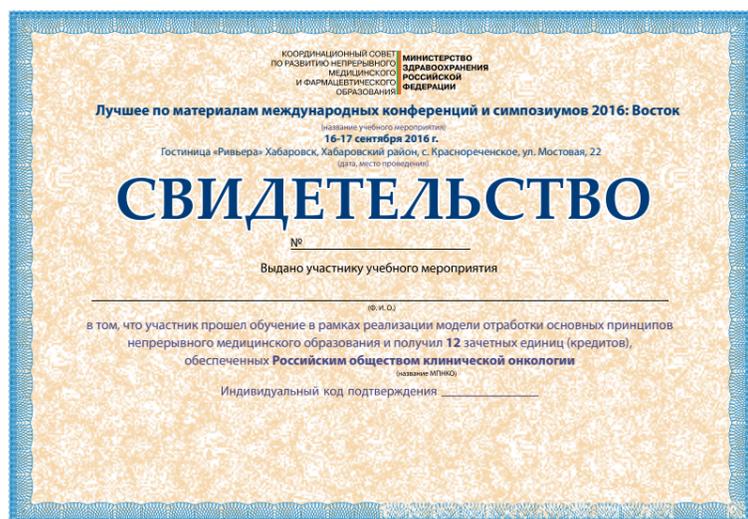
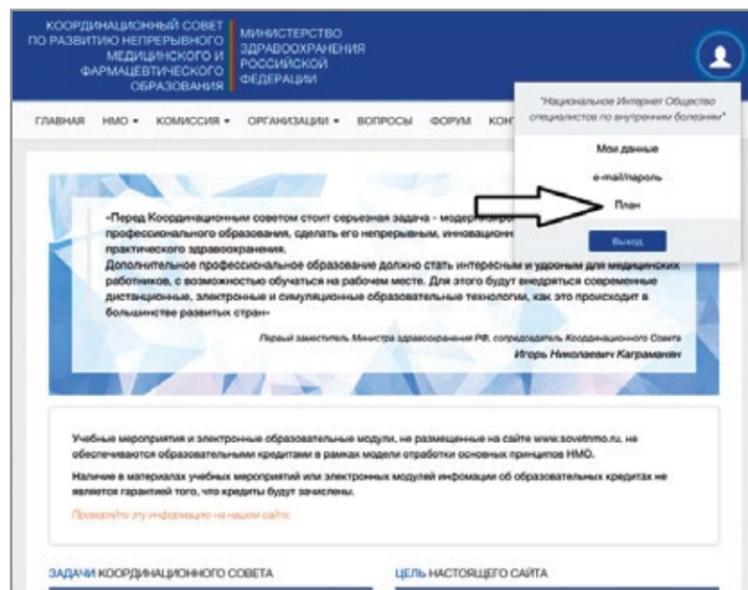
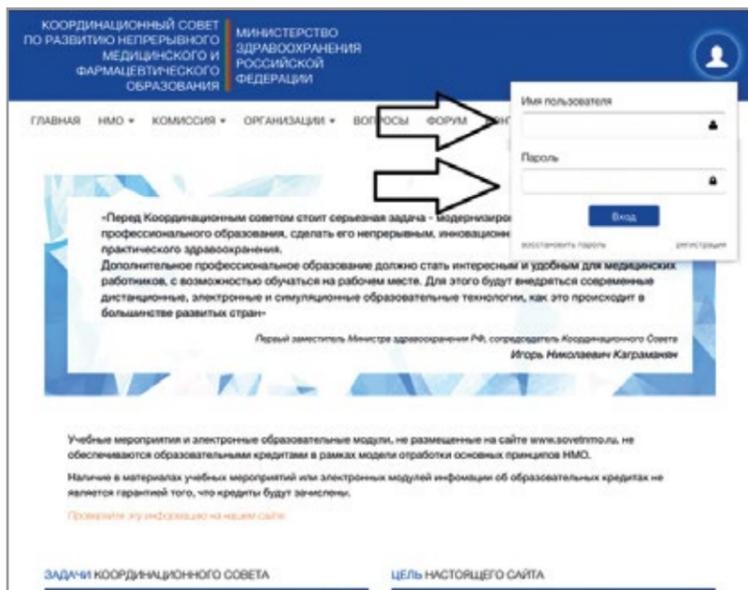
По итогам учебных мероприятий, обеспеченных кредитами, всем слушателям выдается Свидетельство НМО установленного образца с указанием индивидуального кода подтверждения. При вводе (активации) данного кода в специальном поле в разделе «План обучения» (ваш «личный кабинет» на сайте) появляется запись о прохождении учебного мероприятия. Информация об успешном изучении размещенных на сайте электронных образовательных модулей добавляется в раздел «План обучения» автоматически.

Что такое Свидетельство НМО?

Свидетельства НМО выдаются организаторами (провайдером) учебных мероприятий. Информационные электронные сообщения о начислении кредитов направляются зарегистрированным пользователям по электронному адресу, указанному при регистрации, после активации индивидуальных кодов или по прохождению электронного учебного модуля. Пользователи должны обеспечить сохранность указанных документов и информации для подтверждения, при возникновении такой необходимости, накопленных кредитов.

Индивидуальный код подтверждения (ИКП)

Индивидуальный код подтверждения является буквенно-числовой комбинацией, состоящей из 13 символов, и имеет вид XXXX-



XXXXXXX. В коде используются латинские буквы (кроме «О») и цифры. Для активации кода необходимо ввести код без учета регистра ввода, дополнительных пробелов и символов. ВНИМАНИЕ: Буква «О» в коде не используется, следует вводить «ноль»!

Портал непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России edu.rosminzdrav.ru

Портал для специалистов в сфере здравоохранения, обеспечивающий организацию и учет образовательной активности в рамках непрерывного медицинского и фармацевтического образования.

учения по специальности, планировать и учитывать свою образовательную активность;

- ♦ выбирать программы для обучения в рамках модели отработки основных принципов непрерывного медицинского образования и/или с применением образовательного сертификата вне пятилетних циклов обучения по специальности. Для регистрации потребуется ввести номер диплома о прохождении «последнего» курса повышения квалификации.

Для чего нужно синхронизировать аккаунты на порталах edu.rosminzdrav.ru и sovetnmo.ru?

Синхронизация аккаунтов необходима для того, чтобы образовательная активность за счет различных образовательных мероприятий (конференции, семинары, мастер-классы и т.п., в том числе проводимые с использованием дистанционных образовательных технологий (вебинары), дистанционные интерактивные образовательные модули), учет которой специалист ведет на сайте sovetnmo.ru, отображалась в Личном кабинете на портале edu.rosminzdrav.ru.

Как синхронизировать аккаунты на портале edu.rosminzdrav.ru и sovetnmo.ru?

Процедура синхронизации аккаунтов описана в Личном кабинете на портале edu.rosminzdrav.ru, в разделе «Личные сведения». Синхронизация проводится один раз и занимает определенное время.

Простая математика RUSSCO

Если вы врач-онколог (имеете сертификат специалиста и диплом об окончании интернатуры/ординатуры по специальности онкология), то посещая мероприятия RUSSCO, вы сможете накопить необходимое число баллов (кредитов).

Например: Цель: 250 баллов за 5 лет. Значит, в среднем вам нужно набирать по 50 баллов в год. Количество возможных баллов за мероприятия RUSSCO – от 1 до 9 баллов. В среднем это 3-4 балла. Соответственно, посещая по 1-2 мероприятия в месяц, вы можете набрать необходимое количество баллов в год.

Следите за информацией на сайте и участвуйте в реализации модели НМО.

Источники информации для статьи:

- edu.rosminzdrav.ru
- sovetnmo.ru
- RosOncoWeb.ru
- rsph.ru
- consultant.ru
- rosomed.ru
- Ассоциация медицинских обществ по качеству (АСМОК)

Законодательная база:

- Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 №323-ФЗ (действующая редакция, 2016)
- Федеральный закон «Об образовании в Российской Федерации» от 29.12.2012 №273-ФЗ



Результаты совместной акции RUSSCO - UNIM «МЕСЯЦ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ»



По итогам месяца морфологической поддержки, объявленного Российским обществом клинической онкологии совместно с компанией ЮНИМ, в рамках которого каждый онколог мог получить быстрое, качественное и точное морфологическое исследование, было проведено 20 консультаций по спорным онкологическим случаям из текущей практики членов RUSSCO.

В акции приняли участие врачи из Астрахани, Нижнего Новгорода, Новосибирска, Тольятти, Смоленска, Уфы и других городов. Лидирующими клиническими диагнозом были метастазы без первичного очага, лимфопролиферативные заболевания и рак молочной железы.

В одном из рассмотренных случаев диагноз изменился кардинально – в операционном материале (радикальная мастэктомия по Маддену) был выявлен абсцесс, в лимфатических узлах синус-гистиоцитоз, а также реактивная фолликулярная гиперплазия. Входящим же диагнозом был рак молочной железы с метастазами в лимфоузлы.

При верификации ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы было использовано 18 иммуногистохимических маркеров, оценив которые в совокупности с гистологической картиной и клиническими данными, врачами был финализирован диагноз, ранее не предполагаемый клиницистом.

Благодаря программному обеспечению для морфологической диагностики Digital Pathology®, все случаи были просмотрены коллегиально патологами из России и Норвегии.

Компания UNIM, специализирующаяся на морфологической диагностике онкологических заболеваний, представляет вашему вниманию проект:

«Морфологическая поддержка»

UNIM предлагает каждому клиническому специалисту из любого региона России получить быстрое, качественное и точное морфологическое исследование по спорным онкологическим случаям из своей практики.

В исследование входит:

- доставка в обе стороны из любого региона России, пробоподготовка и оцифровка препаратов.
- создание случая в системе DigitalPathology®, где консилиум патоморфологов, специализирующихся на данном виде опухолевых процессов выскажет свое мнение.
- при необходимости изготовление новых гистологических препаратов, а также проведение ИГХ исследования.
- участие в диагностике принимают ведущие патологи России, ЕС и США.



Диагностика проводится с использованием программного обеспечения Digital Pathology®.



Для обращения достаточно
связаться с нами по почте: info@unim.su
или по бесплатному телефону: **8-800-555-92-67**

ПРЕДЛОЖЕНИЕ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ ПО ВКЛЮЧЕНИЮ ПАЗОПАНИБА В СПИСОК ЖНВЛП БЫЛО РАССМОТРЕНО ПОЛОЖИТЕЛЬНО



8 сентября состоялось заседание Комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения, на котором рассматривалось включение различных препаратов в список Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП).

Основываясь на опросе членов RUSSCO, проведенного 2 года назад, и внутренней экспертизе, Российское общество клинической онкологии ежегодно подает

рекомендованные препараты. В 2016 году RUSSCO вынесло на рассмотрение Минздрава досье на пазопаниб как важный таргетный препарат в терапии сарком, а также препарат первой линии терапии метастатического рака почки.

Члены Комиссии Министерства здравоохранения утвердили включение пазопаниба в Перечень ЖНВЛП, что позволит регулировать цену на препарат. Кроме того, Перечень ЖНВЛП служит основой для разработки региональных перечней субъектов Российской Федерации и формулярных перечней

лекарственных средств медицинских организаций стационарного типа. Все это позволит сделать препарат доступнее пациентам.

Кроме пазопаниба в Перечень вошел ранее подаваемый RUSSCO панитумумаб. Также Комиссия рассмотрела включение кризотиниба, афатиниба, дабрафениба и траметиниба.

На Заседании Правления Общества было решено продолжить работу по включению новых препаратов в Перечни, разработать критерии оценки и подготовить досье на новые препараты в 2017 году.

IDEA AWARD: ПРИЕМ ЗАЯВОК ИЗ РОССИИ С НОВА ОТКРЫТ



21 сентября Комитет Американского общества клинической онкологии (ASCO) рассмотрел предложение И.В. Тимофеева, директора Российского общества клинической онкологии и нового члена Рабочей группы IDEA ASCO, о возврате возможности участвовать в программе IDEA онкологам из России. Российские онкологи смогут подать заявку уже в этом году (номинация 2017).

Международная награда за развитие и образование (International Development and Education Award, IDEA) вручается Американским обществом клинической онкологии (ASCO) молодым онкологам за их достижения.

Награда включает стажировку по специальности в онкологическом центре США, встречу с менторами – самыми известными специали-

стами в онкологии, бесплатное участие в ежегодном конгрессе ASCO с оплатой транспортных расходов, бесплатное членство на протяжении 3 лет в ASCO и подписку на Journal of Clinical Oncology. Также победители входят в клуб IDEA ASCO, собрание которого проводится ежегодно на конгрессе ASCO. Отбор номинантов осуществляется Рабочей группой в преддверии ежегодного конгресса ASCO на основании полученных тезисов докладов и резюме участников. Подать заявку на IDEA Award можно начиная с ноября 2016 и до февраля 2017 вместе с тезисами на ASCO 2017.

Больше информации по ссылке: www.conquercancerfoundation.org/international-development-and-education-award

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЧЛЕНСТВА В ESMO ДЛЯ ОНКОЛОГОВ ИЗ РОССИИ

Ухудшение состояние экономики в России в последние годы привело к тому, что в соответствии с критериями Всемирного Банка Россия опустилась до уровня развивающихся стран выше среднего (upper-middle-income economy countries). Европейское общество медицинской онкологии (European Society of Medical Oncology) с целью поддержки коллег из России снизило годовой членский взнос со 175 евро до 50 евро.

Новый членский взнос может быть оплачен на конгрессе ESMO в Копенгагене или онлайн. Онкологи, оплатившие членский взнос, получают сниженный регистрационный взнос для участия в конгрессе. Другие категории членства в ESMO представлены в таблице ниже и на сайте ESMO.

5 причин стать членом ESMO

Annals of Oncology Journal

Доступ к журналу Annals of Oncology, официальному журналу ESMO (12 выпусков в год, impact factor 7.040).

OncologyPRO

Доступ к OncologyPRO – профессиональному веб-порталу, доступному только для членов ESMO. Здесь вы можете найти новости науки, образовательные и научные материалы.

ESMO Conferences

Значительные скидки на посещение ESMO Conferences.

