



RUSSCO

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Официальная газета общества | Выпуск 12 • 2016

ИММУНООНКОЛОГИЯ ОТКРЫВАЕТ НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ РАКА: СОТРУДНИЧЕСТВО ОНКОЛОГОВ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ ПОВЫСИТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Российское общество клинической онкологии и ведущие международные фармацевтические компании подписали меморандум о сотрудничестве в рамках проекта по иммуноонкологии в России.

17 ноября 2016 года на XX Российском онкологическом конгрессе Российское общество клинической онкологии (RUSSCO) и фармацевтические компании «АстраЗенека Фармасьютикалз», «Бристол-Майерс Сквибб», «МСД Фармасьютикалз» и «Рош-Москва» подписали Меморандум о сотрудничестве в развитии иммуноонкологии в России. Стороны планируют совместную образовательную, научно-исследовательскую, информационную и правовую деятельность, направленную на изучение и внедрение на всей территории Российской Федерации иммунотерапии онкологических заболеваний.

Иммуноонкологические препараты запускают собственную защитную систему организма для борьбы с раком – это принципиально новая парадигма в лечении злокачественных заболеваний. Лекарственные средства нового поколения, ингибиторы контрольных точек, позволяют иммунной системе распознавать и уничтожать раковые клетки, помогая добиться беспрецедентной продолжительности жизни у пациентов с онкологическими заболеваниями, а сочетание иммунотерапии с другими методами лечения рака представляется еще более эффективным.

«Борьба с онкологическими заболеваниями перешла на новый уровень после внедрения принципа персонализированной терапии, – говорит профессор Тюляндин Сергей Алексеевич, председатель Российского общества клинической онкологии, заместитель директора Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина. – Теперь мы имеем возможность выбирать из всего разнообразия современных препаратов именно те, которые необходимы в каждом конкретном случае заболевания. Активация противоопухолевого иммунитета при использовании новых препаратов – ингибиторов контрольных точек – имеет колоссальное значение».



Стороны предполагают достичь цели, не только внедряя единые стандарты тестирования пациентов для применения инновационной иммунотерапии, но и организовав совместные научные исследования и образовательные мероприятия для врачей-онкологов и врачей-патомор-

фологов. Кроме того, планируется активная правотворческая деятельность: эксперты организаций намерены подготавливать и вносить в органы государственной власти совместные предложения по оказанию поддержки пациентам в получении эффективных, безопасных, доступ-

ных лекарственных средств. Сегодня иммуноонкологические препараты изучаются для терапии более 30 различных опухолей, в том числе и в России, и уже одобрены в некоторых странах для лечения рака легкого, меланомы, рака почки, рака мочевого пузыря, опухолей головы и шеи.



ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ RUSSCO 2016 ДОСТУПНЫ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

Практические рекомендации RUSSCO по лекарственному лечению злокачественных опухолей 2016 доступны в электронном виде на странице www.rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/.

Практические рекомендации RUSSCO по поддерживающей терапии в онкологии 2016 и WEB-RUSSCO онлайн калькуляторы доступны в электронном виде на странице www.rosoncoweb.ru/standarts/suptherapy/.

Если вы заметили ошибку или опечатку в рекомендациях, пожалуйста, найдите немного времени для того, чтобы заполнить форму на странице www.rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/.

Также мы приветствуем и, более того, просим принять участие в создании следующего варианта рекомендаций.

Если вы считаете, что можете улучшить их по сути, если у вас есть предложения и замечания по существу рекомендаций, свяжитесь с нами, используя форму на странице www.rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/.

Заседания рабочих групп по созданию новой версии рекомендаций (2017) начнутся с третьей недели февраля 2017 года.

На фото (слева направо):

Лариса Цыбина, Директор по онкологии компании «Бристол-Майерс Сквибб»

Искра Рейч, Генеральный директор компании «АстраЗенека Россия»

Ненад Павлетич, Генеральный директор компании «Рош-Москва»

Сергей Тюляндин, Председатель Российского общества клинической онкологии

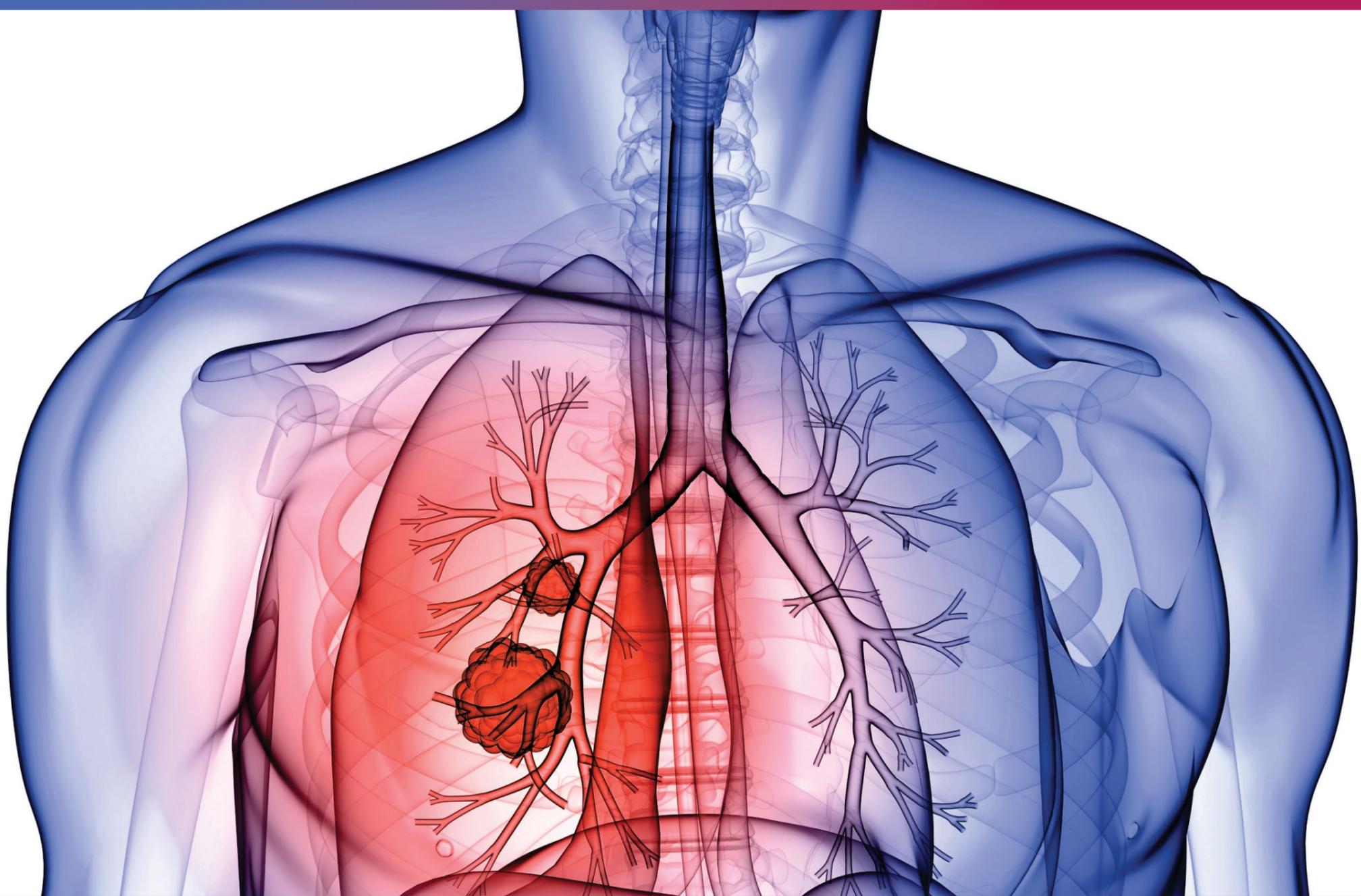
Адриаан Руж, Вице-президент «МСД Фармасьютикалз», Директор региона «Восточная Европа, Ближний Восток, Северная Африка и СНГ»