ESMO Educational Resources

Категория специалистов	Годовой членский взнос
Medical Doctors (врачи-онкологи после завершения всего обучения)	Полный взнос – 175€; члены RUSSCO – 75€ (доступ к электронной и бумажной версиям журнала Annals of Oncology); врачи из России – 50€ (доступ только к электронной версиям журнала Annals of Oncology).
Scientists, Statisticians and Data Specialists, Pharmacists	50€ (доступ к электронной и бумажной версиям журнала Annals of Oncology)
Medical doctors, basic scientists and other healthcare professionals in training who are under the age of 40 (врачи, ученые и другие специалисты в области медицины в возрасте до 40 лет, проходящие обучение в интернатуре/ординатуре/аспирантуре)	25€ (доступ к электронной и бумажной версиям журнала Annals of Oncology)
Nurses (средний медицинский персонал)	25€ (доступ только к электронной версии журнала Annals of Oncology)

Доступ к ESMO educational material, включающие ESMO Examination, CME тесты, сертификаты, интерактивные образовательные модули, доступ к руководствам и образовательным программам). Для членов ESMO доступен широкий спектр очных образовательных мероприятий продолжительностью от двух дней и до двух лет.

ESMO News and Network

Подпишитесь на рассылку, и вы всегда будете в курсе самых последних научных новостей.

Как можно стать членом ESMO?

Сделать это можно как онлайн, так и на ежегодном Российском онкологическом конгрессе на стенде ESMO.



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
28 ОКТЯБРЯ 2016
гостиница Краун
Плаза Лиговский

Конференция
ВОЗМОЖНОСТИ
СОВРЕМЕННОЙ ИММУНОТЕРАПИИ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

ОБЗОР КОНГРЕССА ПО ПРОТОННОЙ ТЕРАПИИ PTCOG 55



**Назаренко Алексей
Витальевич**
НИИ клинической
и экспериментальной
радиологии
ФГБНУ «РОНЦ
им. НН.Блохина»
МЗ РФ, Москва

В Центре протонной терапии в Праге с 22 по 28 мая 2016 года состоялась очередная, ежегодная встреча общества Particle Therapy Co-Operative Group. PTCOG 55 – это мероприятие, ориентированное на инновации, где активно поддерживаются любые начинания и дискуссии, связанные с развитием и поиском новых технологий в адронной (протонно-ионной) терапии.

Создание Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG)

В январе 1985 года группой ученых, заинтересованных в изучении дизайна протонных ускорителей, технологий и клинических испытаний, была организована первая серия встреч в лаборатории Ферми. С тех пор название этого общества – Кооперативная группа протонной терапии, Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG). В 1990 году основана Национальная ассоциация протонной терапии (NAPT) – некоммерческая организация, существующая благодаря специалистам, работающим в протонных центрах и входящих в состав сообщества.

Программа конференции PTCOG 55 была как всегда очень насыщенной. Первый день был открыт докладами таких известных ученых, как Zelig Tochner (USA), Gerhard Kraft (Germany), Alejandro Mazal (France), Jay Flanz (USA). В их лекциях особое внимание было уделено истории развития адронной терапии, радиобиологическим, техническим и клиническим аспектам, а также вопросам планирования протонно-ионной лучевой терапии.

В США, до сих пор являющихся лидером протонной лучевой терапии по числу облученных пациентов, продолжили наращивать число клинических центров ПЛТ. Европейские страны стали быстро ликвидировать отставание в стро-



**Глебовская Валерия
Владимировна**
НИИ клинической
и экспериментальной
радиологии
ФГБНУ «РОНЦ им.
НН.Блохина» МЗ РФ,
Москва

ительстве центров ПЛТ. Опираясь на имеющийся национальный промышленный потенциал, Германия высокими темпами стала реализовывать клинические протоколы лечения в центрах ПЛТ в Мюнхене, Эссене. На сегодняшний день в мире уже насчитывается более 50 центров протонной лучевой терапии, из которых более половины – клинические. Наибольшее их число имеется в США, Японии, Германии, Франции. Также протонные центры уже работают в Швейцарии и Италии, в Англии, Канаде, Швеции, Южной Корее, ЮАР, Чехии, Польше, Китае.

В течение прошедших 50 лет, несмотря на очень высокую стоимость создания центров протонной терапии и процедур облучения, во всех развитых и во многих развивающихся странах стабильно шел процесс их строительства, освоения, расширения спектра облучаемых локализаций, приобретения и расширения клинического опыта. В настоящее время протонная терапия эффективно используется в лечении многих онкологических заболеваний. На PTCOG 55 отдельный пласт лекций касался применения протонной терапии в детской онкологии. Профессор Anita Mahajan (USA) особое внимание уделила улучшению точности при протонном распределении дозы, что значительно снижает риск развития отсроченных осложнений у детей, а риск развития индуцированных опухолей при этом практически отсутствует.

Лечение пациентов с онкологическими заболеваниями с применением протонной лучевой терапии рассматривается как альтернатива обычной радиотерапии, однако является гораздо более дорогостоящей методикой. В то время как в мире продолжают открываться новые центры протонной терапии, споры о преимуществе ПЛТ над фотонной не утихают. Главный вопрос, обсуждаемый сейчас на всех ведущих мировых радио-

логических конференциях Европы и США, включая конференцию Европейского радиотерапевтического общества (ESTRO), конгресс Американского общества клинической онкологии и радиологии (ASTRO) и, конечно же, PTCOG, – это поиск совершенствования технологий с целью максимального воздействия на зону поражения и снижения токсичности на критические структуры при применении повторного облучения.

Вопросы повторного облучения были освещены в докладах Chuck Simone (USA) и Piero Fossati (Italy). Повторное облучение несет значительный риск кумулятивного воздействия на критические структуры (organs at risk, OAR). Максимальная доза на критические структуры, для которых неблагоприятные эффекты оказываются более значимыми, нежели достижение локального контроля, неизвестна. Несмотря на эти риски, повторное облучение часто рассматривается как единственный реальный метод лечения локальных рецидивов. Инновационным направлением в развитии лучевой терапии является применение терапии протонами и ионами углерода, обеспечивая высокую конформность излучения на больший объем. Нормальные ткани сильнее всего подвержены повреждению при повторном облучении, так как при первичном облучении они уже получили дозу, близкую к максимально допустимой. Таким образом, возникает предположение, что ПЛТ позволяет провести безопасное и эффективное лечение рецидивов рака, так как это дает дозиметрические преимущества в контексте интегральной дозы и высоких доз на критические структуры, располагающиеся близко к мишени. В проспективное исследование, проводимое в период с марта 2010 года по февраль 2011 года, были включены семь пациентов с рецидивом рака прямой кишки (РРПК), ранее подвергавшиеся облучению. Всем пациентам была выполнена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с компьютерной томографией (КТ), и они были разделены на следующие группы: опухоль малого объема (клинический объем мишени <250 см³, n=4) или большого объема (>250 см³, n=3). Первичными конечными точками были эффективность и ранние реакции (в течение 90 дней от начала ПЛТ). Медиана наблюдения составила 14 месяцев (4,9-22,6). Медиана дозы первичной лучевой терапии составила 5040 сГр. Средняя доза ПЛТ составила 6120 сГр (по ОБЭ) (диапазон 4500-6480 сГр). Общая доза от первичной ЛТ и ПЛТ составила 109,8 Гр (по ОБЭ) (диапазон 95,4-151,2). Один пациент перенес операцию до, другой – после ПЛТ. Шесть пациентов получали одновременно ХТ на основе 5-фторурацила. Объем кишечника, получивший 10 и 20 Гр, и доза на 200 и 150 см³ объема кишки были значительно снижены. У 3 пациентов отмечены острые лучевые реакции III степени и у 3 – острые лучевые реакции IV степени. У шести пациентов был полный морфологи-

ческий ответ, однако у двух из них впоследствии развился локальный рецидив. У одного было зафиксирована генерализация процесса.

ПЛТ при повторном облучении РРПК значительно снизила дозу на критические структуры. Ранние результаты лечения достаточно многообещающие – 4 из 7 пациентов живы при медиане прослеженности в 19 месяцев. Было достигнуто 57% в устойчивом полном или частичном эффекте по данным ПЭТ/КТ, и у 83% наблюдалось значительное уменьшение или исчезновение болевого синдрома. Важно отметить, что не было значительной разницы в дозе на кожу при сравнении ПЛТ и интенсивно-модулированной (IMRT) лучевой терапии, что опровергает точку зрения, говорящую о том, что ПЛТ увеличивает дозу на кожу, что потенциально может привести к перерывам в лечении.

Сложностью при проведении лучевой терапии больных раком молочной железы является то, что в зону облучения попадают сердце, легкие, коронарные артерии, что может являться причиной развития фиброзов в легких, кардиотоксичности. Резонанс второго дня конференции – это, несомненно, доклад Shannon MacDonald (USA), в котором были детально рассмотрены вопросы частичного облучения молочной железы (APBI), показания и противопоказания, а также поиск путей решения проблемы кардиотоксичности. С увеличением средней дозы (Dose mean) на сердце на 15 Гр частота возникновения значимых осложнений (инфаркт, нарушение васкуляризации, смерть) увеличивается на 7,4%. Протоны для APBI позволяют снизить дозу на ткань молочной железы вне ложа опухоли, хотя доза на ложе и сердце при облучении APBI фотонами и/или электронами обычно низкая, все же протоны могут улучшить дозное распределение при расположении опухоли, находящейся близко к сердцу. По мнению S. MacDonald, кандидатами для проведения протонотерапии рака молочной железы являются пациенты, имеющие: местнораспространенные стадии, вовлеченные в процесс парастернальные лимфоузлы, осложнения в виде кардиотоксичности после проведенной химиотерапии, молодой возраст пациентки, наличие постоянных имплантов, «неудачное» расположение сердца, медиально расположенные опухоли левой молочной железы, уже существующие патологии сердца, сниженная подвижность верхних конечностей, предрасположенность к множественным злокачественным новообразованиям. S. MacDonald было доложено совместное исследование I/II фазы с Kozak et al (2006) и Galland-Girodet (2014) по применению APBI. Девятнадцать пациенток были лечены протонами в режиме 3D-PBI и 79 больных – фотонами/электронами APBI. Суммарная очаговая доза (СОД) – 32 Гр, разовая очаговая доза (РОД) – 4 Гр за 4 фракции, с применением 1-3 поле облучения. Медиана прослеженности со-

ставила 82,5 месяца. Не отмечено значительной разницы в частоте возникновения локальных рецидивов. 7-летние результаты: 62% при лечении протонами (хорошие, отличные), 94% при применении фотонов. Телеангиоэктазии чаще встречались при применении протонов – в 69% случаев в сравнении с фотонным облучением – в 16%. Гиперпигментация отмечена в 54% случаев при применении протонотерапии и в 22% при облучении фотонами. Не отмечено разницы в сравнении двух технологий по частоте возникновения болевого синдрома, отека кожи, десквамации кожи, появления болевого синдрома и переломов ребер.

С целью оценки потенциала протонной терапии для минимизации дозы на коронарные артерии по сравнению с конформной лучевой терапией (3DCRT), томотерапией (HT) и объемно-модулированной лучевой терапией (VMAT) были подробно проанализированы десять пациенток с местно-распространенным раком молочной железы левосторонней локализации, III стадии, после мастэктомии, прошедшие курс лучевой терапии после курса химиотерапии. Суммарная очаговая доза на грудную стенку и зоны регионарного метастазирования составила 50,4 Гр (радиобиологический эквивалент [RBE]) за 28 фракций. Органы риска включали: сердце, легкие, левый желудочек и коронарные артерии, а также контрлатеральная молочная железа. Средняя доза (Dose mean) на сердце 1,2 Гр (RBE) была самой низкой при применении протонов в сравнении с 3DCRT, HT и VMAT – 6,8 Гр, 10,2 Гр и 8,2 Гр соответственно (p<0,05). Среднее значение дозы для левой передней нисходящей артерии (LAD) составляло 7,0 Гр (ОБЭ) для протонов, для 3DCRT, HT и VMAT – 20,9 Гр, 14,8 Гр и 15,6 Гр соответственно (p<0,05). V5 Гр (RBE) для легких был значительно ниже при применении протонов – 19,5% по сравнению с 31,5%, 45,3% и 54,0% при 3DCRT, HT и VMAT соответственно (p<0,05). Средняя доза контрлатеральной молочной железы 0,6 Гр (ОБЭ) при применении протонов была схожа с 0,5 Гр для 3DCRT, но значительно ниже, чем 5,1 Гр и 3,8 Гр для HT и VMAT (p<0,05). Выводы S. MacDonald следующие: протонная терапия предоставляет максимальное щадящее воздействие на сердце и коронарные артерии по сравнению с излучением фотонов, а снижение дозы на легкие, контрлатеральную молочную железу и здоровые ткани указывает на минимизацию риска для развития второй злокачественной опухоли. Лектором было акцентировано внимание на то, что это допустимый метод лечения, но необходима большая прослеженность.

Alex Lin (USA) поделился возможностями современного планирования программы протонной лучевой терапии с применением технологии сканирования тонким «карандашным» пучком (Pencil Beam Scanning). Это активный метод излучения протонного пучка в перпендикулярном направлении.

Пучок протонов перемещается с помощью электромагнитного сканирования вдоль осей X и Y, чтобы точно и быстро охватить все области опухоли. Пучок непрерывно перемещается, и в процессе его движения мощность модулируется. Преимущество данного метода в том, что он позволяет покрыть каждый слой объема опухоли несколько раз (на очень высокой скорости) для обеспечения лучшей конформности. Lin представил теоретические и клинические подтверждения тому, что протонная терапия имеет ряд преимуществ перед фотонной терапией в лечении злокачественных опухолей головы и шеи. Протонная терапия способна в меньшей степени воздействовать на зрительные нервы, слюнные железы и ротовую полость. Это снижение лучевого воздействия достигается без изменений индекса конформности, гомогенности дозы и покрытия целевого объема. Несмотря на то, что теоретически протоны обладают дозиметрическими преимуществами перед фотонами, для раскрытия всего потенциала протонной терапии и достижения клинического эффекта необходимо, также как и для фотонной терапии, контролировать анатомические изменения (такие как потеря веса и уменьшение опухоли в процессе лечения). Thomas DeLaney (USA) в своем докладе детально разобрал тактику лечения костных сарком и мягкотканых опухолей. До того, как появилась 3D конформная лучевая терапия и режим IMRT, лучевая терапия выполнялась в конвенциональном режиме дозами 50-60 Гр, что влекло за собой большой процент осложнений со стороны здоровых органов и тканей и высокий процент рецидивов – 70-100%. В своем исследовании лечения мягкотканых сарком Thomas DeLaney предложил проводить операцию с максимальной циторедукцией и стабилизацией позвоночника, интраоперационной лучевой терапией в дозе 10 Гр и лучевой терапией фотонами/протонами в СОД 70,2 Гр на микроскопически резидуальный объем и 77,4 Гр на макроскопическую опухоль.

Также DeLaney совместно с Chen et al. (2013), Massachusetts General Hospital было проведено ретроспективное исследование по лечению неоперированных хордом. Средняя доза на опухоль – объем GTV составила 77,4 Гр, на клинический объем – CTV 50,4 Гр. Облучение проводили фотонами 34 Гр за 17 фракций и протонами 45

Гр за 22 фракции. Общая выживаемость (OS) 3- и 5-летняя составила соответственно 91,7% и 78,1%. Безрецидивная выживаемость (DFS) 3- и 5-летняя составила соответственно 95,7% и 81,5%. Выживаемость без локального прогрессирования (LPFS) была достигнута за 3- и 5-летний промежуток в 90,5% и 79,8% соответственно. Однако ободряющие предварительные результаты лечения пациентов только лучевым методом с использованием фотонов и протонов нуждаются в дальнейшем исследовании.

В завершении конгресса РТСОГ 55 было выступление руководителя отдела клинической физики – Vladimir Vondracek (Czech Republic) и главного врача, радиационного онколога – Pavel Vitek (Czech Republic). Их доклады освещали вопросы индивидуализированного подхода в лучевой терапии, вопросы облучения глубоко расположенных опухолей, вопросы применения тонкого карандашного сканирования. Рост числа исследований в протонной терапии в сочетании с рядом нововведений указывает на расширение ее роли в клинической практике. Это отчасти связано с развитием новых технологий, которые позволяют добиться еще лучших показателей точности лечения. Одно из наиболее интересных достижений – это сканирование тонким пучком (PBS), что еще больше увеличивает конформность дозы, сохраняя окружающие здоровые ткани. Технология PBS осуществляется быстрее; учитывая, что на программу одного пациента требуется максимум 30 минут времени, применение PBS позволяет лечить большее количество пациентов в день. Преимущества – возможность снизить объемы и сложность используемого оборудования, что упрощает процесс планирования и сокращает время, используемое на одного пациента. Все это отражается на стоимости процедуры и потоке пациентов. Профессорами были представлены обзоры и проведена дискуссия, касающаяся применения протонной лучевой терапии под визуальным контролем (IGRT) с модуляцией интенсивности (IMPT). Была подчеркнута значимость данного направления, которое необходимо развивать в дальнейшем, чтобы полностью воспользоваться преимуществом потенциала, реализуемого протонной терапией. Особое внимание было уделено вопросам инфраструктуры, процессам компьютерных программ, необходимых для поддерж-

ки получения 4D изображений, как компонента рабочего процесса для планирования лечения (4D и MRI), (4D PET).

Один из лекционных дней завершился посещением/обзорной экскурсией по Центру протонной терапии города Прага. Центр протонной терапии (ЦПТ) представляет собой пятиэтажное здание, состоящее из одного корпуса и обслуживающее как пациентов стационара, так и амбулаторных больных по установленному графику. Оборудование ЦПТ, представленное компанией Ion Beam Application (IBA), подразделяется на основное оборудование – систему протонной терапии (СПТ) и вспомогательное оборудование. СПТ является единым комплексом, объединенным программно и функционально.

На выставке конгресса РТСОГ 55 более 15 компаний, ведущие из которых в этой индустрии: IBA, Varian, Mevion, Hitachi, продемонстрировали оборудование для проведения протонно-ионной терапии, а также различные фиксирующие приспособления для улучшения качества лечения.

Ключевая роль протонной лучевой терапии – главный diskutабельный вопрос на мировых симпозиумах в последние годы. Организация Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG) собирает специалистов со всего мира и обобщает статистические данные ведущих мировых центров. Онкологи всего мира свидетельствуют о высокой потребности развития протонной терапии. Выгоды успешного внедрения в клиническую практику современной протонной терапии с модуляцией интенсивности пучка (IMPT), контроля визуализации (IGRT), с использованием сканирующего пучка протонов обеспечивают улучшение условий лечения опухолей значительных размеров, отсутствие болюса и коллиматоров, снижение интегральной дозы облучения. Однако на фоне многочисленных дискуссий о целесообразности применения протонов главные ограничения заключаются в стоимости данного оборудования и его обслуживания. А реализация данного вида лечения возможна лишь в научно-обоснованных медицинских центрах, где осуществляется комплексный методический подход в разработке и внедрении в клиническую практику новых методик.

Конгресс был проведен на высоком методологическом уровне, в теплой и дружеской атмосфере.

ВЛИЯЕТ ЛИ ПРЕДШЕСТВУЮЩАЯ НЕФРЭКТОМИЯ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПКР? АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ 15 390 ПАЦИЕНТОВ)

Роль предшествующей нефрэктомии у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР) в эпоху таргетной терапии остается неуточненной. Большинство таргетных препаратов изучалось у больных с предшествующей нефрэктомией в анамнезе. В настоящее время идут 2 крупных рандомизированных исследования, оценивающие значение нефрэктомии, однако набор пациентов в них медленный и получить результаты в скором времени не представляется возможным.

В связи с этим Toni K. Choueiri с соавт. провели крупный анализ регистра больных мПКР с целью оценки эффективности паллиативной нефрэктомии. 15 390 пациентов, получавших таргетную терапию в период 2006-2013 гг. и находящихся в Национальном банке данных рака (National Cancer Data Base, совместный регистр Американского противоракового общества и Американского колледжа хирургов), были включены в ретроспективное исследование.

В многофакторном регрессионном анализе было выявлено, что чем старше были пациенты (60-69 против 70-79 против >80 лет) и чем выше был индекс коморбидности Чарльсона (≥ 2), тем реже выполнялась паллиативная нефрэктомия ($P < 0,001$) в сравнении с молодыми пациентами (<50 лет) и пациентами в удовлетворительном состоянии (индекс 0). Кроме того, нефрэктомия реже выполнялась афроамериканцам ($P < 0,001$). Зависимости между расой и ухудшением состояния пациента, а также размером первичной опухоли установлено не было. Однако пациентам с отсутствием страховки и получающим лечение в рамках социальных программ нефрэктомия выполнялась реже ($P \leq 0,025$). Также частота проведения нефрэктомии была меньше в группе пациентов с большой опухолью (увеличение стадии по критерию T) и метастазами в лимфатические узлы (N+).

Среднее время до смерти в когорте пациентов с нефрэктомией и без нефрэктомии составило 32,5 мес. и 14,9 мес. соответственно. Медиана общей выживаемости в группе пациентов с нефрэктомией была 17,1 мес. (95% ДИ 16,3-18) и 7,7 мес. (95% ДИ 7,4-7,9) в группе пациентов, которым хирургическое лечение не проводилось.

Одно-, двух- и трехлетняя общая выживаемость составила 62,7%, 39,1% и 27,7% по сравнению с 34,7%, 17,1% и 9,8% в этих группах ($P < 0,001$). В многофакторном регрессионном анализе пациенты с нефрэктомией имели риск смерти существенно ниже, чем пациенты без нефрэктомии (HR=0,49, $P < 0,001$).

В подгрупповом анализе было оценено влияние времени выполнения нефрэктомии на выживаемость. Так, 88,4% больным была проведена операция до назначения таргетной терапии, а 11,6% – после назначения таргетной терапии (проанализировано 4 223 пациента). Одно-, двух- и трехлетняя выживаемость в группах нефрэктомии до и после таргетной терапии составила 61,2%, 37,8%, 26,6% и 73,3%, 48,1%, 35,3% ($P < 0,001$).

Таким образом, авторы заключают, что пациенты с мПКР и хирургическим лечением имеют лучшие результаты продолжительности жизни, чем пациенты, получающие только таргетную терапию. В настоящее время это самое крупное исследование, изучающее роль нефрэктомии в алгоритме лечения больных метастатическим раком почки.

Источник: N. Hanna et al. Survival Analyses of Metastatic Renal Cancer Patients Treated With Targeted Therapy With or Without Cytoreductive Nephrectomy: A National Cancer Data Base Study. JCO June 20, 2016.

RosOncoWeb
видео-лекции

ЛУЧШЕЕ ПО МАТЕРИАЛАМ
МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНГРЕССОВ 2015-2016

Опухоли ЖКТ ♦ Рак молочной железы ♦ Онкогинекология ♦ Рак легкого
Онкоурология ♦ Рак и вопросы репродукции ♦ Нейроонкология
Поддерживающая терапия ♦ Меланома ♦ Опухоли головы и шеи
Новое в биостатистике ♦ Фундаментальная онкология

РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОГО ПОПУЛЯЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ RENSUR5 БЫЛИ ПРЕДСТАВЛЕНЫ НА КОНГРЕССЕ РООУ: 5-ЛЕТНЯЯ ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПОЧКИ



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

На ежегодном конгрессе Российского общества онкоурологов (РООУ) впервые в России были представлены результаты регистрового исследования RENSUR5, изучающего 5-летнюю общую выживаемость у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР), а также анализирующего характеристики демографических показателей и методов лечения [1].

439 пациентов было идентифицировано в 11 онкологических учреждениях (Астрахань, Барнаул, Екатеринбург, Казань, Красноярск, Обнинск, Омск, Ростов-на-Дону, Самара, Санкт-Петербург, Уфа).

Пациенты включались в анализ, если диагноз мПКР был установлен в период с января 2010 г. по январь 2011 г. В центрах были включены все пациенты, обратившиеся за по-

мощью в этот период. Анонимные сведения были собраны онлайн и проанализированы с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics Base v22.0.

Средний возраст больных мПКР составил 60,9 лет. Всего 9% пациентов были старше 75 лет. 70,2% больных были мужчинами, 67,7% имели нефрктомию в анамнезе. Гистологический подтип ПКР был определен у 68,8% пациентов, из них светлоклеточный и несветлоклеточный ПКР - у 61,1% и 7,7% соответственно.

271 (62%) больной получил системное лечение. Медиана продолжительности терапии составила 11 мес. (95% ДИ 9,5-12,5). Самым часто назначаемым и единственным вариантом терапии был интерферон (n=145). 105 (23,9%) пациентов получили таргетную терапию. Только 69 (15,7%) больных получили ≥ 2 линий терапии.

Результаты выживаемости представлены в Таблице.

Согласно результатам подобных регистровых исследований в других

странах медиана продолжительности жизни превышает 2 года. Так, на основании анализа данных американского регистра [2], включившего 433 пациента с мПКР, которые

состояли на учете у 36 врачей из различных центров, медиана общей выживаемости не была достигнута и превысила 28,5 мес. Сунитиниб был предпочтительным вариантом первой линии терапии. 77,1% всех больных в первой линии получили ингибиторы тирозинкиназы и 22,9% - ингибиторы mTOR. Доля сунитиниба составила 67,4%.

В немецком регистре медиана общей выживаемости всех оцененных пациентов (N=732) была 18 мес. и достигла 26 мес. у пациентов с более благоприятным статусом [3]. Доля назначения ингибиторов тирозинкиназы, в частности сунитиниба у больных, не получавших ранее терапию, составила 61% [4].

Выбор таргетной терапии в качестве первой линии был сделан в Великобритании по данным регистра RECCORD, объединившем 7 центров и включившем 514 пациентов [5]. Частота назначения таргетной терапии была 78,6%. Медиана общей выживаемости всех пациентов составила 23,9 мес. с увеличением до

ную терапию [6]. В регистре учтено 3.233 пациента, из которых 2.001 получил сунитиниб в качестве терапии первой линии, что составляет 62%. 1.315 больных были включены в анализ влияния возраста на показатели эффективности терапии. Как выживаемость без прогрессирования (ВБП), так и общая выживаемость в группах <70 и ≥70 лет принципиально не отличались. Медиана ВБП составила 10,8 мес. и 8,8 мес. (P= 0,321), а медиана общей выживаемости - 31,9 мес. и 26,3 мес. (P= 0,044) в группах <70 и ≥70 лет соответственно. Частота объективных ответов также была сопоставимой (28,1% и 23,6%, P= 0,168). Хочется отметить, что только 9% пожилых пациентов по данным российского исследования RENSUR5 рассматриваются в качестве кандидатов для лекарственного лечения [1].

В чешском регистре была проанализирована частота полных ответов на терапию и ее влияние на исходы [7]. Из 2.803 пациентов полный ответ был идентифицирован у 100 больных, из них 84 - получали сунитиниб, 9 - сорафениб, 4 - пазопаниб и 3 - бевацизумаб. У пациентов с полным ответом медиана ВБП составила 3,8 года, а 5-летняя общая выживаемость - 80%, что, безусловно, впечатляет.

Первую линию таргетной терапии в Дании получили практически все пациенты с мПКР на основании результатов анализа 842 пациентов популяционного регистра PERCEPTION [8]. Сунитиниб был назначен в 84% случаев в период с 2008 по 2010 годы и еще в 79% - в период 2011-2013 гг. В анализ включались пациенты разных прогностических групп, в т.ч. с плохим прогнозом (N=181), метастазами в головной мозг (N=16) и нПКР (N=56).

Что касается российских данных, то, к сожалению, результаты исследования RENSUR5 свидетельствуют о неудовлетворительной продолжительности жизни больных мПКР, что, определенно, связано с недостаточной и/или неполноценной лекарственной терапией. Только 24% всех пациентов получили таргетную терапию, что существенно ниже по сравнению с другими странами. Медиана общей выживаемости оказалась в 2 раза или на целый год хуже по сравнению с данными иностранных популяционных исследований. Кроме того, в отличие от других стран российские пациенты крайне редко (16% по сравнению с 50-70% больных в Европе и США) получают вторую линию терапии. А ведь сегодня эффективность последовательной терапии и ее статистически значимое влияние на продолжительность жизни не вызывает сомнений.

Согласно результатам ретроспективного анализа, недавно опубликованном в журнале «Онкоурология», за период 2005 по 2015 годы, то есть за 10 лет, только 806 больных мПКР в онкологических диспансерах г.

Москвы получили таргетную терапию [9]. Принимая во внимание численность населения города более 10 миллионов человек, такие показатели, по меньшей мере, представляются скромными.

Доступ к таргетным препаратам должен быть обеспечен всем пациентам с метастатическим раком почки, что, несомненно, приведет к улучшению показателей 5-летней общей выживаемости. В настоящее время в России больным мПКР крайне редко назначается современное лечение согласно принятым алгоритмам.