Международная междисциплинарная
конференция RUSSCO

РАК ЛЕГКОГО

2-3 марта 2017 | Москва

гостиница Кортъярд Марриотт Москва Центр



Бесплатная регистрация продолжается до 17 февраля 2017
Подача тезисов на устные доклады открыта до 27 января 2017
Сайт конференции: www.rosoncweb.ru



ГЕНОМНЫЕ ТЕСТЫ ПОВЫШАЮТ ТОЧНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОПТИМАЛЬНОЙ АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ



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

Сегодня для успешного лечения больных раком молочной железы мы используем на предоперационном этапе или адъювантное назначение химиотерапии/гормонотерапии, моноклональных антител к HER2, или их комбинацию. Наши решения базируются на оценке характеристик самой опухоли (ее размеры и степень дифференцировки, наличие метастазов в подмышечных лимфоузлах, рецепторов эстрогенов или прогестерона и HER2) и больной (возраст, менструальный статус и общее состояние). Существуют компьютерные программы, например, Adjuvant! Online или PREDICT Plus, которые помогают нам на основании вышеперечисленных факторов принять правильное решение. Однако все это не принимает во внимание индивидуальные биологические характеристики опухоли у каждой конкретной больной. Следствием этого может быть неназначение или ненужное назначение химиотерапии, что в равной степени отрицательно скажется как на течении заболевания, так и на состоянии больной из-за токсичности проведенной терапии. Именно этим объясняются попытки разработать геномные тесты, которые бы позволили более точно определять прогноз заболевания и целесообразность назначения химиотерапии. К таким тестам относится Oncotype Dx (Genomic Health Inc, США), который анализирует экспрессию 21 гена, 6 из которых являются референтными, а 16 генов определяют пролиферативную активность опухоли, ее инвазию и рецепторный статус (рецепторы эстрогенов, прогестерона и HER2) [2]. На основании экспрессии этих генов определяется индивидуальный счет пациентки (от 1 до 100), который сможет отнести ее к группе низкого риска прогрессирования (менее 18), умеренного (18-26) и высокого (более 26). Было показано, что адъювантная химиотерапия эффективна в группе высокого риска и плохо работает в группе низкого риска

[3,4]. Все эти данные были получены при ретроспективном анализе рандомизированных исследований по адъювантной терапии больных I-II стадий рака молочной железы с отсутствием метастазов в подмышечных лимфоузлах и подтверждены в проспективном исследовании TAILORx. В это исследование включались больные в возрасте 18-75 лет с операбельным раком молочной железы и отсутствием метастазов в подмышечные лимфоузлы, размерами первичной опухоли от 1,1 см до 5 см при любой степени злокачественности или 0,6-1 см при умеренной или высокой степени злокачественности (grade 2-3), наличием рецепторов эстрогенов и прогестерона и отсутствием рецептора HER2 в опухолевых клетках [5].

Всем больным выполнялся тест Oncotype Dx, после которого больных разделяли на группы низкого риска (счет 1-10), умеренного (11-25) и высокого (26 и более). Больные низкого риска получали только адъювантную гормонотерапию, умеренного риска – рандомизировались в группу адъювантной гормонотерапии только или в группу адъювантной гормонотерапии и химиотерапии, а больные высокого риска получали адъювантную гормонотерапию и химиотерапию. В New England Journal of Medicine были опубликованы результаты лечения больных низкого риска, включенных в исследование TAILORx. Основной задачей анализа этой группы была оценка способности теста Oncotype Dx определить группу больных с хорошим прогнозом, которым было бы достаточно проводить только адъювантную гормонотерапию.

В исследовании TAILORx включили 10273 больных, из которых после проведения теста Oncotype Dx 1629 (15,9%) были отнесены к группе низкого риска, 6907 (67,3%) – к группе умеренного риска и 1736 (16,9%) – к группе высокого риска. Больные в группе низкого риска получали адъювантно ингибиторы ароматазы (59%), тамоксифен (34%), чередование тамоксифена и ингибиторов ароматазы (1%), выключение функции яичников (3%) и другие виды гормонотерапии (3%). В группе хорошего риска за 5 лет наблюдения отмечено 88 событий (рецидив – 8, отдаленные метастазы – 10, контралатеральный рак молочной железы – 15, другие злокачественные опухоли – 43, смерть от причин, не связанных с опухолью, – 12) и 30 больных умерло от злокачественных опухолей. 5-летняя безрецидивная выживаемость от рака молочной железы составила 98,7%, 5-летняя выживаемость без отдаленных метастазов рака молочной железы – 99,3%, 5-летняя общая выживаемость – 98%. Данные результаты убедительно свидетельствуют о способности теста Oncotype Dx аккуратно выявлять группу больных раком молочной железы с низ-

ким риском прогрессирования, у которых мы можем отказаться от проведения адъювантной химиотерапии и назначить только адъювантную гормонотерапию [6].

Еще одним геномным тестом является тест MammaPrint, в основе которого лежит определение активности 70 генов. Данный тест позволяет разделить больных операбельным раком молочной железы на хороший и плохой прогноз на основании риска развития отдаленного метастазирования при наблюдении 5 и 10 лет [5]. Данный тест был использован в крупном рандомизированном исследовании MINDACT для определения показаний к назначению адъювантной химиотерапии. Частичные результаты данного исследования были опубликованы в августовском номере New England Journal of Medicine [6].

В данное исследование включались больные раком молочной железы после оперативного лечения с наличием T1-3, NO или N1 (не более 3 пораженных лимфоузлов). Всем больным определялся прогноз заболевания по клиническим факторам с разделением на группу низкого и высокого риска с помощью программы Adjuvant! Online. Всем больным был выполнен геномный тест MammaPrint для определения риска прогрессирования. Низким риском считалось 10-летняя выживаемость без отдаленных метастазов 88% и выше для больных с положительными рецепторами стероидных гормонов и 92% и более для больных с отрицательными рецепторами. Больным с низким риском прогрессирования по клинической оценке и геномному тесту не назначали адъювантную химиотерапию, в то время как больным с высоким риском в обязательном порядке проводили химиотерапию. Больных с разнотечием по данным Adjuvant! Online и MammaPrint (высокий риск по данным клиници и низкий геномный или наоборот) рандомизировали в группу химиотерапии или в группу без нее. Основным критерием эффективности была 5-летняя выживаемость без отдаленных метастазов. Вторичными точками были пропорция больных, получивших химиотерапию согласно высокому риску по клиническим данным или геномному анализу, безрецидивная выживаемость и общая выживаемость.

В промежутке 2007-2011 гг. 11288 больных были скринированы и 6693 из них были включены в исследование. Больные были разделены на 4 группы: низкий риск согласно клиническим факторам и геномному анализу – 2745 (41%) больных, низкий клинический риск и высокий геномный риск – 592 (8,8%) больных, высокий клинический и низкий геномный – 1550 (23,2%) больных и высокий риск согласно клиническим факторам и геномному анализу – 1806 (27%) больных. Медиана возраста пациенток составила 55 лет, у 79% отсутство-

вали метастазы в региональные лимфоузлы, у 88,4% определялись рецепторы эстрогенов и прогестерона в опухоли и у 9,5% были HER2-позитивные опухоли.