Источники:

1. С.А. Варламов с соавт. Конгресс РООУ 2016, устный доклад
2. Jonasch E, Signorovitch JE, Lin PL, Liu Z, Culver K, Pal SK, et al. Treatment patterns in metastatic renal cell carcinoma: a retrospective review of medical records from US community oncology practices. *Curr Med Res Opin.* 2014 Oct;30(10):2041-50.
3. Marschner N, Müller L, Münch A, Blumenstengel K, Hutzschenreuter U, Busies S. Adverse reactions in mRCC patients documented in routine practice by German office-based oncologists and uro-oncologists. *J Oncol Pharm Pract.* 2016 Feb 22. pii: 1078155216632379.
4. Marschner N, Staehler M, Müller L, Nusch A, Harde J, Koska M, et al. Survival of patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma in routine practice differs from clinical trials - Analyses from the German clinical RCC Registry. *Clinical Genitourinary Cancer* (2016), doi: 10.1016/j.clgc.2016.08.022.
5. Wagstaff J, Jones R, Hawkins R, Porfiri E, Pickering L, Bahl A, et al. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with renal cell carcinoma in the UK: insights from the RECCORD registry. *Ann Oncol.* 2016 Jan;27(1):159-65.
6. Poprach A, Lakomy R, Bortlicek Z, Melichar B, Pavlik T, Slaby O, et al. Efficacy of Sunitinib in Elderly Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Data from Real-World Clinical Practice. *Drugs Aging.* 2016 Aug 19. doi: 10.1007/s40266-016-0390-1
7. Buchler T, Bortlicek Z, Poprach A, Pavlik T, Veskrnova V, Honzirkova M, et al. Outcomes for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Achieving a Complete Response on Targeted Therapy: A Registry-based Analysis. *Eur Urol.* 2016 Sep;70(3):469-75.
8. De Groot S, Sleijfer S, Redekop WK, Oosterwijk E, Haanen JB, Kiemeny LA, et al. Variation in use of targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: Results from a Dutch population-based registry. *BMC Cancer.* 2016 Jun 11;16:364.
9. Широкопад В.И., Махсон А.Н., Русаков И.Г., Колесников Г.П., Кострицкий С.В., Кашинцев К.Ю., с соавт. Промежуточные результаты таргетной терапии больных метастатическим раком почки в Москве (за период с июня 2005 г. по июль 2015 г.). *Онкоурология.* 2016;12(2):14-17.

Общая выживаемость (ОВ, N=439)	
1-летняя ОВ, %	49,4
3-летняя ОВ, %	18,9
5-летняя ОВ, %	8,2
Медиана ОВ, мес.	11,5
(95% ДИ)	(10-13)

33 мес. у пациентов, получивших две линии терапии. Чешский регистр RENIS содержит информацию о 90% всех больных мПКР в Чехии, получающих таргет-

ную терапию. Чешский регистр RENIS содержит информацию о 90% всех больных мПКР в Чехии, получающих таргет-



С.А. Варламов, д.м.н., заведующий урологическим отделением КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» (Барнаул), демонстрирует результаты исследования RENSUR5

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ БИСФОСФОНАТОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



**Тюляндин Сергей
Алексеевич
Российский
онкологический
научный центр
им. Н.Н. Блохина, Москва**

Показанием к назначению бисфосфонатов у больных злокачественными опухолями является наличие костных метастазов. Подавляющая активность остеокластов, бисфосфонаты препятствуют разрушению костной ткани, уменьшают проявления болевого синдрома и способствуют костной репарации в случае успешного противопухолевого лечения. У здоровых женщин бисфосфонаты назначают для профилактики или уменьшения проявлений остеопороза на фоне менопаузы, который характеризуется снижением минеральной плотности костной ткани и повышением риска патологических переломов. У больных раком молочной железы выключение функции яичников в менопаузе или назначение ингибиторов ароматазы в постменопаузе в качестве адъювантной терапии сопровождается ускоренным развитием остеопороза. Поэтому было предложено для профилактики остеопороза в этих ситуациях использовать назначение бисфосфонатов. Так бисфосфонаты стали использоваться в процессе проведения адъювантной гормонотерапии операбельного рака молочной железы. Добавление бисфосфонатов заметно уменьшило снижение минеральной плотности костной ткани и частоту патологически переломов. Одновременно было замечено, что в случае назначения бисфосфонатов уменьшается частота прогрессирования за счет появления метастазов в скелете. И в отдельных исследованиях было отмечено, что назначение бисфосфонатов сопровождается уменьшением частоты рецидивов заболевания и улучшением общей выживаемости. Этот феномен может теоретически и экспериментально быть объяснен способностью бисфосфонатов уменьшать число циркулирующих опухолевых клеток в периферической крови, прямым или опосредованным (за счет уменьшения выделения из разрушающейся костной ткани факторов роста) тормозящим влиянием на пролиферацию опухолевых клеток и перевод их в дремлющее состояние. В связи с

этим стало актуальным оценить влияние бисфосфонатов не только на состояние костной ткани, но и на отдаленные результаты адъювантной системной терапии рака молочной железы. Проведенные исследования дали неоднозначные результаты, для интерпретации которых потребовалась работа экспертного Совета. В мартовском номере *Annals of Oncology* было опубликовано заключение экспертного Совета европейских специалистов, оценивающее целесообразность назначения бисфосфонатов при проведении адъювантной системной терапии больных операбельным раком молочной железы. Был проведен анализ рандомизированных исследований, в которых в экспериментальной группе назначали пероральные формы бисфосфонатов – клодроната 1600 мг, ибандроната 50 мг или памидроната 150 мг ежедневно в течение 2-4 лет. В исследование включались больные независимо от менопаузального статуса и наличия рецепторов стероидных гормонов. Добавление пероральных бисфосфонатов не оказало существенного влияния на безрецидивную и общую выживаемость для всей группы, но, как правило, уменьшало частоту прогрессирования за счет появления костных метастазов. При подгрупповом анализе было показано улучшение безрецидивной и общей выживаемости в следующих группах: у больных в постменопаузе, в возрасте старше 60 лет и при наличии рецепторов стероидных гормонов в опухоли. Было проведено 3 больших рандомизированных исследований (AZURE, ABCSG-12, Zo-Fast) с добавлением золедроновой кислоты к стандартной системной адъювантной терапии. Золедроновая кислота вводилась в дозе 4 мг каждые 6 месяцев, 12 введений. В исследованиях было показано, что золедроновая кислота достоверно снижает риск прогрессирования и смерти у больных в постменопаузе. Результаты мета-анализа EBCTCG, в который было включено 18776 больных, показал, что адъювантное назначение бисфосфонатов у женщин в постменопаузе снижает относительный риск прогрессирования на 14%, риск развития отдаленных метастазов на 18%, риск прогрессирования за счет появления костных метастазов на 28% и риск смерти от рака молочной железы на 18%. Как видно из анализа, снижение относительного риска прогрессирования и смерти при добавлении бисфосфонатов носит умеренный характер, из чего можно сделать заключение, что назначение этих препаратов для улучшения отдаленных результатов будет эффективно у больных с высоким риском прогрессирования. На основании вышеприведенных данных и анализа токсичности консенсус разработал следующие рекомендации по назначению бисфосфонатов у больных операбельным раком молочной железы. Препараты этой группы могут назначаться с целью профилактики

потери минеральной плотности костной ткани, обусловленной проводимым адъювантным лечением, и/или с целью снижения риска развития отдаленных метастазов, особенно в скелете, и улучшения отдаленных результатов адъювантной терапии. Совет считает, что бисфосфонаты должны стать частью рутинной клинической практики при проведении адъювантной терапии больных операбельным раком

молочной железы. Проведенные исследования представили убедительные свидетельства, что препараты этой группы предотвращают потерю минеральной плотности костной ткани в случае снижения уровня половых гормонов у женщин на фоне адъювантной терапии. Одновременно у женщин в постменопаузе с высоким риском прогрессирования заболевания добавление бисфосфонатов к стандартной адъювантной терапии

способно улучшить отдаленные результаты лечения.

Литература

Hadjji P, Coleman RE, Wilson C, et al. Adjuvant bisphosphonates in early breast cancer: consensus guidance for clinical practice from a European Panel. *Ann. Oncol.* 2016, 27: 379-390.

Продолжение раздела на стр. 10

Основные рекомендации по использованию бисфосфонатов у больных операбельным раком молочной железы

Профилактика потери минеральной плотности костной ткани

- ◆ Женщины с сохраненной менструальной функцией
 - Химиотерапия оказывает минимальный эффект на минеральную плотность костной ткани
 - Тамоксифен может способствовать снижению плотности
 - Необходимо ежегодное выполнение денситометрии на фоне адъювантной терапии
 - При снижении показателя T менее 2 показано назначение бисфосфонатов
- ◆ Женщины в менопаузе с низким риском прогрессирования рака молочной железы
 - Химиотерапия оказывает минимальный эффект на минеральную плотность костной ткани
 - Тамоксифен уменьшает риск переломов
 - Ингибиторы ароматазы снижают минеральную плотность костной ткани
 - Необходимо ежегодное выполнение денситометрии на фоне адъювантной терапии
 - Требуется адекватный прием кальция и витамина Д
 - При снижении показателя T менее 2 показано назначение бисфосфонатов
 - В качестве бисфосфонатов рекомендуется алендронат 70 мг внутрь еженедельно, ризедронат 35 мг внутрь еженедельно, ибандронат 150 мг внутрь ежемесячно, золедроновая кислота 4 мг в/в каждые 6 мес., клодронат 1600 мг внутрь ежедневно

Адъювантная терапия с целью снижения частоты прогрессирования и улучшения отдаленных результатов

- ◆ Женщины с сохраненной менструальной функцией, получающие овариальную супрессию
 - Бисфосфонаты должны быть назначены с целью профилактики потери минеральной плотности костной ткани и развития костных метастазов
 - Рекомендуемыми бисфосфонатами могут быть золедроновая кислота 4 мг в/в каждые 6 мес. или клодронат 1600 мг внутрь ежедневно
 - Начинать терапию бисфосфонатами следует одновременно с началом адъювантной терапии
 - Терапии бисфосфонатами должна быть прекращена одновременно с прекращением овариальной супрессии, если отсутствуют признаки остеопороза
- ◆ Женщины в постменопаузе с высоким риском прогрессирования заболевания
 - Следует добавлять бисфосфонаты к проведению адъювантной системной терапии с целью уменьшения риска прогрессирования
 - Рекомендуемыми бисфосфонатами могут быть золедроновая кислота 4 мг в/в каждые 6 мес. или клодронат 1600 мг внутрь ежедневно совместно с приемом витамина Д и кальция
 - Начинать терапию бисфосфонатами следует одновременно с началом адъювантной терапии
 - Продолжительность лечения бисфосфонатами не должна превышать 5 лет, если отсутствует угроза патологических переломов вследствие остеопороза

ИНГИБИТОРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Результаты лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) остаются неудовлетворительными. Это заболевание характеризуется низкой чувствительностью к химиотерапии и медианой продолжительности жизни 10-12 месяцев. В предыдущей статье рассматривался опыт назначения моноклональных антител к PD-1 в качестве лекарственной терапии второй линии у больных немелкоклеточным раком легкого с прогрессией после цисплатин-содержащих комбинаций. В рандомизированных исследованиях было показано, что ниволумаб и пембролизумаб увеличивают продолжительность жизни, чаще вызывают достижение объективного противоопухолевого эффекта с большей продолжительностью и менее токсичны по сравнению с доцетакселом. На основании этого FDA зарегистрировала ниволумаб и пембролизумаб в качестве стандарта для проведения второй линии лекарственной терапии НМРЛ. В данной статье предполагается рассказать о перспективах использования моноклональных антител-ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в качестве первой линии системной терапии НМРЛ.

Переход в первую линию кажется логичным, исходя из опыта использования классических химиотерапевтических препаратов, которые, как правило, демонстрируют наибольшую активность именно у нелеченных пациентов. Неизвестно, существует ли такая же закономерность для иммунологических препаратов. В любом случае, получение информации об эффективности ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в первой линии у больных немелкоклеточным раком легкого даст представление о потенциальных возможностях новых лекарств при различных клинических сценариях. В настоящее время опубликовано или доложено несколько исследований по использованию ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в первой линии. В исследовании Checkmate 012 ниволумаб в дозе 3 мг/кг в/в каждые 2 недели до признаков прогрессирования или непереносимой токсичности назначали больным с морфологически подтвержденным НМРЛ III-IV стадий, ранее не получавшим химиотерапию по поводу метастатического процесса [1]. Разрешалось проведение неоадьювантной терапии по поводу первично резектабельного процесса, а также лучевой терапии или анти-EGFR терапии в случае наличия активирующей мутации гена EGFR. Основной задачей исследования была оценка токсичности и эффективности по числу объективных противоопухолевых эффектов и 24-недельной выживаемости без прогрессирования. У всех больных в биопсийном материале определяли наличие экспрессии PD-L1 в опухоли. В исследование было включено 52 больных, большинство из которых (94%) имели IV стадию, гистологи-

чески аденокарциному (75%), были бывшими или активными курильщиками (79%). Мутация EGFR обнаружена у 8 (15%) больных, у 40% больных ранее была проведена лучевая терапия и у 25% – нео-/адьювантная химиотерапия.

При анализе токсичности осложнения 3-4 степени были зарегистрированы у 10 (19%) больных: кожная сыпь – у 2, пневмонит и диарея – по 1 пациенту, у оставшихся 6 больных отмечались лабораторные нарушения 3 степени в виде повышения активности липазы, амилазы, трансаминаз, гиперглициемии. Лечение в связи с токсичностью было прекращено у 6 (12%) больных. Наиболее частыми осложнениями 1-2 степени были кожная сыпь, эндокринные и гастроинтестинальные нарушения.

Объективный противоопухолевый эффект наблюдали у 12 (23%) пациентов, из них у 4 – полный. Еще у 14 (27%) больных отмечалась стабилизация процесса, у 10 из которых она длилась более 21 недели. При медиане наблюдения 14 месяцев медиана продолжительность ремиссии не достигнута и составляет от 4 мес. до 26+ мес. Медиана общей продолжительности жизни для всей группы составила 19,4 мес. Одногодичная выживаемость составила 73%, 76% и 72% для всей группы, плоскоклеточного рака и аденокарциномы соответственно. Медиана времени до прогрессирования составила 3,6 мес., 24-недельная выживаемость без прогрессирования была 41%, 31% и 45% для всей группы, плоскоклеточного рака и аденокарциномы соответственно.