При медиане наблюдения 5 лет 5-летняя выживаемость без отдаленных метастазов в группе больных высокого клинического риска и низкого риска при геномном анализе, которые не получали адъювантную химиотерапию, составила 94,7% (95% доверительный интервал 92,5-96,2%). Таким образом, была подтверждена гипотеза, что при расхождении данных клинических факторов риска и геномного анализа хороший риск при геномном анализе предсказывает низкий риск отдаленного прогрессирования (более 92% согласно статистической гипотезе). Больные с высоким риском по клиническим факторам и низким при геномном анализе, которые получили адъювантную химиотерапию, демонстрировали 5-летнюю выживаемость без отдаленных метастазов 95,9%. Следовательно, проведение адъювантной химиотерапии улучшило 5-летнюю выживаемость без отдаленных метастазов на 1,2%, что было статистически недостоверно ($p=0,27$).

Среди больных с низким риском по данным клинических факторов и высоким риском при геномном анализе проведение адъювантной химиотерапии обеспечило 5-летнюю выживаемость без отдаленных метастазов у 95,8% в сравнении с 95,0% без химиотерапии, разница была статистически недостоверна ($p=0,66$). Очевидно, что у больных с низким риском по клиническим данным нет необходимости определения геномного риска и проведения адъювантной химиотерапии. В исследовании MINDACT подтверждена важная роль геномного анализа у больных операбельным раком молочной железы с высоким риском прогрессирования по клиническим данным. Геномный тест MammaPrint позволяет выделить группу низкого геномного риска, у которой можно отказаться от проведения адъювантной химиотерапии за счет незначительного и недостоверного (1,5%) снижения 5-летней выживаемости без отдаленных метастазов. Среди тех, у кого имелся высокий клинический риск и низкий геномный риск прогрессирования, 48% больных имели метастазы в региональные лимфоузлы, 93% – степень дифференцировки 2-3 и 34% – были моложе 50 лет. Все эти клинические факторы являются показанием к проведению адъювантной химиотерапии. Среди больных с высоким клиническим риском и наличием единственного метастаза или 2-3 метастазов в региональные лимфоузлы частота низкого геномного риска встречалась в 63% и 56% случаев соответственно. У больных с низким риском прогрессирования по данным клиники и геномного теста 5-летняя выживаемость без

отдаленных метастазов составила 97,6%, при высоком риске по данным обоих методов – 90,6%, в то время как при расхождении данных методов – 95%.

Для большой группы больных операбельным раком молочной железы с высоким риском прогрессирования по данным клинических факторов проведение геномного теста MammaPrint дает дополнительную важную прогностическую информацию для принятия решения о проведении адъювантной химиотерапии. Показано, что у больных с низким риском прогрессирования по данным геномного теста можно отказаться от проведения адъювантной химиотерапии за счет статистически недостоверной потери 1,5% 5-летней выживаемости без отдаленных метастазов. Продолжается наблюдение за больными для оценки 10-летней общей и безрецидивной выживаемости.

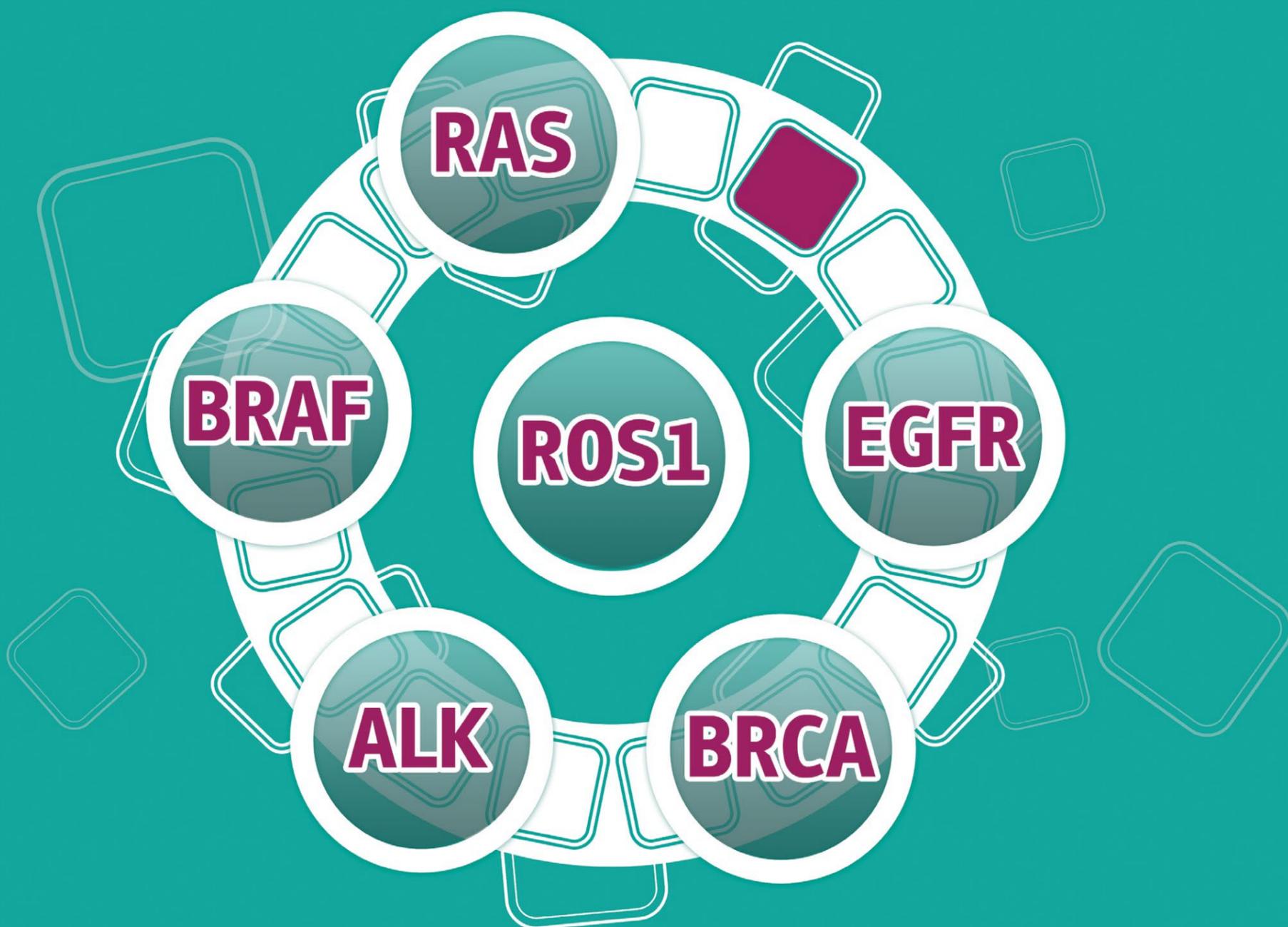
Таким образом, проведенные исследования с существующими геномными тестами убедительно свидетельствуют о более важной роли биологических свойств опухоли по сравнению со стадией при определении прогноза заболевания и выборе адъювантной системной терапии у больных операбельным раком молочной железы. Оба геномных теста эффективно определяют группу больных с низким риском прогрессирования, которые не выигрывают от проведения химиотерапии и нуждаются только в адъювантной гормонотерапии. Это позволяет существенно сократить число больных (до 50% в исследовании MINDACT), которым будет проводиться дорогостоящая и токсичная химиотерапия, что делает экономически выгодным выполнение данных тестов.

Литература

- Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2817-26.
- Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3726-34.
- Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 55-65.
- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 2005-14.
- Van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1999-2009.
- Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-Gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 717-29.



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



WWW.CANCERGENOME.RU

НОВОСТИ ИЗ САН-АНТОНИО 2016

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ЛЕТРОЗОЛОМ У БОЛЬНЫХ РАННИМ ГОРМОНОЗАВИСИМЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, НАХОДЯЩИХСЯ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Проведение гормональной терапии летрозолом в течение последующих 5 лет после завершения 5-летней адъювантной гормональной терапии на основе ингибиторов ароматазы не способствует значительному увеличению выживаемости без признаков заболевания или общей выживаемости (ОВ) больных ранним гормонозависимым раком молочной железы (РМЖ), находящихся в постменопаузе. Такие данные были представлены на прошедшем недавно в Сан-Антонио симпозиуме по РМЖ.

Основной целью клинического исследования NSABP B-42 было определение, насколько эффективной является последующая 5-летняя терапия ингибитором ароматазы летрозолом у больных ранним гормонозависимым РМЖ, находящихся в постменопаузе и получивших в течение 5 лет гормональную терапию (ингибитор ароматазы или тамоксифен с дальнейшим переходом на ингибитор ароматазы) в адъювантном режиме.

С сентября 2006 г. по январь 2010 г. в исследовании было включено 3966 больных. Все пациентки были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы, одна из которых ежедневно получала летрозол (2,5 мг), а вторая – плацебо. Терапия проводилась в течение 5 лет.

Основным критерием эффективности была выживаемость без признаков заболевания. Помимо этого оценивали ОВ, частоту развития отдаленных рецидивов, риск развития остеопоротических переломов и артериальных тромбозов. Медиана наблюдения составила 6,9 лет. Оценка эффективности терапии была выполнена у 3923 больных. На момент среза данных (август 2016 г) у 631 пациентки был зарегистрирован рецидив заболевания.

Пролонгированная терапия летрозолом способствовала увеличению выживаемости без признаков заболевания (рецидив в ипсилатеральной и контралатеральной молочной железе, развитие второго злокачественного новообразования или летального исхода, независимо от его причины) на 15%. Выигрыш оказался статистически не значимым.

Пролонгированная терапия летрозолом не способствовала увеличению ОВ. Тем не менее, ее назначение приводило к статистически значимому снижению риска рецидива рака в ипсилатеральной молочной железе или первичного злокачественного новообразования в контралатеральной молочной железе на 29%. Помимо этого, ее применение снижало риск развития отдаленного рецидива на 28%, что было статистически значимым.

Пролонгированная терапия летрозолом не способствовала увеличению ОВ. Тем не менее, ее назначение приводило к статистически значимому снижению риска рецидива рака в ипсилатеральной молочной железе или первичного злокачественного новообразования в контралатеральной молочной железе на 29%. Помимо этого, ее применение снижало риск развития отдаленного рецидива на 28%, что было статистически значимым.

Пролонгированная терапия летрозолом не способствовала значимому увеличению риска переломов или артериальных тромбозов. Несмотря на то, что в целом риск сосудистых осложнений не изменился, он становился значительно более высоким у больных, получавших летрозол более 2,5 лет.

На основании полученных результатов авторы исследования делают вывод о том, что при достижении 5 лет проведения гормональной терапии у данной категории больных врач должен принять решение о ее продолжении или прекращении исходя из индивидуальных особенностей каждой отдельно взятой пациентки.

Источник: веб-сайт ASCO; San Antonio Breast Cancer Symposium 2016 (Abstract S1-05).

НУЖНА ЛИ ТЕРАПИЯ ИБАНДРОНАТОМ В ДОПОЛНЕНИЕ К АДЪЮВАНТНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАННИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, НАХОДЯЩИХСЯ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ?

В соответствии с результатами исследования TEAM ПВ дополнение адъювантной гормональной терапии ибандронатом (Бонвива) в лечении больных ранним гормонозависимым раком молочной железы (РМЖ), находящихся в постменопаузе, не способствует увеличению выживаемости без признаков заболевания. Данные этой работы были представлены в этом году на симпозиуме по РМЖ в Сан-Антонио.

Тем не менее, незначительное увеличение выживаемости без признаков заболевания и снижение риска развития костных метастазов в группе больных, получавших ибандронат, дает повод исследователям надеяться, что более длительное наблюдение

позволит сделать окончательные выводы.

В клиническом исследовании III фазы TEAM ПВ приняли участие 1116 больных ранним РМЖ, находящихся в постменопаузе. Все участники исследования проходили лечение в клиниках Голландии. После рандомизации больным проводилась гормональная терапия в течение 5 лет ± терапия ибандронатом (50 мг) в течение 3 лет. Основным критерием эффективности была выживаемость без признаков заболевания. Помимо этого оценивали профиль безопасности проводимого лечения, общую выживаемость (ОВ), время до развития костных метастазов и других очагов отдаленного метастазирования.

Медиана наблюдения составила 4,6 лет. За этот период времени терапию ибандронатом получили 67% участников исследования.

На момент среза данных (ноябрь 2016 г.) рецидив заболевания был зарегистрирован у 149 больных. Показатель 3-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) в группе больных, получавших ибандронат, составил 94,3%, тогда как в группе пациентов, получавших только гормональную терапию, – 90,8%.

В течение 3 лет после рандомизации костные метастазы развились у 1,6% больных в группе ибандроната и 4,7% пациентов, его не получавших. Риск их развития в группе ибандроната был на 35% ниже, но полученный

результат оказался статистически не значимым.

Нежелательные явления были зарегистрированы у 31 пациента из группы ибандроната и 39 – из контрольной группы. Среди них наиболее серьезным в группе ибандроната был остеонекроз нижней челюсти.

Очередной срез данных планируется выполнить в мае 2017 г. при достижении последним пациентом 3-летнего периода наблюдения. С целью оценки отдаленных результатов лечения исследователи будут наблюдать больных в течение 10 лет.

Источник: веб-сайт ASCO; San Antonio Breast Cancer Symposium 2016 (Abstract S6-02).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ III ФАЗЫ BELLE-3: КОМБИНАЦИЯ БУПАРЛИСИБА С ГОРМОНОТЕРАПИЕЙ ЭФФЕКТИВНА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

На прошедшем недавнем Сан-Антонио симпозиуме по раку молочной железы (РМЖ) были представлены результаты клинического исследования III фазы BELLE-3. Они свидетельствуют о том, что комбинация ингибитора PI3K бупарлисиба с гормонотерапией является эффективной в лечении больных распространенным гормонозависимым РМЖ, имеющих прогрессирующее заболевание после терапии эверолимусом (Афинитор) и экземестаном. Основной целью клинического исследования BELLE-3 было определить, насколько эффективной и безопасной может быть комбинация бупарлисиба с фулвестрантом (Фазлодекс) в лечении больных местно-распространенным или метастатическим гормонозависимым HER2-негативным РМЖ с прогрессирующим заболеванием после терапии ингибитором mTOR эверолимусом и экземестаном.

В общей сложности в исследовании приняли участие 432 пациентки. Больные были рандомизированы в соотношении 2:1 на 2 группы, одна из которых получала бупарлисиб с фулвестрантом, а вторая – плацебо с фулвестрантом. Все участники исследования ранее находились на терапии ингибиторами ароматазы, и у всех было зарегистрировано прогрессирующее заболевание на комбинации гормональной терапии с эверолимусом. Основным критерием эффективности была выживаемость без прогрессирования (ВБП). Помимо этого оценивали общую выживаемость (ОВ), частоту объективного ответа (ЧОО), уровень клинического ответа, профиль безопасности проводимого лечения, эффективность лечения в зависимости от статуса гена PI3KCA в ДНК циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК). По результатам данного исследования

медиана ВБП была 3,9 мес. в группе бупарлисиба и 1,8 мес. в группе плацебо. Показатель 6-месячной ВБП составил 30,6% и 20,1% соответственно. На момент оценки результатов у больных, получавших бупарлисиб, риск прогрессирования заболевания был на 33% меньше, чем в группе плацебо. Статус гена PI3KCA в ДНК ЦОК удалось определить у 349 больных. Из них у 147 пациенток была выявлена его мутация. Показатель ВБП у больных, имеющих мутированную форму гена и получающих бупарлисиб, составил 4,7 мес., в то время как в аналогичной группе, получавшей плацебо, – 1,6 мес. На момент оценки результатов у больных, имеющих мутацию гена и получавших бупарлисиб, риск прогрессирования заболевания был на 50% меньше, чем в группе плацебо. Как считают авторы исследования, терапия бупарлисибом эффективна только

при наличии мутации гена PI3KCA. Показатели ЧОО и клинического ответа были также значительно выше в группе больных, получавших исследуемый препарат.