Экспрессия PD-L1 была определена в опухоли у 46 больных, из них у 32 (70%) отмечено наличие экспрессии лиганда, из них у 20 (43%) лиганд экспрессировали более 5% клеток. Противоопухолевый эффект был отмечен у больных независимо от экспрессии лиганда, однако имелась тенденция к большей эффективности препарата при наличии экспрессии; частота объективного эффекта составила 28% и 14% у больных с наличием и отсутствием экспрессии PD-L1. Также отмечен больший противоопухолевый эффект у активных и бывших курильщиков в сравнении с никогда не курящими.

В другом исследовании изучалась эффективность и токсичность ниволумаба в комбинации с цисплатин-содержащей химиотерапией в качестве первой линии [2]. Для больных с плоскоклеточным раком использовали ниволумаб в дозе 10 мг/кг в/в в сочетании с цисплатином и гемцитабином каждые 3 недели 4 курса с последующим продолжением введения только ниволумаба. У больных аденокарциномой назначали ниволумаб в дозе 5 мг/кг или 10 мг/кг в сочетании с комбинацией цисплатина и пеметрекседа или карбоплатина и паклитаксела (любая гистология) каждые 3 недели 4 курса с последующим продолжением ниволумаба. Лечение ниволумабом продолжали до признаков прогрессирования

или непереносимой токсичности. Критерии включения и дизайн исследований были аналогичны ранее представленному исследованию ниволумаба в монотерапии.

Лечение получили 56 больных НМРЛ, из которых большинство (96%) имело IV стадию болезни, морфологически аденокарциному (66%), были бывшими или активными курильщиками (84%). Мутация гена EGFR обнаружена у 11%. Ранее у 80% больных было выполнено хирургическое лечение, адьювантная лучевая терапия и химиотерапия была проведена 38% и 29% соответственно.

В данном исследовании 42 и 14 пациентов получали ниволумаб в дозе 10 мг/кг и 5 мг/кг соответственно в сочетании с химиотерапией. Частота побочных эффектов 3-4 степени составила 50%. Наиболее частыми серьезными осложнениями 3-4 степени были пневмониты, слабость и острая почечная недостаточность. Наиболее частыми осложнениями 1-4 степени были кожная, гастроинтестинальная (диарея, тошнота и рвота, колиты), острая почечная недостаточность и пневмониты. Также отмечена очень высокая частота (23%) инфузионных реакций

таблице 1. Частота объективного эффекта составила от 33% до 47% в различных группах. Большинство ответов (71%) реализовалось к 19 неделе. Медиана PFS колебалась от 5,7 мес. до 7,1 мес. При медиане наблюдения более 2 лет медиана общей выживаемости составила от 11,6 до 19,2 мес. в группах больных, получавших 10 мг/кг ниволумаба, и не была достигнута в группе 5 мг/кг. Обращают на себя внимание высокие показатели 2-летней общей выживаемости, особенно в группе больных, получавших ниволумаб в дозе 5 мг/кг. Не отмечено взаимосвязи между экспрессией PD-L1 и частотой объективного эффекта, продолжительностью PFS и OS. Частота объективного эффекта была одинаковой для больных с морфологическим диагнозом аденокарциномы или плоскоклеточного рака. Однако общая выживаемость была выше в группе аденокарциномы.

Комбинация ниволумаба с химиотерапией кроме типичных для химиотерапии побочных эффектов (тошнота и рвота, слабость) выявила иммуно-зависимую токсичность (кожная, гастроинтестинальная, почечная и легочная), частота ко-

терапии (33-47%) была несколько выше репортируемых результатов от применения химиотерапии только (15-32%). Добавление ниволумаба к химиотерапии увеличивает медиану времени до прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с историческими результатами использования химиотерапии в первой линии. Однако отдаленные результаты комбинации близки к полученным при назначении только ниволумаба в исследовании CheckMate 012. Авторы делают вывод о возможности назначения комбинации ниволумаба и химиотерапии в качестве первой линии системной терапии и необходимости проведения рандомизированных исследований.

Для другого ингибитора PD-1 пембролизумаба в рамках Ib фазы проведена оценка эффективности и токсичности трех различных доз и режимов введения у больных НМРЛ [3] Изучались дозы 2 мг/кг и 10 мг/кг в/в каждые 3 недели и 10 мг/кг в/в каждые 2 недели. В исследование было включено 495 больных, из которых 101 пациент ранее не получал лечение по поводу метастатической болезни. Не отмечено различия в эффективности

Таблица 1. Эффективность комбинации ниволумаба и химиотерапии в первой линии системной терапии НМРЛ [2].

	Ниволумаб 10 мг/кг			Ниволумаб 5 мг/кг
	Гемцитабин + цисплатин, n=12	Пеметрексед + цисплатин, n=15	Паклитаксел + карбоплатин, n=15	Паклитаксел + карбоплатин, n=14
Аденокарцинома	0	15 (100%)	10 (67%)	12 (86%)
Плоскоклеточный	12 (100%)	0	5 (33%)	2 (14%)
Объективный эффект	4 (33%)	7 (47%)	7 (47%)	6 (43%)
PFS (медиана)	5,7 мес.	6,8 мес.	4,8 мес.	7,1 мес.
6-месячная PFS	51%	71%	38%	51%
OS (медиана)	11,6 мес.	19,2 мес.	14,9 мес.	Не достигнута
1-годичная OS	50%	87%	60%	86%
2-годичная OS	25%	33%	27%	62%

PFS – выживаемость без прогрессирования; OS – общая продолжительность жизни

на введение ниволумаба и химиотерапии. Побочные эффекты 3-4 степени (в основном пневмониты и острая почечная недостаточность) были причиной отмены лечения у 8 (14%) больных.

Результаты лечения в зависимости от дозы ниволумаба и режима химиотерапии представлены в

торой была существенно выше в сравнении с результатами применения ниволумаба в монотерапии. Однако у большинства больных эти осложнения, включая пневмониты, успешно контролировались назначением кортикостероидов. Частота объективных эффектов комбинации ниволумаба и химио-

и токсичности между различными дозами препарата. Эффективность пембролизумаба у нелеченных больных была несколько выше по сравнению с ранее получавшими лечение. Эффект препарата был выше у больных с выраженной экспрессией PD-L1 в опухоли. Частота

Продолжение на стр. 15

та объективного эффекта у ранее нелеченных больных составила 24,8%, медиана времени до прогрессирования – 6,0 мес. и общей продолжительности жизни – 16,2 мес. На состоявшемся конгрессе ASCO в 2016 году были представлены предварительные результаты применения пембролизумаба совместно с химиотерапией в качестве первой линии лечения метастатического процесса (исследование KEYNOTE-021) [4]. В исследовании включались больные с метастатическим процессом, ранее не получавшие химиотерапии и с отсутствием мутации EGFR и ALK. Пембролизумаб в дозе 2 мг/кг или 10 мг/кг каждые 3 недели комбинировали с карбоплатином АUCx6 и паклитакселом 200 мг/м² (группа А, любая гистология опухоли), или к этой комбинации добавляли бевацизумаб 15 мг/кг (режим В, для больных с аденокарциномой), или с карбоплатином АUCx5 и пеметрекседом 500 мг/м² (режим С). После проведения 4 курсов проводили поддержку до признаков прогрессирования или токсичности пембролизумабом в группе А, пембролизумабом и бевацизумабом в группе В, пембролизумабом и пеметрекседом в группе С. В исследовании было включено 74 больных. Частота побочных эффектов 3-4 степени зарегистрирована у 36%, 46% и 42% в группах А-С соответственно. Частота объективного эффекта для всех больных, включенных в исследование, составила 57%, медиана времени до прогрессирования – 10 месяцев, медиана продолжительности не достигнута при медиане наблюдения 12 месяцев. Таким образом, ограниченный опыт применения пембролизумаба демонстрирует его приемлемую токсичность при использовании в монотерапии или комбинации с химиотерапией и тенденцию к большей эффективности в сравнении с предыдущим опытом использования химиотерапии.

И только что компания Merck Sharp Dome в своем пресс-релизе сообщила о позитивных результатах исследования KEYNOTE-024 [5]. В этом исследовании ранее нелеченные больные НМРЛ с высокой экспрессией PD-L1 (более 50% опухолевых клеток, экспрессирующих лиганд) получали либо пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 недели, либо стандартную цисплатин-содержащую химиотерапию первой линии. Для больных, получавших химиотерапию без признаков прогрессирования, разрешалась поддержка пеметрекседом. В случае прогрессии разрешался переход с иммунотерапии на химиотерапию и, наоборот, с химиотерапии на пембролизумаб. Основным критерием эффективности была выживаемость без прогрессирования. Контролирующий исследование независимый комитет при анализе результатов лечения пришел к заключению, что исследование достигло заявленной цели, продемонстрировав увеличение продолжительности времени до прогрессирования и общей выживаемости в группе пембролизумаба, и рекомендовало прекратить лечение в группе химиотерапии и перевести всех на лечение пембролизумабом. Результаты данного исследования будут представлены на конгрессе

ESMO в октябре 2016 года.

Представленные исследования дают предварительное представление об эффективности и токсичности ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в первой линии терапии больных НМРЛ. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа отвоевали вторую линию химиотерапии НМРЛ, показав лучшую эффективность и меньшую токсичность в сравнении доцетакселом. И вот потрясающая новость: пембролизумаб в монотерапии эффективнее химиотерапии в первой линии у больных с высокой экспрессией PD-L1. Высокая экспрессия обнаруживается у четверти больных НМРЛ, для остальных больных значение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в первой линии не установлено. В настоящее время проводится около 10 рандомизированных исследований по оценке моноклональных антител к PD-1. Все они сравнивают назначение ингибиторов PD-1 с химиотерапией или комбинацию ингибиторов PD-1 и химиотерапии в сравнении с химиотерапией только в качестве первой линии системной терапии НМРЛ. Неясно, какая стратегия может принести наибольший выигрыш, но не исключена возможность, что обе могут найти свое клиническое применение. Например, у больных с выраженной экспрессией PD-L1 назначения моноклональных антител будет достаточно для реализации иммунного противоопухолевого эффекта (что и показало исследование KEYNOTE-024), в то время как у больных с отсутствием экспрессии будет более эффективна комбинация моноклональных антител к PD-1 и химиотерапии. Все это в очередной раз подчеркивает необходимость поиска биомаркеров, предсказывающих эффективность как ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, так и их комбинаций с химиотерапией.

Литература:

1. Gettinger S, Rizvi N, Chow LQ, et al. *Nivolumab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. J.Clin.Oncol.* 2016, 34. *Published ahead July 5, 2016.*
2. Rizvi N, Hellmann MD, Brahmer JR, et al. *Nivolumab in combination with platinum-based doublet chemotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. J.Clin.Oncol.* 2016, 34. *Published ahead July 5, 2016.*
3. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. *Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. N. Engl. J. Med.* 2015, 372: 2018-2028.
4. Gadgeel SM, Stevenson J, Langer CJ, et al. *Pembrolizumab plus chemotherapy as front-line therapy for advanced NSCLC: KEYNOTE-021 cohorts A-C. J. Clin. Oncol.* 2016, 34: *suppl, abstract 9016.*
5. Merck's KEYTRUDA® (*pembrolizumab*) demonstrates superior progression-free and overall survival compared to chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer. <http://www.businesswire.com/news/home/20160616005393/en/Merck%E2%80%99s-KEYTRUDA%C2%AE%C2%A0-pembrolizumab-Demonstrates-Superior-Progression-Free-Survival>

ИНГИБИТОРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА ДОКАЗАЛИ СВОЕ ПРЕИМУЩЕСТВО ПЕРЕД ДОЦЕТАКСЕЛОМ В КАЧЕСТВЕ ВТОРОЙ ЛИНИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

В этом году произошли серьезные изменения в лечении метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Это заболевание характеризуется низкой чувствительностью к химиотерапии и медианой продолжительности жизни 10-12 месяцев. Серьезный прогресс в увеличении продолжительности жизни был достигнут у больных с наличием мутации генов EGFR и транслокацией гена ALK, которые чаще всего наблюдаются при аденокарциноме, у некурящих и женщин. Частота этих генетических нарушений составляет 10-15% от всех больных в европейской популяции. Назначение им ингибиторов тирозинкиназы в первой-второй линиях с последующим назначением химиотерапии позволило достигнуть медианы продолжительности жизни 30 месяцев. Для всех остальных единственным методом лечения оставалась химиотерапия. Так было до недавнего времени и изменилось сейчас с появлением моноклональных антител ингибиторов контрольных точек иммунного ответа.

Основой для разработки препаратов данной группы послужило понимание того, что опухолевые клетки для ухода от надзора иммунной системы способны использовать механизмы, которые в норме служат с целью контроля выраженности и длительности иммунного ответа. Это необходимо для предотвращения развития аутоиммунной агрессии и повреждения собственных тканей. В том числе это реализуется благодаря существованию различных молекул-«контрольных точек» или «чек пойнтов» (от англ. «checkpoint») иммунного ответа, способных останавливать развитие иммунной реакции.

К наиболее изученным из подобных контрольных точек относятся белок CTLA-4 (от англ. «cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4» – белок 4 цитотоксических Т-лимфоцитов) и сигнальный путь программируемой клеточной гибели PD-1 (от англ. «Programmed cell Death pathway»). Физиологическая роль сигнального пути PD-1 заключается в предотвращении развития чрезмерно сильного иммунного ответа. При активации рецептора PD-1 его специфическими лигандами (PD-L1, PD-L2) запускаются процессы апоптоза цитотоксических лимфоцитов. Показано, что гиперэкспрессия PD-L1 в опухоли является одним из ключевых механизмов «ухода» злокачественных клеток от надзора иммунной системы. Созданные и создаваемые моноклональные антитела способны блокировать рецептор PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб) или лиганд PD-L1 (атезолизумаб) и, таким образом, предотвращать нейтрализацию цитотоксических

лимфоцитов, задачей которых является реализация противоопухолевого иммунитета.