Терапия бупарлисибом сопровождалась развитием ряда нежелательных явлений, среди которых чаще всего встречались подъем уровня печеночных ферментов, а также развитие тревоги и депрессии. В отдельных случаях они привели к временному или полному прекращению лечения. По мнению авторов работы, несмотря на то, что полученные результаты представляют важность с научной и практической точки зрения, необходимо проведение дополнительных исследований с целью их подтверждения.

Источник: веб-сайт ASCO; San Antonio Breast Cancer Symposium 2016 (Abstract S4-07).

XX РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС В ЦИФРАХ

15-17 ноября 2016 года в Москве прошел юбилейный XX Российский онкологический конгресс, в котором приняли участие более 4000 онкологов и врачей смежных специальностей. Конгресс посетили президенты международных и российских профессиональных общественных организаций. Конгресс проводился в международном центре «Крокус Экспо»

- 4255 человек официально прошли электронную регистрацию на конгрессе, что по-прежнему делает конгресс крупнейшим в Европе среди национальных мероприятий

- 500 лекторов, из которых 30 иностранных, сделали доклады 1 главный онколог – академик М.И. Давыдов открыл мероприятие

- 90 научных заседаний и симпозиумов составили программу
- 3 совместные сессии с международными обществами и 6 совместных сессий с российскими организациями были включены в программу

- Впервые подписан Меморандум о сотрудничестве в области иммуноонкологии между RUSSCO и компаниями «АстраЗенека Фармасьютикалз», «Бристол-Майерс Сквибб», «МСД Фармасьютикалз» и «Рош-Москва»

- На постерной сессии было представлено 150 докладов и состоялось обсуждение лучших постеров с модераторами Авторы лучших работ по абдоминальной хирургии, РМЖ и фундаментальной онкологии представили результаты своих исследований на 3 сессиях устных докладов

- Финалы 2 конкурсов (Всероссийского конкурса молодых ученых и конкурса «ОнкоБиоМед 2016» фонда Сколково-РАН-RUSSCO) состоялись на конгрессе

- 40 фармацевтических компаний и компаний, специализирующихся на производстве медоборудования, участвовали в выставке

- Ведущие международные онкологические организации ESMO, ESTRO и ASCO официально поддержали конгресс

- 2 заседания Правления профессиональных организаций прошли в рамках конгресса

- 4 000 экземпляров 5-го издания Практических рекомендаций по лечению злокачественных новообразований RUSSCO распространено

- 37 медицинских издательств представили свои новинки

Впервые более 2000 участников посетили конгресс в третий день его проведения

ОДОБРЕНО К ПРАКТИЧЕСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

В РОССИИ ЗАРЕГИСТРИРОВАН ПЕРВЫЙ ИММУНООНКОЛОГИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ В ИННОВАЦИОННОМ КЛАССЕ ИНГИБИТОРОВ PD-1 – ПЕМБРОЛИЗУМАБ

Пембролизумаб одобрен Министерством здравоохранения РФ для лечения меланомы и рака легкого на поздних, неоперабельных стадиях заболевания.

Москва, 5 декабря 2016 г. – Компания MSD, известная как Merck & Co. в США и Канаде, сообщает о регистрации в России первого иммуноонкологического препарата из класса ингибиторов PD-1 пембролизумаба. Препарат показан для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой, а также для лечения пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого, у которых подтверждена экспрессия PD-L1 опухолевыми клетками и у которых наблюдается прогрессирование заболевания во время или после терапии препаратами платины. Регистрационное удостоверение на препарат №ЛП-003972 выдано Министерством здравоохранения РФ и размещено на сайте Государственного реестра лекарственных средств¹.

В досье на регистрацию препарата включены результаты четырех клинических исследований с участием более 2 тысяч пациентов, в том числе из России.

Пембролизумаб реактивирует способность иммунной системы организма бороться со злокачественным новообразованием. Иммунная система не всегда распознает в опухолевых клетках «чужаков», позволяя некоторым видам злокачественных новообразований избежать своевременного обнаружения и уничтожения. Пембролизумаб лишает опухолевые клетки возможности «ускользнуть» от иммунного надзора и возвращает способность компонентам иммунной системы уничтожать их.

Сергей Алексеевич Тюлядин, замдиректора ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, председатель Общества клинической онкологии: «Регистрация в России первого иммуноонкологического препарата из класса ингибиторов контрольных точек PD-1/PD-L1 является важным добавлением к нашему арсеналу противоопухолевых средств. Пембролизумаб, как и другие препараты с подобным механизмом действия на этапе клинического изучения, направлен на активацию собственных защитных сил

больного. Активация противоопухолевого иммунитета с помощью ингибиторов контрольных точек реализуется в улучшении общей выживаемости и качества жизни больных злокачественными опухолями. Пембролизумаб, в частности, доказал большую эффективность в сравнении со стандартным лечением у больных немелкоклеточным раком легкого, ранее получавших химиотерапию, и зарегистрирован в России по этому показанию. Необходимо отметить важность биомаркера PD-L1, определение которого позволит выявить пациентов, которым терапия пембролизумабом принесет наибольшую пользу».

Лев Вадимович Демидов, руководитель отделения биотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, председатель ассоциации специалистов по проблеме меланомы «Меланома.Про»: «Сегодня иммуноонкология – одно из самых обещающих направлений в лечении онкологических заболеваний, в т.ч. меланомы кожи. Регистрация пембролизумаба в нашей стране, несомненно, дает новые

перспективы пациентам с меланомой кожи, способствуя лучшему контролю над метастатической болезнью».

Сергей Бабкин, директор подразделения онкологических препаратов MSD в России: «Пембролизумаб является ярким примером того, как научные достижения могут помочь людям с самыми сложными заболеваниями. Регистрация этого препарата в России – важный шаг к тому, чтобы у врачей появился инновационный инструмент для лечения пациентов с поздними стадиями меланомы и рака легкого, возможности терапии которых ранее были крайне ограничены. Наш главный приоритет сейчас – продолжить работу с федеральными органами власти, чтобы препарат был доступен как можно скорее для пациентов, которым он может помочь».

Пембролизумаб был впервые зарегистрирован в 2014 году в США для терапии пациентов с неоперабельной и метастатической меланомой, у которых выявлено прогрессирование после предшествующей терапии. Позже препарат был одо-

брен для терапии пациентов с неоперабельной и метастатической меланомой, ранее не получавших лечения; для терапии пациентов с метастатическим раком легкого с гиперэкспрессией PD-L1; а также рецидивирующих метастатических опухолей головы и шеи. В настоящее время FDA рассматривает заявки на регистрацию препарата для терапии распространенного колоректального рака, рака мочевого пузыря, а также лимфомы Ходжкина.

По состоянию на ноябрь 2016 года пембролизумаб зарегистрирован в более чем 50 странах мира, включая США, Израиль, страны Европейского союза, Канаду, Турцию и Индию.

Ожидается, что пембролизумаб будет доступен в России во втором квартале 2017 года. Препарат будет производиться на заводе MSD в Ирландии. Завершающий этап производства, включая вторичную упаковку и выпускающий контроль качества, будет осуществляться на заводе ЗАО «Ортат», расположенном в Костромской области и входящем в группу компаний «Р-Фарм».

FDA ПРИСВОИЛО СТАТУС ПРИОРИТЕТНОГО РАССМОТРЕНИЯ ПЕМБРОЛИЗУМАБУ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ, ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ КОТОРЫХ ИМЕЮТ ВЫСОКИЙ ИНДЕКС МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ

28 ноября 2016 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) присвоило статус приоритетного рассмотрения пембролизумабу (Кейтруда) в терапии больных, имеющих высокую микросателлитную нестабильность (MSI-H) и получавших лечение по поводу распространенного процесса. Ранее FDA присваивало пембролизумабу статус «прорывной терапии» в лечении MSI-H-больных нерезектабельным или метастатическим неколоректальным и колоректальным раком. Принятое решение основано на

результатах 5 неконтролируемых открытых многоцентровых исследований 1-2 фазы, где активность пембролизумаба в дозе 200 мг, вводимой каждые 3 недели, была оценена у данной категории больных. Пембролизумаб представляет собой высокоселективное гуманизованное моноклональное антитело изотипа IgG4-карпа, которое блокирует взаимодействие между рецептором PD-1 на поверхности T-клеток и PD-L1 и PD-L2 лигандами, находящимися на клетках опухоли и ее микроокружения. Микросателлиты – повторяющиеся короткие (1-5 нуклеотидов)

последовательности ДНК. Микросателлитная нестабильность – потеря или добавление такой последовательности аллеля микросателлита, которая возникает из-за отсутствия гена коррекционной репарации ДНК. Микросателлитная нестабильность является прогностическим маркером ряда злокачественных новообразований. В настоящее время терапия пембролизумабом одобрена по следующим показаниям: нерезектабельная или метастатическая меланома в дозе 2 мг/кг каждые 3 недели до прогрессирования заболевания или развития призна-

ков непереносимой токсичности; первая линия терапии больных метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), имеющих высокую ($\geq 50\%$) экспрессию PD-L1 и отсутствие aberrаций в генах EGFR или ALK; лечение PD-L1-позитивных ($\geq 1\%$) больных метастатическим НМРЛ с прогрессированием заболевания на фоне или после проведения химиотерапии с включением препаратов платины (в лечении больных метастатическим НМРЛ терапия пембролизумабом одобрена в дозе 200 мг каждые 3 недели до прогрессирования заболевания, развития

признаков непереносимой токсичности или вплоть до 24 мес. терапии); лечение больных рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи с прогрессированием заболевания на фоне или после проведения химиотерапии с включением препаратов платины (одобрен в дозе 200 мг каждые 3 недели до прогрессирования заболевания, развития признаков непереносимой токсичности или вплоть до 24 мес. терапии).

Источник: веб-сайт ASCO.

FDA ОДОБИЛО НИВОЛУМАБ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ/МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ

10 ноября 2016 г. Управлением по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) был одобрен ниволумаб (Опдиво) в лечении больных рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи с прогрессированием заболевания после проведения химиотерапии на основе препаратов платины. Настоящее одобрение основано на результатах международного мно-

гоцентрового открытого рандомизированного исследования III фазы (CheckMate 141), в котором приняли участие 361 больной рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи с прогрессированием заболевания во время/в течение 6 месяцев после проведения химиотерапии с включением препаратов платины. Все пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 на 2 группы, одна из которых (n=240) получала ниво-

лумаб (3 мг/кг каждые 2 недели), а вторая (n=121) – метотрексат (n=52; 40 мг/м² еженедельно) или доцетаксел (n=54; 30 мг/м² еженедельно) или цетуксимаб (n=15; 400 мг/м² однократно, затем 250 мг/м² еженедельно). Терапия продолжалась до прогрессирования заболевания или развития признаков непереносимой токсичности. Основным критерием эффективности был показатель общей выживаемости (ОВ). При медиане наблюдения 5,1 мес.

(0-16,8) медиана ОВ составила 7,5 мес. (95% ДИ 5,5-9,1 мес.) в группе ниволумаба и 5,1 мес. (95% ДИ 4,0-6,0 мес.) в группе стандартной химиотерапии (ОР=0,7; p=0,01). Нежелательные явления были зарегистрированы у 49% больных, получавших ниволумаб. Среди них чаще (не менее чем у 2% пациентов) всего встречались пневмония, одышка, дыхательная недостаточность, респираторные инфекции и сепсис. Из нежелательных явле-

ний, развившихся более чем у 10% больных, получавших ниволумаб, чаще всего наблюдались кашель и одышка. Из гематологических проявлений токсичности, выявленных у $\geq 10\%$ больных, получавших ниволумаб, наблюдались подъем уровня щелочной фосфатазы и амилазы, гиперкальциемия, гиперкалиемия и увеличение уровня тиреотропного гормона.

Источник: веб-сайт ASCO.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОНКОЛОГИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЕРЕСТРОЕК ГЕНА ALK У 4002 РОССИЙСКИХ БОЛЬНЫХ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

Определение ряда генетических aberrаций, потенциально чувствительных к терапии таргетными препаратами, предложено в качестве обязательной процедуры современными рекомендациями по диагностике и лечению онкологических заболеваний. Одним из таких является выявление перестроек гена киназы анапластической лимфомы (ALK) у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Из общепризнанных методов, используемых для обнаружения реарранжировок ALK, выделяют флуоресцентную гибридизацию in situ (FISH) и иммуногистохимическое исследование (ИГХ), позволяющее выявить экспрессию химерного протеина в цитоплазме опухолевых клеток. Несмотря на это, выбор наиболее специфичного, чувствительного и экономически обоснованного метода, рассчитанного на проведение массового скрининга больных НМРЛ, до сих пор вызывает затруднение у специалистов. Выявление перестроек гена ALK было выполнено на 4002 биопсийном материале, фиксированном в формалине и залитом в парафин, который был взят у российских

больных НМРЛ. Для обнаружения реарранжировок ALK использовали метод FISH (2334 образцов) и ИГХ/FISH (1546 образцов) при положительных или сомнительных результатах. Перекрестная проверка была проведена вслепую на 122 образцах. В случае получения сомнительных результатов после ИГХ/FISH метода, образцы анализировались на наличие несбалансированной экспрессии 5'/3'-концевых последовательностей гена ALK. Помимо этого поиск транслокаций ALK проводился путем аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени. В сравнении с FISH, чувствительность и специфичность ИГХ составила 100% и 99%, соответственно. Это явилось основанием считать, что выполнение ИГХ на этапе скрининга было полностью оправданным. Реарранжировка ALK была выявлена в 7.8% образцах методом FISH и 6.6% образцах методом ИГХ/FISH, с преимущественным обнаружением у женщин, некурящих больных и лиц моложе 60 лет. В сомнительных случаях (13.4%) при использовании FISH после ИГХ был выявлен положительный результат (10 больных). В

7 случаях (0.5% от общей группы), остающихся сомнительными после ИГХ/FISH, результаты были перепроверены, и в 4-х действительно оценены как сомнительные. Метод ПЦР позволил выявить химерный транскрипт в ИГХ-/FISH+ и ИГХ+/FISH образцах, в то время как в 2-х ИГХ+/FISH- образцах его выявить не удалось. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности использования двойного метода верификации ALK в потенциально сложных случаях. Более того, он разрешает результаты, остающиеся сомнительными после применения ИГХ, без существенного увеличения стоимости диагностики. Оценку противоречивых ситуаций необходимо проводить с целью улучшения наших знаний об ALK, и ее следует включить в список стандартных диагностических процедур, проводимых в клиниках.