Первым препаратом, изученным в рандомизированных исследованиях у больных НМРЛ, был ниволумаб. В исследовании CheckMate 017 было проведено сравнение эффективности и токсичности ниволумаба и доцетаксела в качестве лекарственной терапии второй линии у больных плоскоклеточным раком легкого с прогрессированием после цисплатин-содержащей химиотерапии [1]. Больные получали ниволумаб в дозе 3 мг/кг в/в каждые 2 недели или доцетаксел 75 мг/м² каждые 3 недели. Лечение продолжали до признаков прогрессирования или непереносимой токсичности. Основным критерием эффективности была общая выживаемость. В исследование было включено 272 больных, из которых 260 получали лечение. Медиана возраста больных, 76% из которых были мужчины, составила 63 года, стадия III и IV составили 20% и 80% соответственно, в качестве первой линии химиотерапии 48% и 34% получили комбинации с включением гемцитабина или паклитаксела соответственно, при этом у 33% больных был зафиксирован объективный эффект. Большинство больных (90%) были бывшими или активными курильщиками. Группы были хорошо сбалансированы. В среднем больные получили 8 доз ниволумаба и 3 дозы доцетаксела.

При медиане наблюдения 11 мес. медиана общей продолжительности жизни в группе ниволумаба составила 9,2 мес., в группе доцетаксела – 6,0 мес., что соответствует относительно снижению риска смерти на 41% в группе ниволумаба (HR=0,59, p<0,001). Показатель одногодичной общей выживаемости составил 42% и 24% соответственно. Способность ниволумаба увеличивать продолжительность жизни по сравнению с доцетакселом была зарегистрирована во всех анализируемых подгруппах, за исключением больных старше 75 лет. При назначении ниволумаба чаще наблюдали объективный эффект в сравнении с доцетакселом (20% и 9% соответственно). Медиана продолжительности объективного эффекта при назначении доцетаксела составила 8,4 (от 1,4 до 15,2+ мес.), в то время как в группе ниволумаба не достигнута (от 2,9 до 20,5 мес.). Медиана времени до прогрессирования была больше в группе ниволумаба (3,5 мес. и 2,8 мес. соответственно), что соответствовало снижению относительно риска прогрессирования на 38% (HR=0,62, p<0,001). Показатель одногодичной выживаемости без прогрессирования составил 21% и 6% в группе ниволумаба и доцетаксела соответственно. Авторы проанализировали резуль-

таты терапии в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 в опухоли и показали отсутствие его прогностического или предиктивного значения как в группе ниволумаба, так и в группе доцетаксела. Частота побочных эффектов любой выраженности была реже в группе ниволумаба, чем доцетаксела (58% и 68% соответственно). Больные, получавшие ниволумаб, реже испытывали токсичности 3-4 степени (7% и 55%). Основными нежелательными явлениями на фоне лечения ниволумабом были слабость (16%), снижение аппетита (11%) и астения (10%). На фоне лечения ниволумабом были зарегистрированы специфичные для этого препарата побочные эффекты: гипотиреоз – 4%, пневмониты – 5%, которые, как правило, были слабой степени выраженности и контролировались приемом глюкокортикоидов. Отмена препаратов по причине токсичности проведена у 3% больных в группе ниволумаба и у 10% в группе доцетаксела.

Авторы сделали вывод, что у больных плоскоклеточным раком легкого с прогрессированием после цисплатин-содержащей комбинаций назначение ниволумаба в качестве второй линии приводит к увеличению продолжительности жизни и лучшей переносимости лечения по сравнению с доцетакселом.

Эффективность и токсичность ниволумаба в качестве терапии второй линии в сравнении с доцетакселом были оценены у больных аденокарциномой легкого в рамках рандомизированного исследования, основным критерием эффективности которого была общая продолжительность жизни [2]. Разрешалось назначать ниволумаб в качестве третьей линии для больных с мутациями гена EGFR и транслокацией ALK в случае прогрессирования на таргетных препаратах и последующей химиотерапии на основе цисплатина. В исследование было включено 382 больных, которые получали ниволумаб или доцетаксел в тех же дозах, что и в предыдущем исследовании. Медиана возраста больных составила 62 года, большинство имели IV стадию заболевания и были активными или бывшими курильщиками (79%). Мутация гена EGFR или транслокация гена ALK имелись у 14% и 4% больных соответственно, лечение ингибиторами тирозинкиназы и кризотинибом проведено у 9% и 1% соответственно. Все больные ранее получали цисплатин-содержащую химиотерапию, эффект от которой был отмечен у 24% пациентов. Медиана введений ниволумаба и доцетаксела составила 6 доз и 4 дозы соответственно.

Начало на стр. 11

При медиане наблюдения 13 мес. медиана продолжительности жизни составила 12,2 и 9,4 мес. для группы ниволумаба и доцетаксела, что соответствует снижению относительного риска смерти на 27% в группе ниволумаба (HR=0,73, p=0.002). Показатель однолетней выживаемости составил 51% и 39%. Увеличение продолжительности при назначении ниволумаба отмечалось во все анализируемых подгруппах за исключением больных, никогда не куривших, с наличием мутации гена EGFR и имевших метастазы в ЦНС.

Объективные эффекты чаще регистрировались в группе ниволумаба (19% и 12%) и имели более длительную продолжительность (17,2 мес. и 5,4 мес.). Медиана времени до прогрессирования составила 2,3 мес. в группе ниволумаба и 4,4 мес. в группе доцетаксела, однако показатель однолетней выживаемости без прогрессирования был выше в группе ниволумаба (19% и 8%).

Был проведен анализ эффективности в зависимости от экспрессии PD-L1 в опухоли, которая обнаружена у 78% больных (экспрессия в более чем 1% опухолевых клеток). Предварительный анализ показывает предиктивное значение наличия экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках для увеличения продолжительности жизни у больных аденокарциномой легкого. Частота побочных эффектов любой степени, обусловленных лечением, была существенно ниже в группе ниволумаба (69% и 88%), так же как и частота серьезной токсичности 3-4 степени (10% и 54% соответственно). Отмена препарата вследствие токсичности произведена у 5% больных в группе ниволумаба и у 15% в группе доцетаксела.

Авторы сделали вывод, что назначение ниволумаба больным аденокарциномой легких после химиотерапии первой линии увеличивает продолжительность жизни и уменьшает токсичность лечения по сравнению с доцетакселом. Исключение составляют больные с наличием мутации гена EGFR. Наибольший выигрыш от назначения ниволумаба отмечается у больных аденокар-

циномой с PD-L1 в опухоли.

Пембролизумаб – другое моноклональное антитело, блокирующее рецептор PD-1, которое было изучено в качестве терапии второй линии в рамках рандомизированного исследования у больных НМРЛ [3]. Препаратом сравнения вновь выступал доцетаксел. Обязательным условием включения в это исследование было наличие экспрессии PD-L1 1% и более опухолевых клеток. Пембролизумаб назначали в дозе 2 мг/кг или 10 мг/кг в/в каждые 3 недели, доцетаксел вводили в дозе 75 мг/м² каждые 3 недели до признаков прогрессирования или непереносимой токсичности. Основными критериями эффективности были медианы времени до прогрессирования и общей продолжительности жизни. Анализ результатов проводили в зависимости от степени экспрессии PD-L1 (1-49% и >50% опухолевых клеток).

Для включения в исследование было скринировано 2699 больных, из них экспрессия PD-L1 диагностирована у 1475 (66%). В исследование были включены 1034 больных, большинство из которых были бывшими или активными курильщиками, аденокарцинома была наиболее частым морфологическим диагнозом, наличие мутации EGFR и транслокации ALK диагностировано у 9%. При медиане наблюдения 13,1 мес. медиана общей продолжительности составила 10,4 мес., 12,7 мес. и 8,5 мес. для пембролизумаба в дозе 2 мг/кг и 10 мг/кг и доцетаксела соответственно. Это соответствует снижению относительного риска смерти по сравнению с доцетакселом на 29% (HR=0,71, p=0,0008) при использовании пембролизумаба в дозе 2 мг/кг и 39% (HR=0,61, p<0,0001) при дозе 10 мг/кг. В группе больных с выраженной экспрессией PD-L1 (>50% опухолевых клеток) медиана продолжительности жизни составила 14,9 мес., 17,3 мес. и 8,2 мес. Разница в отдаленных результатах больных, получавших разные дозы пембролизумаба, была статистически недостоверной. Пембролизумаб был одинаково эффективен независимо от гистологического строения опухоли. Не было отмечено достоверного увеличения общей продолжительности жизни

Таблица 1. Результаты рандомизированных исследования по сравнению ниволумаба и пембролизумаба с доцетакселом в качестве терапии второй линии у больных немелкоклеточным раком легкого.

	Частота объективного эффекта	Медиана продолжительности жизни	1-годичная выживаемость	Снижение риска смерти
Ниволумаб: плоскоклеточный рак, исследование CheckMate 017 [1]				
Ниволумаб	20%	9,2 мес.	42%	41% P<0.001
Доцетаксел	9%	6,0 мес.	24%	
Ниволумаб: аденокарцинома, исследование CheckMate 057 [2]				
Ниволумаб	19%	12,2 мес.	51%	27% P=0,002
Доцетаксел	12%	9,4 мес.	39%	
Пембролизумаб: немелкоклеточный рак легкого, исследование KEYNOTE-010 [3]				
Пембролизумаб 2 мг/кг	18%	10,4 мес.	43,2%	29%
Пембролизумаб 10 мг/кг	18%	12,7 мес.	52,3%	39%
Доцетаксел	9%	8,5мес.	34,6%	

у больных с наличием мутации гена EGFR. Частота объективного эффекта составила 18% для пембролизумаба и 9% для доцетаксела. Продолжительность эффекта была дольше при назначении пембролизумаба (медиана не достигнута ни в одной дозовой группе) в сравнении с доцетакселом (медиана 6 мес.). Лечение пембролизумабом в низкой и высокой дозах обладало меньшей токсичностью (частота серьезных побочных эффектов 3-4 степени 13% и 16% соответственно) по сравнению с доцетакселом (35%). Авторы сделали вывод о большей эффективности и меньшей токсичности пембролизумаба по сравнению с доцетакселом у больных НМРЛ с прогрессированием после цисплатин-содержащих комбинаций. Результаты рассмотренных исследований представлены в таблице 1. На основании результатов проведенных исследований FDA раз-

решило использовать ниволумаб и пембролизумаб в качестве терапии второй линии у больных НМРЛ на фоне прогрессирования после цисплатин-содержащих комбинаций. Это серьезный прорыв иммунотерапевтического направления в лечении солидных опухолей. Пусть никого не смущают пока еще скромные цифры объективного эффекта и общей выживаемости. Из опыта лечения меланомы с помощью моноклональных антител – ингибиторов контрольных точек иммунного ответа мы можем ожидать положительные результаты 5- и 10-летней выживаемости для тех немногочисленных пока больных НМРЛ, у кого был достигнут объективный эффект. Теперь необходимо увеличить число больных, отвечающих на лечение PD-1 ингибиторами. Возможно, что наличие экспрессии PD-L1 в опухоли поможет отбирать больных с максимальным шансом ответа на терапию. Возможно, ком-

бинация моноклональных антител и химиотерапии способна повысить эффективность лечения. Первые исследования в этом направлении обнадеживают, но об этом следующей статье.

Литература

1. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015, 373: 123-135.
2. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015, 373: 1627-1639.
3. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *Lancet* 2016, 387: 1540-1550.

ИССЛЕДОВАНИЕ POPLAR ДЕМОНСТРИРУЕТ ПРЕИМУЩЕСТВО АТЕЗОЛИЗУМАБА ПЕРЕД ДОЦЕТАКСЕЛОМ У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

В лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) произошла тихая революция. Моноклональные антитела к рецептору PD-1 ниволумаб и пембролизумаб вытеснили доцетаксел в качестве лекарственной терапии второй линии при прогрессировании после цисплатин-содержащей химиотерапии [1-3]. Им в затылок дышит еще один препарат – моноклональное антитело к лиганду рецептора PD-1 (PD-L1) – атезолизумаб. Об этом свидетельствуют результаты исследования POPLAR, целью которого было оценить эффективность и токсичность атезолизумаба в сравнении с доцетакселом в качестве второй-третьей линии у больных НМРЛ [4]. Это исследование было интересно еще и с теоретической точки зрения. Какой механизм в

наибольшей степени играет роль в повышении противоопухолевого иммунитета: блокада рецептора PD-1, активация которого приводит к смерти Т-лимфоцитов, уничтожающих опухолевые клетки, или блокада PD-L1, его активирующего?

В исследование II фазы POPLAR включали больных НМРЛ с прогрессией после платиносодержащих комбинаций, которые были рандомизированы в группу атезолизумаба в дозе 1200 мг в/в или доцетаксела 75 мг/м² в/в каждые 3 недели до признаков прогрессирования или непереносимой токсичности. Больные стратифицировались в зависимости от экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками,

Продолжение на стр. 17

Таблица 1. Зависимость противоопухолевого эффекта атезолизумаба от экспрессии PD-L1 клетками опухоли и опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами.

Экспрессия лимфоцитами PD-L1	Число больных	Медиана продолжительности жизни		Относительный риск (HR)
		Атезолизумаб	Доцетаксел	
Всего	287(100%)	12,6 мес.	9,7 мес.	HR=0,73 P=0,04
TC3 или IC3	47 (16%)	15,5 мес.	11,1 мес.	HR=0,49 P=0,068
TC2/3 или IC2/3	105 (37%)	15,1 мес.	7,4 мес.	HR=0,54 P=0,014
TC1/2/3 или IC1/2/3	195 (68%)	15,5 мес.	9,2 мес.	HR=0,59 P=0,005
TC0 или IC0	92 (32%)	9,7 мес.	9,7 мес.	HR=1,04 P=0,871

гистологии и числа линий предшествующей химиотерапии. Иммуногистохимически определяли содержание опухолевых клеток, экспрессирующих PD-L1 (TC0<1%, TC1->1%<5%, TC2->5%<50% и TC3->50%), и опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, также экспрессирующих этот лиганд (IC0<1%, IC1->1%<5%, IC2->5%<10%, IC3-<10%). Основным критерием эффективности была общая продолжительность жизни во всей популяции и в каждой отдельной группе в зависимости от экспрессии PD-L1.