Источник: Demidova, Irina et al. *Detection of ALK rearrangements in 4002 Russian patients: The utility of different diagnostic approaches. Lung Cancer. November 2016, doi: 10.1016/j.lungcan.2016.11.001*

РОЛЬ ГЕНА WNT5A В ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ И ИНВАЗИВНОМ РОСТЕ ГЛИБЛАСТОМЫ

Мультиформная глиобластома является наиболее частой и наиболее агрессивной опухолью головного мозга. Группа исследователей из Онкологического центра им. М.Д. Андерсона при Техасском Университете (MD Anderson Cancer Center) выявила сигнальный путь, который инициирует распространение злокачественных клеток и рост опухоли. Результаты их работы были опубликованы в журнале Cell. Вполне возможно, что в недалеком будущем перед нами откроются новые возможности для лечения данной патологии. «Неблагоприятный прогноз больных глиобластомой обусловлен высокой степенью рецидива заболевания, которая не зависит от проводимого лечения (хирургическое вмешательство, лучевая терапия, химиотерапия), – сказал Baoli Hu, PhD, главный автор исследования. – Определенный нами механизм действия потенциально может стать новой терапевтической мишенью для борьбы с глиобластомой». Исследователями было выявлено, что при активации гена WNT5A запускается каскад реакций, способствующих развитию опухоли и ее интенсивному росту. «Нами был выявлен механизм, при

котором стволовые клетки глиомы становятся эндотелиально-подобными клетками посредством активации гена WNT5A, – сказал д-р Hu. – Эти клетки вместе с имеющимися клетками эндотелия создают нишу, благоприятную для инвазивного роста клеток, отделившихся от первичной опухоли. Данный механизм лежит в основе возникновения как очагов метастазирования, так и рецидива заболевания». По результатам клинических исследований в очагах метастазирования и рецидивной опухоли уровень экспрессии гена WNT5A и эндотелиально-подобных клеток выше, чем в первичной опухоли. Это подтверждает гипотезу о наличии взаимосвязи между WNT5A-индуцированной дифференцировкой стволовых клеток и распространением злокачественного процесса в головном мозге. Таким образом, ген WNT5A может стать потенциальной точкой приложения новых лекарств, созданных для лечения больных глиобластомой.

Источник: Hu B, Wang Q, Wang YA, et al. *Epigenetic activation of WNT5A drives glioblastoma stem cell differentiation and invasive growth. Cell; volume 167, issue 5, p1281-1295.e18. 17 November 2016.*

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ДОСТИЖЕНИИ ПОЛНОГО ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ HER2-ПОЗИТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЛУЧАЮЩИХ НЕОАДЬЮВАНТНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ

Авторы одной из статей, опубликованной в журнале JAMA Oncology, выявили молекулярно-генетические маркеры, которые определяли достижение полного патоморфологического ответа у больных ранним HER2-позитивным раком молочной железы, получавших неоадьювантную химиотерапию. Анализ был проведен на пациентках, принявших участие в клиническом исследовании III фазы NeoALTTO. В исследовании NeoALTTO приняли участие 455 больных. В течение 6 недель до операции все пациентки получали трастузумаб или лапатиниб или оба препарата, с последующим назначением паклитаксела в еженедельном режиме в

течение 12 недель. После операции все больные получали 3 курса химиотерапии 5-фторурацилом, эпирубицином и циклофосфамидом. Установить взаимосвязь между уровнем экспрессии генов и частотой полного патоморфологического ответа было возможным у 254 больных. Из них 35,0% пациентов получали лапатиниб, 31,1% – трастузумаб и 33,9% – комбинацию лапатиниба с трастузумабом. По данным однофакторного анализа наиболее значимым предиктором достижения полного патоморфологического ответа была экспрессия гена ERBB2/HER2. Помимо этого, важными оказались HER2-обогащенный подтип,

экспрессия гена ESR1, геномный профиль и гены сигнального пути АКТ/mTOR. При проведении подгруппового анализа оказалось, что независимо от вида терапии значимыми являются ERBB2/HER2 (OR=3,1; p<0,001), HER2-обогащенный подтип (OR=3,2; p<0,001), экспрессия гена ESR1 (OR=0,53; p=0,008) и геномный профиль (OR=1,5; p=0,01). Генные сигнатуры оказались значимыми для получения полного патоморфологического ответа у больных, находившихся на монотерапии трастузумабом или лапатинибом (p=0,01).

Источник: веб-сайт ASCO.

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

РДЖ

2-3 ФЕВРАЛЯ 2017 МОСКВА РИТЦ-КАРЛТОН

ВАЖНЫЕ ДАТЫ

18 января 2017
завершается бесплатная регистрация онлайн

26 декабря 2017
завершается прием тезисов на устные доклады



НОВОСТИ ОНКОЛОГИИ

БЕЗОПАСНОСТЬ ПОВТОРНЫХ РОБОТИЗИРОВАННЫХ РЕЗЕКЦИЙ ПОЧКИ У БОЛЬНЫХ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

Мультифокальные и наследственные опухоли почки зачастую требуют проведения повторных ипсилатеральных органосохраняющих операций, сопровождающихся большой кровопотерей и высоким риском осложнений по сравнению с операциями, выполненными в первый раз. Страх развития осложнений приводит иногда к отказу от повторных операций в случае появления новой опухоли или рецидива в резецированной почке.

В ретроспективном исследовании оценивалась безопасность и эффективность повторных ипсилатеральных роботизированных резекций у пациентов, перенесших 2 и более операции на почке.

Из общей когорты больных у 26 па-

циентов понадобилось выполнение двух и более повторных операций, что составило 21%. Возраст больных в группе повторной роботизированной резекции и в группе однократной резекции был сравним ($p=0,56$). Абсолютное число опухолей в почке было в 2 раза выше в группе повторной резекции, но различия были статистически недостоверными ($p=0,44$). Ни общее время операции, ни время ишемии достоверно между группами не отличались ($p=0,18$ и $p=0,65$). В обеих группах длительность назначения внутривенных анальгетиков была сравнимой ($p=0,32$). Тем не менее, объем кровопотери был все же выше в группе повторных операций ($p=0,01$), равно как и длительность нахождения на койке ($p=0,011$). Общая частота ос-

ложнений по Clavien достоверно не отличалась ($p=0,17-0,39$), так же как частота изменения уровня креатинина ($p=0,89$) и уровня клубочковой фильтрации ($p=0,067$). Наблюдение за пациентами в течение 3 месяцев не выявило различий между группами. Авторы делают вывод, что повторные ипсилатеральные роботизированные резекции представляются безопасными и целесообразными у некоторых пациентов.

Источник: Watson MJ, Sidana A, Diaz AW, Siddiqui MM, Hankins RA, Bratslavsky G, Linehan WM, Metwalli AR. Repeat Robotic Partial Nephrectomy: Characteristics, Complications, and Renal Functional Outcomes. *J Endourol.* 2016 Nov; 30(11): 1219-1226.

ЧАСТОТА ОБЪЕКТИВНОГО ОТВЕТА ПРИ ТЕРАПИИ БИОСИМИЛЯРОМ ТРАСТУЗУМАБА РАВНОЗНАЧНА ТАКОВОЙ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ТРАСТУЗУМАБА

(результаты рандомизированного клинического исследования 3 фазы, проведенного у больных метастатическим HER2-позитивным раком молочной железы)

Появление таргетных препаратов, в частности, моноклональных антител, способствовало значительному расширению терапевтических возможностей и, как следствие, увеличению продолжительности жизни больных злокачественными новообразованиями [1, 2]. Тем не менее, во многих странах доступ к ним является ограниченным [3-5]. Одним из вариантов по решению данного вопроса может быть создание высококачественных альтернатив оригинальным препаратам. Ими стали биосимиляры (биоаналоги), производство которых активно развивается и поддерживается органами здравоохранения [6].