В исследование было включено 287 больных, из которых у 34% был плоскоклеточный рак, у 66% была проведена лишь первая линия химиотерапии. При медиане наблюдения 13 мес. медиана общей про-

должительности жизни составила 12,6 мес. и 9,7 мес. для группы атезолизумаба и доцетаксела, что соответствует снижению относительного риска смерти на 27% в группе атезолизумаба (HR=0,73 p=0,04). Медиана времени до прогрессирования существенно не отличалась в обеих группах и составила 2,7 мес. и 3 мес. соответственно. Продолжительность объективного эффекта была существенно длиннее в группе атезолизумаба (14,3 мес. и 7,2 мес.). На момент проведения анализа противоопухолевый эффект продолжался у 12 (57%) из 24 больных с объективным эффектом в группе атезолизумаба и у 5 (24%) из 21 больного в группе доцетаксела.

Отмечено повышение эффективности атезолизумаба с повы-

шением числа клеток опухоли и опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, экспрессирующих PD-L1. У больных с плоскоклеточным раком медиана продолжительности жизни составила 10,1 мес. в группе атезолизумаба и 8,6 мес. в группе доцетаксела, у больных аденокарциномой 15,5 мес. и 10,9 мес. соответственно.

Частота побочных эффектов 3-4 степени, обусловленных лечением, составила 11% в группе атезолизумаба и 39% в группе доцетаксела. Наиболее частыми серьезными осложнениями в группе атезолизумаба были пневмония (2%) и повышение активности трансаминаз (2%). Не отмечено токсичности 4 степени в группе атезолизумаба.

Авторы сделали вывод, что в сравнении с доцетакселом атезолизу-

маб достоверно увеличивает продолжительность жизни больных НМРЛ с прогрессированием на фоне цисплатинсодержащей химиотерапии. Эффект от назначения атезолизумаба коррелирует с экспрессией PD-L1 клетками опухоли и лимфоцитами, ее инфильтрирующими. Препарат обладает хорошей переносимостью. Все это явилось основанием для проведения исследования III фазы по сравнению атезолизумаба и доцетаксела у больных НМРЛ с прогрессированием на платиносодержащей химиотерапии.

Литература:

1. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-

cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015, 373:123-135.

2. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015, 373:1627-1639.

3. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *Lancet* 2016, 387:1540-1550.

4. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1837-46.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ИПИЛИМУМАБА С ЭТОПОЗИДОМ И ПРЕПАРАТАМИ ПЛАТИНЫ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ МЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО (результаты клинического исследования 3 фазы)

Несмотря на проведение первой линии химиотерапии с включением этопозидом и препаратами платины, прогноз больных мелко-клеточным раком легкого (МРЛ), имеющих отдаленные метастазы, остается неблагоприятным. Целью авторов исследования, опубликованного 25 июля в журнале *The Journal of Clinical Oncology*, была оценка эффективности и безопасности комбинации ипилимумаба/плацебо с этопозидом и препаратами платины у пациентов в первой линии терапии распространенного МРЛ.

Все больные, принявшие участие в этом двойном слепом клиническом исследовании 3 фазы (CA184-156), были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы. Первая группа получала химиотерапию с включением этопозидом (100 мг/м² 1-3 дни) и препаратов платины (цисплатин 75 мг/м² или карбоплатин AUC5 1 день, 4 курса) + ипилимумаб (10 мг/кг каждые 3 недели, 4 дозы). Вторая группа получала только вышеуказанные химиопрепараты + плацебо в ана-

логичном режиме. Терапия ипилимумабом/плацебо начиналась с 3-го курса химиотерапии. При достижении полного/частичного ответа с профилактической целью проводилось облучение головного мозга с последующим проведением поддерживающей терапии ипилимумабом (каждые 12 недель до прогрессирования заболевания или развития признаков непереносимой токсичности, в течение 3 лет). Основным критерием эффективности был показатель общей выживаемости (ОВ).

В общей сложности в исследовании было рандомизировано 1132 больных из 224 клиник 34 стран мира. Медиана возраста участников составила 62 года в группе, получавшей ипилимумаб, и 63 года – в группе плацебо (37% и 42% больных соответственно, были ≥65 лет). Больше половины (66% и 68% соответственно) были мужчинами. Метастатическое поражение головного мозга выявлено у 12% и 10% больных соответственно. Хирургическое вмешательство было выполнено у 14% и 15% па-

циентов соответственно, лучевая терапия – у 3% и 2% больных соответственно. Медиана времени от момента постановки диагноза до первого введения препарата в рамках исследования составила 0,6 мес. (0-109 мес.) и 0,5 мес. (0-1082 мес.) соответственно. Более половины (66% и 67%) больных получали карбоплатин. У 11% и 14% участников соответственно было выполнено профилактическое облучение головного мозга до начала проведения поддерживающей терапии ипилимумабом. Как минимум 1 дозу исследовательского препарата/плацебо получили 954 участника (n=478 в группе химиотерапии + ипилимумаб и n=476 в группе химиотерапии). По результатам данного исследования медиана ОВ в группе больных, получавших ипилимумаб, составила 11,0 мес., тогда как в группе плацебо – 10,9 мес. (ОР 0,94; 95% ДИ 0,81-1,09; p=0,3775). При проведении подгруппового анализа разницы в ОВ между сравниваемыми группами выявлено не было. Исключение составили 100 больных, имевших

метастатическое поражение головного мозга (ОР 1,58; 95% ДИ 1,02-2,44). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) была 4,6 мес. и 4,4 мес. соответственно (ОР 0,85; 95% ДИ 0,75-0,97; p=0,0161). Следующую линию химиотерапии получили 48% и 52% пациентов соответственно. Объективный ответ был зарегистрирован у 62% больных из каждой группы (у 1 пациента, получавшего ипилимумаб, был выявлен полный ответ). Стабилизация заболевания выявлена у 26% и 27% участников соответственно. Медиана длительности ответа была 4,01 и 3,45 мес. соответственно.

Частота и тяжесть нежелательных явлений были сопоставимы между сравниваемыми группами. Исключение составили диарея, кожная сыпь и колит, которые чаще встречались в группе больных, получавших ипилимумаб. В связи с развитием тех или иных нежелательных явлений терапия была прекращена у 18% участников, получавших ипилимумаб, и у 2% пациентов в группе плацебо. Летальный исход,

обусловленный проводимым лечением, был зарегистрирован у 5 и 2 участников исследования из каждой группы соответственно.

На основании полученных результатов авторы исследования делают вывод о том, что добавление ипилимумаба к стандартному режиму химиотерапии первой линии не способствует увеличению ОВ больных метастатическим МРЛ. Спектр нежелательных явлений, связанных с терапией ипилимумабом, был предсказуемым и соответствовал ранее известным данным. В настоящее время проводятся клинические исследования с целью оценки эффективности и безопасности терапии ипилимумабом в комбинации с ингибиторами PD-L1 у больных МРЛ.

Источник: Reck M, Luft A, Szczesna A, et al. Phase III randomized trial of ipilimumab plus etoposide and platinum versus placebo plus etoposide and platinum in extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016 Jul 25. doi: 10.1200/JCO.2016.67.6601 [Epub ahead of print].

ПРИМЕНЕНИЕ НИВОЛУМАБА НЕ ПРИВЕЛО К ДОСТИЖЕНИЮ ПЕРВИЧНОЙ КОНЕЧНОЙ ЦЕЛИ В ИССЛЕДОВАНИИ CHECKMATE-026

В начале августа фармацевтическая компания Bristol-Myers Squibb сообщила о том, что применение ниволумаба (Опдиво) в клиническом исследовании CheckMate-026 не привело к достижению первичной конечной цели – увеличению выживаемости без прогрессирования (ВБП) больных метастатическим немелкоклеточным раком легкого (нМРЛ).

Исследование CheckMate-026 представляет собой открытое рандомизированное исследование 3

фазы по сравнению эффективности монотерапии ниволумабом с режимом химиотерапии, выбранным на усмотрение исследователя, у больных нМРЛ. Все участники исследования ранее не получали лечение по поводу распространенного процесса и имели экспрессию (≥5%) лиганда PD-L1. В общей сложности в исследовании принял участие 541 пациент, которые были рандомизированы на 2 группы, одна из которых получала ниволумаб (3 мг/кг в/в каждые 2 недели),

а вторая – режим химиотерапии, выбранный на усмотрение исследователя. У больных плоскоклеточным раком легкого выбранными режимами химиотерапии были гемцитабин + цисплатин или гемцитабин + карбоплатин или паклитаксел + карбоплатин. У больных неплюскоклеточным раком легкого в качестве выбранного режима химиотерапии применялись пеметрексед (Алимта) + цисплатин или пеметрексед + карбоплатин. Лечение продолжа-

лось до прогрессирования заболевания или развития признаков непереносимой токсичности или до завершения 6 курсов терапии. Основным критерием эффективности был показатель ВБП.

Giovanni Scifino, MD, генеральный директор Bristol-Myers Squibb, прокомментировал полученные результаты следующим образом: «На сегодняшний день ниволумаб стал основой терапии нескольких видов злокачественных новообразований. Несмотря на

то, что его применение в исследовании CheckMate-026 не привело к достижению первичной конечной цели, мы надеемся на то, что комбинации с включением ниволумаба в исследовании 3 фазы CheckMate-227 (ниволумаб + ипилимумаб у PD-L1-позитивных больных и ниволумаб + ипилимумаб или ниволумаб + химиопрепараты у PD-L1-негативных больных) окажутся эффективными».

Источник: веб-сайт ASCO.

ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ПНЕВМОНИТОВ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО, РАКОМ ПОЧКИ, МЕЛАНОМОЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ БЛОКАТОРАМИ PD-1

Пневмониты при терапии блокаторами PD-1 возникают достаточно редко. Тем не менее, развитие их является серьезным нежелательным явлением, в ряде случаев представляющим угрозу для жизни. Несмотря на это, информация о частоте развития пневмонитов при различных видах злокачественных новообразований или режимов используемой терапии, представлена в литературе крайне скудно.

Целью авторов исследования, опубликованного недавно в онлайн-версии журнала JAMA Oncology, было сравнение частоты развития пневмонитов, обусловленных терапией блокаторами PD-1, у больных с различными видами новообразований и получающих разные режимы лекарственной терапии. Для достижения этой цели исследователями был выполнен поиск

соответствующих статей в базе данных PubMed. Ключевыми словами при поиске являлись “ниволумаб”, “пембролизумаб” и “блокатор PD-1”.

В общей сложности было найдено 26 статей, касающихся результатов лечения блокаторами PD-1. Их них в метаанализ исследователи включили 20 работ (12 - по меланоме, 5 - по немелкоклеточному раку легкого [НМРЛ] и 3 - по раку почки). В анализ вошли данные по 4496 пациентам, у каждого из которых была оценена частота развития пневмонита (независимо от степени тяжести, 3 и более степени), а также летального исхода, обусловленного пневмонитом.

По результатам данного метаанализа общая частота развития пневмонитов, связанная с монотерапией блокаторами PD-1, составила 2,7% (95% ДИ, 1,9%-3,6%), пневмо-

нитов ≥ 3 степени - 0,8% (95% ДИ, 0,4%-1,2%). Пневмониты у больных НМРЛ встречались чаще, чем у больных меланомой (4,1% и 1,6%; $p=0,002$ независимо от степени тяжести пневмонита и 1,8% и 0,2%; $p < 0,001$ при пневмонитах ≥ 3 степени). Частота развития пневмонита у больных раком почки была выше, чем у больных меланомой (4,1% и 1,6%; $p < 0,001$ при всех степенях тяжести пневмонита). Однако пневмонит ≥ 3 степени чаще встречался у больных меланомой. Летальный исход, обусловленный данным осложнением, был зарегистрирован у 4 больных НМРЛ, получавших ингибиторы PD-1 в монорежиме. Независимо от степени тяжести пневмонит чаще развивался у больных меланомой, получавших комбинированную терапию, чем монотерапию (6,6% и 1,6%; $p < 0,001$). Аналогичным об-

разом пневмонит ≥ 3 степени чаще встречался у больных меланомой, получавших комбинированную терапию (1,5% и 0,2%; $p=0,001$). У 1 пациента в группе комбинированной терапии был зарегистрирован летальный исход, обусловленный пневмонитом. По данным многофакторного анализа оказалось, что в сравнении с больными меланомой риск развития пневмонита является наиболее высоким у больных НМРЛ (при любой степени пневмонита ОР составило 1,43; 95% ДИ, 1,08-1,89; $p=0,005$, а при пневмоните ≥ 3 степени - ОР, 2,85; 95% ДИ, 1,60-5,08; $p < 0,001$). Помимо этого при сравнении с больными меланомой риск развития пневмонита любой степени тяжести у больных раком почки также был более высоким (ОР, 1,59; 95% ДИ, 1,32-1,92; $p < 0,001$). Риск развития пневмонита при проведении ком-

бинированной терапии был выше, чем при монотерапии (независимо от степени тяжести - ОР, 2,04; 95% ДИ, 1,69-2,50; $p < 0,001$, а также при ≥ 3 степени ОР, 2,86; 95% ДИ, 1,79-4,35; $p < 0,001$).

На основании полученных результатов исследователи пришли к выводу о том, что частота развития пневмонитов, обусловленных терапией блокаторами PD-1, является наиболее высокой у больных НМРЛ и раком почки, а также у пациентов, получающих комбинированную терапию.

Источник: Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, et al. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol. Published online August 18, 2016. doi:10.1001/jamaoncol.2016.2453.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ АНТИ-ИНТЕРЛЕЙКИН-1-АЛЬФА АНТИТЕЛОМ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ (результаты клинического исследования 3 фазы)

Одной из работ, представленных 2 июля в Барселоне на 18-м Международном конгрессе, посвященном онкологическим заболеваниям органов желудочно-кишечного тракта (World Congress on Gastrointestinal Cancer, WCGC), стали результаты исследования проф. Tamas H (королевская клиника в Борнмуте, Великобритания), касающиеся применения нового анти-интерлейкин-1-альфа антитела в лечении больных метастатическим колоректальным раком (мКРР).

Ксилоникс (Xilonix, МАВр1) представляет собой первое моноклональное антитело, действующее

против интерлейкин-1-альфа, одного из основных медиаторов воспаления. Интерлейкин-1-альфа способствует ангиогенезу опухолевых клеток. С другой стороны, его действие на метаболизм здоровых клеток сопровождается развитием анорексии, повышенной утомляемости и снижением веса тела.

В данном клиническом исследовании 3 фазы приняли участие 309 больных мКРР, рефрактерных к стандартным режимам химиотерапии с включением оксалиплатина и иринотекана. Все пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 на 2 группы, одна из которых получала новый препарат с сим-

птоматической терапией ($n=207$), а вторая - плацебо с симптоматической терапией ($n=102$). Критериями участия в исследовании являлось наличие симптомов заболевания (таких как, например, болевой синдром, утомляемость, анорексия, ECOG 1 или 2), а также снижение веса или наличие признаков системного воспаления. Основным критерием эффективности была частота объективного ответа (ЧОО). Помимо этого оценивалась фармакодинамика препарата, профиль безопасности, выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость. По результатам данного исследования пока-

затель ЧОО в группе исследуемого препарата составил 33%, тогда как в группе плацебо - 19% ($p=0,0045$). Продолжительность жизни больных, ответивших на лечение, была в 3 раза выше, чем у больных, не ответивших на лечение (11,5 мес. и 4,2 мес. соответственно). Исследователи также отметили, что у больных, находившихся на терапии исследуемым препаратом, меньше были выражены признаки системного воспаления (ИЛ-6) и тромбоцитоза, обусловленные паранеопластическим синдромом ($p=0,004$ и $p=0,003$ соответственно). Нежелательные явления в группе больных, получавших ис-

следуемый препарат, встречались на 25% реже, чем в группе плацебо ($p=0,062$).

На основании полученных результатов авторы исследования сделали вывод о том, что монотерапия анти-интерлейкин-1-альфа антителами может стать новой терапевтической опцией лечения больных мКРР. С целью подтверждения полученных результатов необходимо проведение дополнительных исследований.

Источник: Tamas H, Thierry A, Lucjan W, et al. 18th World Congress on Gastrointestinal Cancer. Abstract number O-027. Presented 2 July 2016.

НОВЫЕ РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОТДЕЛЕНИЯ RUSSCO

Открыто отделение в Московской области

Председатель регионального отделения - Когония Лали Михайловна, профессор кафедры онкологии ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, профессор кафедры паллиативной медицины ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, доктор медицинских наук

Открыто отделение в Калужской области

Председатель регионального отделения - Ткаченко Светлана Анатольевна, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной и химиотерапии ГБУЗ «Калужский областной клинический онкологический диспансер».

FDA ИЗМЕНИЛО ДОЗОВЫЙ РЕЖИМ НИВОЛУМАБА

13 сентября 2016 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) изменило дозовый режим ниволумаба (Опдиво) в лечении больных метастатическим почечно-клеточным раком, меланомой и немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Вместо одобренного ранее режима введения ниволумаба (3 мг/кг внутривенно каждые 2 недели) рекомендуемой в настоящее время является доза ниволумаба 240 мг, вводимая внутривенно каждые 2 недели. Терапия в данной дозе должна продолжаться до прогрессирования заболевания или развития признаков непереносимой токсичности. При комбинации ниволумаба с ипилимумабом в лечении больных метастатической меланомой доза ниволумаба останется прежней (1 мг/кг внутривенно каждые 3 недели, 4

введения). После завершения терапии ипилимумабом рекомендуемой дозой для ниволумаба являются 240 мг, вводимые каждые 2 недели до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. При лечении больных классической лимфомой Ходжкина доза ниволумаба останется прежней (3 мг/кг внутривенно, каждые 2 недели до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности).

Изменение дозового режима связано с данными популяционного анализа фармакокинетики ниволумаба, а также анализа зависимости «доза-ответ», которые показали сопоставимость фармакокинетических показателей, безопасности и эффективности нового дозового режима с ранее одобренным.

Источник: веб-сайт FDA.

FDA ОДОБРИЛО ПЕМБРОЛИЗУМАБ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ С ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТОВ ПЛАТИНЫ

8 августа 2016 г. Управлением по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) был одобрен препарат пембролизумаб в дозе 200 мг каждые 3 недели в лечении больных рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи с прогрессированием заболевания после проведения химиотерапии с включением препаратов платины. Убедительным доводом эффективности препарата для FDA стали частота общего ответа (ЧОО) на лечение пембролизумабом и его длительность. В соответствии с данным одобрением больным рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи перед назначением пембролизумаба нет необходимости определять экспрессию

лиганда PD-L1. Пембролизумаб, также известный как Кейтруда (Keytruda, Merck), представляет собой высокоселективное гуманизованное моноклональное антитело изотипа IgG4-карпа, которое блокирует взаимодействие между рецептором PD-1 на поверхности Т-клеток и PD-L1 и PD-L2 лигандами, находящимися на клетках опухоли и ее микроокружения. Ранее препарат был одобрен в лечении больных меланомой и немелкоклеточным раком легкого. Одобрение нового показания пембролизумаба основано на результатах многоцентрового нерандомизированного открытого исследования 1b фазы KEYNOTE-012, в котором приняли участие больные рецидивирующим или метастатическим

плоскоклеточным раком головы и шеи с прогрессированием заболевания после проведения химиотерапии с включением препаратов платины. Оценка профиля безопасности проводимой терапии была выполнена у 192 участников исследования, эффективности лечения – у 174 больных. У 33% пациентов анализ на вирус папилломы человека был положительным. Медиана числа линий предшествующей терапии составила 2. У подавляющего большинства (95%) больных ранее была проведена лучевая терапия. Все участники исследования получали пембролизумаб в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели (n=53) или в дозе 200 мг каждые 3 недели (n=121). Лечение продолжалось в общей сложности до 24 месяцев или до развития непереносимой токсичности

или признаков прогрессирования заболевания. Терапию пембролизумабом возможно было возобновить при последующем прогрессировании заболевания максимум на 1 год. Основным критерием эффективности был показатель ЧОО в соответствии с критериями RECIST v 1.1 и его продолжительность. По результатам данного исследования показатель ЧОО составил 16% (95% ДИ 11-22). Полный ответ был выявлен у 5% больных. Медиана наблюдения составила 8,9 месяца. Медиана продолжительности ответа у 28 пациентов, ответивших на терапию, не была достигнута (2,4-27,7 мес.) У 23/28 (82%) больных длительность ответа была более 6 месяцев. Показатель ЧОО и продолжительность ответа не зависели от дозы и режима введения пемброли-

зумаба, так же как и от положительного анализа на вирус папилломы человека. Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 45% больных, получавших пембролизумаб. Среди них чаще всего встречались пневмония, одышка, спутанность сознания, рвота, плеврит и нарушение дыхания. Частота встречаемости нежелательных явлений, в том числе серьезных нежелательных явлений, не зависела от дозы и режима введения пембролизумаба. Среди нежелательных явлений (выявленных не менее чем у 20% больных) чаще всего встречались утомляемость (46%), снижение аппетита (22%) и одышка (20%). В целом, профиль безопасности препарата у больных плоскоклеточным раком головы и шеи соответствовал ранее известным данным о применении его у больных меланомой и немелкоклеточным раком легкого. Исключение составили отек лица и гипотиреозидизм, которые чаще встречались у больных плоскоклеточным раком головы и шеи.

Источник: веб-сайт FDA.

FDA ПРИСВОИЛО СТАТУС ПРИОРИТЕТНОГО РАССМОТРЕНИЯ ПЕМБРОЛИЗУМАБУ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Управлением по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) был присвоен статус приоритетного рассмотрения пембролизумабу в первой линии терапии PD-L1 позитивных больных метастатическим немелкоклеточным раком легкого (мНМРЛ). Помимо этого, препарату был присвоен статус прорывной терапии. Пембролизумаб, также известный как Кейтруда (Keytruda, Merck), представляет собой высокоселективное гуманизованное моно-

клональное антитело изотипа IgG4-карпа, которое блокирует взаимодействие между рецептором PD-1 на поверхности Т-клеток и PD-L1 и PD-L2 лигандами, находящимися на клетках опухоли и ее микроокружения. Присвоение соответствующих статусов было связано с данными клинического исследования 3 фазы KEYNOTE-024. По результатам этого исследования показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости PD-L1 позитивных больных мНМРЛ,

получавших монотерапию пембролизумабом, были выше, чем у пациентов, находившихся на химиотерапии. При достижении явного положительного эффекта со стороны пембролизумаба, исследование было прекращено раньше времени, и участники, получавшие химиотерапию, были переведены на лечение исследуемым препаратом. Компания Merck подала заявку на одобрение пембролизумаба в первой линии терапии этой группы больных в дозе 200 мг каждые 3 недели.

Статус "прорывной терапии" был специально создан FDA в 2012 г. для ускорения рассмотрения заявки на одобрение препарата, как одного, так и в комбинации с одним или более другими препаратами, направленными на лечение серьезных или жизнеугрожающих заболеваний или состояний. Обязательным условием получения данного статуса являются предварительные данные, свидетельствующие о том, что исследуемый препарат потенциально может продемонстрировать преимуще-

ство над существующими режимами терапии по одной или более клинически значимым конечным точкам исследования. Ранее пембролизумабу был присвоен статус прорывной терапии в лечении больных метастатической меланомой, мНМРЛ, получавших лечение; метастатическим колоректальным раком с высокой микросателлитной нестабильностью, а также рецидивирующей или рефрактерной лимфомой Ходжкина.

Источник: веб-сайт FDA

FDA ПРИСВОИЛО СТАТУС ПРИОРИТЕТНОГО РАССМОТРЕНИЯ РУКАПАРИБУ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ С МУТАЦИЕЙ ГЕНА BRCA

Управлением по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) был присвоен статус ускоренного одобрения рукапарibu, а также статус приоритетного рассмотрения этого препарата. Рукапариб, препарат американской биофармацевтической компании Clovis Oncology, является пероральным маломолекулярным ингибитором PARP1, PARP2 и PARP3. Он разработан для лечения больных распространенным раком яичников, имеющих мутации в гене BRCA, с прогрессированием заболевания после 2 и более линий химиотерапии. Ранее, в апреле 2015 г, FDA присвоило рукапарibu статус принципиального нового лекарственного средства.

и ARIEL2, NCT01891344). Медиана возраста пациентов составила 59 лет. Медиана числа линий предшествующей терапии – 3. В первом исследовании приняли участие больные с платиночувствительным рецидивом заболевания. Во втором – платиночувствительные, платинорезистентные и платинорефрактерные пациентки. Все 106 участниц исследования получали рукапариб в начальной дозе 600 мг х 2 р/д. Основными критериями эффективности в обоих исследованиях являлись частота объективного ответа (ЧОО) и его продолжительность. Ниже суммирована информация по эффективности терапии рукапарибом у больных в данных клинических исследованиях:

- ♦ Частичный ответ = 50%
 - ♦ Медиана длительности ответа = 7,8 мес. (95% ДИ = 5,6-10,5 мес.)
- Исследование ARIEL2 (n=64)**
- ♦ Объективный ответ = 50% (95% ДИ = 37%-63%)
 - ♦ Полный ответ = 8%
 - ♦ Частичный ответ = 42%
 - ♦ Медиана длительности ответа = 11,6 мес. (95% ДИ = 5,5-18,2 мес.)
- Суммарно (n=106)**
- ♦ Объективный ответ = 54% (95% ДИ = 44%-64%)
 - ♦ Полный ответ = 9%
 - ♦ Частичный ответ = 45%
 - ♦ Медиана длительности ответа = 9,2 мес. (95% ДИ = 6,6-11,6 мес.)

яичников, получавших препарат в дозе 600 мг х 2 р/д в рамках исследований Study 10 и ARIEL2. Среди нежелательных явлений 3-4 степени, выявленных у ≥10% пациентов, наблюдались анемия/снижение уровня гемоглобина (25%), утомляемость/астения (11%) и повышение уровня АЛТ/АСТ (11%). Подъем трансаминаз был бессимптомным, обратимым и редко сопровождался увеличением уровня билирубина. При продолжении терапии рукапарибом их значения приходили в норму. У 8% больных рукапариб был отменен в связи с развитием нежелательных яв-

лений, обусловленных приемом препарата. У 1/377 (0,3%) больной раком яичников развился миелодиспластический синдром. Известно, что в клиническом исследовании ARIEL3 (рандомизированное двойное слепое исследование по оценке эффективности терапии рукапарибом/плацебо) у 2 больных (<0,5%) раком яичников был диагностирован острый миелоидный лейкоз. В одном случае он явился причиной летального исхода. Ранее обе пациентки получали терапию с включением препаратов платины и другие ДНК-повреждающие агенты.

Источник: веб-сайт ASCO.

Оценка эффективности

эффективность рукапарiba была оценена у 106 больных метастатическим раком яичников с мутацией гена BRCA и прогрессированием заболевания после 2 и более линий химиотерапии (исследования Study 10, NCT01482715

Общий ответ и его продолжительность

- Исследование Study 10 (n=42)**
- ♦ Объективный ответ = 60% (95% ДИ = 43%-74%)
 - ♦ Полный ответ = 10%

В общей сложности у 9/106 (9%) больных было зарегистрировано прогрессирование заболевания. Уровень ответа не зависел от типа мутации (зародышевая или соматическая) и гена (BRCA1, BRCA2).

Оценка безопасности

Профиль безопасности рукапарiba был оценен у 377 больных раком

Газета
Российского общества
клинической онкологии

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

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 9. 2016 – тираж
2000 экз. Заказ 500.

Распространяется
бесплатно.

При перепечатке материалов
необходимо получить
разрешение редакции.

МОСКВА, КРОКУС ЭКСПО
15-17 НОЯБРЯ 2016

XX

РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

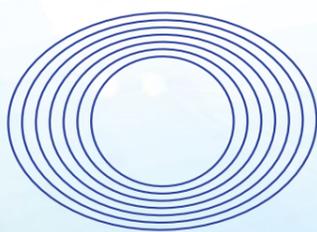
20 ЛЕТ ОБЪЕДИНЯЯ СООБЩЕСТВО

ВАЖНЫЕ ДАТЫ:

ДО 18 МАЯ 2016 ОТКРЫТ ПРИЕМ ЗАЯВОК НА ЛЕКЦИИ И ДОКЛАДЫ

ДО 12 СЕНТЯБРЯ 2016 ОТКРЫТ ПРИЕМ ТЕЗИСОВ ДОКЛАДОВ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ДО 14 СЕНТЯБРЯ 2016 ОТКРЫТА БЕСПЛАТНАЯ ОНЛАЙН РЕГИСТРАЦИЯ



ФГБУ РОНЦ
ИМ. Н.Н.БЛОХИНА
МИНЗДРАВА РОССИИ



АОР
Ассоциация
Онкологов
России

WWW.ROSONCOWEB.RU