Трастузумаб в комбинации с химиотерапевтическими препаратами способствует значительному увеличению частоты объективного ответа (ЧОО), выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) больных метастатическим HER2-позитивным раком молочной железы (РМЖ), а также продолжительности жизни больных ранним HER2-позитивным РМЖ [7-9]. Более того, в сравнении с терапией только цитостатиками данная комбинация способствует значительному увеличению продолжительности жизни больных метастатическим HER2-позитивным раком желудка [10]. Эффективность и безопасность терапии биосимиляром трастузумаба уже ранее изучалась [11]. Совсем недавно стали известны результаты клинического исследования 3 фазы (Heritage Study), целью которого было сравнение эффективности и безопасности терапии комбинацией таксана с биосимиляром трастузумаба или трастузумабом у больных метастатическим HER2-позитивным РМЖ [12].

В этом многоцентровом двойном сле-

дом исследовании, проведенном с декабря 2012 г. по август 2015 г., приняли участие 500 больных метастатическим HER2-позитивным РМЖ, ранее не лечившихся по поводу распространенного процесса. В первой части исследования все пациентки были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы, одна из которых ($n=230$) получала терапию биосимиляром с таксаном, а вторая ($n=228$) – трастузумаб с таксаном (8 курсов, 24 недели). В случае достижения как минимум стабилизации заболевания больные переходили во вторую часть исследования, где они продолжали получать терапию биосимиляром/трастузумабом до прогрессирования заболевания, развития признаков непереносимой токсичности или регистрации летального исхода. Трастузумаб (Герцептин, Roche Pharma AG) или его биосимиляр (MYL-14010, Mylan) назначался внутривенно каждые 3 недели в стандартных дозах и режиме. Выбор таксана (доцетаксел или паклитаксел) оставался на усмотрение исследователя. Препараты также назначались в стандартных дозах и режиме. Оценка эффективности лечения проводилась каждые 6 недель. Основным критерием эффективности была ЧОО на 24 неделе лечения. Помимо этого оценивали время до прогрессирования заболевания, ВБП и ОВ на 48 недель, а также профиль безопасности терапии. Окончательные результаты по второй части исследования будут представлены в последующих публикациях.

В общей сложности эффективность лечения была проанализирована у 458 больных, безопасность оценена у 493 пациенток. Характеристики участниц исследования в сравниваемых группах были сопоставимы между собой. Показатель ЧОО в группе больных,

получавших биосимиляр, составил 69,6% (95% ДИ 63,62-75,51%), тогда как в группе, получавшей трастузумаб, – 64,0% (95% ДИ 57,81-70,26%). Статистически значимой разницы на 48 неделе терапии между группами, получавшими биосимиляр и трастузумаб, выявлено не было. Так, время до прогрессирования заболевания составило 41,3% и 43,0% соответственно (95% ДИ 11,1-6,9%), ВБП – 44,3% и 44,7% соответственно (95% ДИ 9,4-8,7%) и ОВ – 89,1% и 85,1% соответственно (95% ДИ 2,1-10,3%). У 239 (98,6%) пациенток, получавших биосимиляр, и 233 (94,7%) участниц, находившихся на терапии трастузумабом, развилось как минимум 1 нежелательное явление. Среди них чаще всего встречались нейтропения (57,5% и 53,3% соответственно), периферическая нейропатия (23,1% и 24,8% соответственно) и диарея (20,6% и 20,7% соответственно).

Таким образом, на основании полученных результатов исследователи пришли к выводу о том, что у больных метастатическим HER2-позитивным РМЖ, получавших биосимиляр трастузумаба с таксанами, показатель ЧОО на 24 неделе терапии был равен значен таковому в аналогичной группе больных, получавших трастузумаб с таксанами. Возможно, что в недалеком будущем биосимиляр станет потенциальной терапевтической альтернативой оригинальному препарату. Тем не менее, авторы работы считают, что, несмотря на положительные результаты, необходимо проведение дальнейших исследований с целью их подтверждения.

Литература

1. Sharkey RM, Goldenberg DM. Targeted

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Количество взрослых пациентов, находящихся в ремиссии после получения лечения по поводу злокачественного новообразования и принимающих препараты для купирования тревоги и депрессии, значительно выше числа здоровых людей, не сталкивающихся с данной патологией вообще и не принимающих эти лекарства. Такие результаты были опубликованы Hawkins и соавторами в журнале *The Journal of Clinical Oncology*. В популяционном исследовании, проведенном ими в США с 2010 по 2013 гг., приняли участие 3 184 больных онкологическими заболеваниями и 44 997 здоровых людей.

По результатам представленных ими ответов оказалось, что 16,8% пациентов, находящихся в ремиссии, и 8,6% здоровых людей получают препараты для снятия тревожных расстройств ($p<0,001$). Терапию по поводу депрессии принимают 14,1% и 7,8% человек соответственно ($p<0,001$). Препараты от тревоги и депрессии получают 19,1% и 10,4% человек соответственно ($p<0,001$). При пересчете в абсолютные цифры оказалось, что за весь период проведения исследования 2,5 млн. больных злокачественными новообразо-

ваниями, находящихся в ремиссии, получали лечение по поводу тревожных расстройств или депрессии. Для снятия тревоги препараты чаще всего назначались лицам моложе 65 лет, женского пола, а также имеющим сопутствующие хронические заболевания. Характеристика больных, получающих лечение по поводу депрессии, была сопоставима с предыдущей группой, однако препараты чаще назначались пациентам, находящимся в разводе или потерявшим одного из супругов. Авторы исследования пришли к выводу о том, что даже у больных, находящихся в ремиссии, факт наличия у них злокачественного новообразования отрицательно сказывается на их психоэмоциональном состоянии. Последнее находит отражение в большей необходимости приема ими соответствующих препаратов, чем это требуется людям, не сталкивающимся с онкологическими заболеваниями.

Источник: Hawkins N, Soman A, Lunsford N, et al. Use of medications for treating anxiety and depression in cancer survivors in the United States. *JCO*; published online ahead of print on October 26, 2016.

therapy of cancer: new prospects for antibodies and immunoconjugates. *CA Cancer J Clin.* 2006; 56(4): 226-243.

2. Bellati F, Napoletano C, Gasparri ML, et al. Monoclonal antibodies in gynecological cancer: a critical point of view. *Clin Dev Immunol.* 2011; 2011: 890758.

3. Baer Li WH, Maini A, Jacobs I. Barriers to the access and use of rituximab in patients with non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: a physician survey. *Pharmaceuticals (Basel).* 2014; 7(5): 530-544.

4. Lammers P, Criscitiello C, Curigliano G, et al. Barriers to the use of trastuzumab for HER2+ breast cancer and the potential impact of biosimilars: a physician survey in the United States and emerging markets. *Pharmaceuticals (Basel).* 2014; 7(9): 943-953.

5. McCamish M, Woollett G. Worldwide experience with biosimilar development. *MAbs.* 2011; 3(2): 209-217.

6. Rugo HS, Linton KM, Cervi P, et al. A clinician's guide to biosimilars in oncology. *Cancer Treat Rev.* 2016; 46: 73-79.

7. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol.* 2014; 32(33): 3744-3752.

8. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-

Jones B, et al; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353(16): 1659-1672.

9. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al; Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365(14): 1273-1283.

10. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al; ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet.* 2010; 376(9749): 1302]. *Lancet.* 2010; 376(9742): 687-697.

11. Mylan Inc. Internal reports including results from Study MYL-Her-1001 and MYL-Her-1002. Presented at: Pharmacology 2015 Meeting of the British Pharmacological Society; December 15-17, 2015; London, England.

12. Rugo HS; Barve A; Waller CF, et al. Effect of a proposed trastuzumab biosimilar compared with trastuzumab on overall response rate in patients with ERBB2 (HER2) positive metastatic breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA.* Published online December 1, 2016. doi:10.1001/jama.2016.18305.

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 12. 2016 – тираж
2500 экз. Заказ 500.

Распространяется
бесплатно.

При перепечатке материалов
необходимо получить
разрешение редакции.