ASCO 2017:
Рак молочной железы
С. 2

ASCO 2017:
Опухоли ЖКТ
С. 5

ASCO 2017:
Онкоурология
С.12

XXI РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС
14-16 ноября 2017, Москва

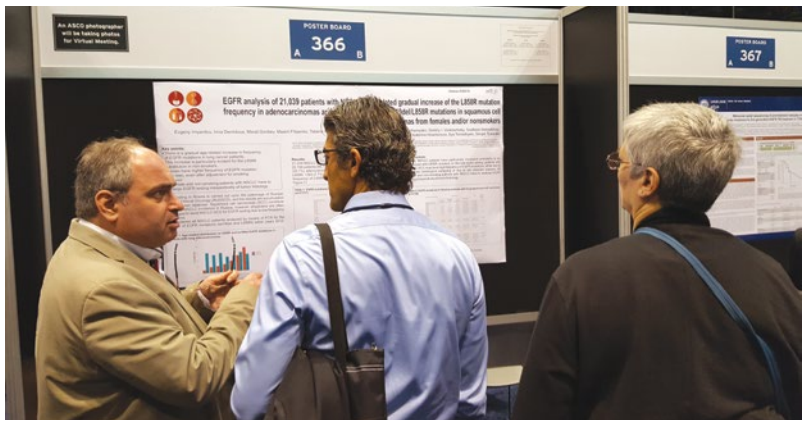
Открыт прием тезисов докладов
www.rosoncoweb.ru

RUSSCO
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ
Официальная газета общества | Выпуск 6 • 2017

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА EGFR У 21.000 РОССИЙСКИХ БОЛЬНЫХ НМРЛ БЫЛИ ПРЕДСТАВЛЕНЫ НА ASCO 2017

В рамках Программы молекулярно-генетической диагностики RUSSCO профессором Имянитовым Евгением Наумовичем был проведен анализ частоты мутаций EGFR в различных возрастных группах пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого. Это один из самых крупных в мире анализов с включением 21.039 пациентов, результаты которого были представлены в Чикаго, на конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO).

Мутации EGFR были выявлены у 20,1% больных аденокарциномой, из них мутация ex19del – у 12,4%, а мутация L858R – у 7,7%. Зависимость частоты мутации от возраста была достоверной (P<0,0001). Так, в группе «более молодых» (18-60 лет) частота мутаций колебалась от 2,3% до 6%. В группе 61-70 лет частота составила 8,3%, в то время как в группе «пожилых» (71-100) – от 12 до 17,8%. Частота мутаций в общей популяции больных плоскоклеточным раком составила 3,6% и была выше у женщин (13,2%) и у некурящих (7,9%).



Во второй половине 2017 года всем больным НМРЛ в программе молекулярно-генетической диагностики планируется оценка дополнительной мутации – T790M, с которой связана устойчивость к таргетной терапии ингибиторами EGFR.

RUSSCO ПРОВОДИТ ИССЛЕДОВАНИЕ «КЛЕВЕР»: ГАРМОНИЗАЦИЯ ТЕСТИРОВАНИЯ PD-L1 У БОЛЬНЫХ НМРЛ

Ингибиторы контрольных точек продемонстрировали впечатляющие результаты в первой и последующей линиях терапии метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). В России уже 2 ингибитора PD-1 были одобрены к применению – пембролизумаб (Китруда) и ниволумаб (Оптиво). Еще несколько препаратов изучаются в клинических исследованиях, в которых также оценивается значение уровня экспрессии PD-L1 и его влияние на эффективность иммунных препаратов. Для каждого препарата разрабатывается свой тест, включающий оценку экспрессии PD-L1 на клетках опухоли, на инфильтрирующих лимфоцитах или на опухолевых и иммунных клетках одновременно с помощью иммуногистохимии с использованием различных типов антител.

К сожалению, отсутствие унификации тестирования может усложнить применение анализа в практики и даже ограничить в некоторых случаях назначение того или иного препарата. К примеру, если врач хочет назначить препарат А, он должен вспомнить какой из 4 методов PD-L1 тестирования ассоциирован с данным препаратом и рекомендовать именно этот метод патологу. В случае если в лечебном учреждении нет соответствующего клона антител или нет соответствующего оборудования (используется система Ventana, а не Dako, и наоборот), тестирование не может быть выполнено и материал должен быть перенаправлен в другое учреждение, что, безусловно, усложняет задачу и увеличивает время до получения препарата.

В настоящее время в мире проводится несколько крупных исследований по гармонизации тестирования PD-L1. Все они имеют одну задачу – получить ответ на вопрос: можно ли использовать любой тест для любого препарата. Российское общество клинической онкологии также проводит крупное исследование «Клевер» (Clover) с участием 459 пациентов. Особенностью российского исследования является сравнение 3 иммуногистохимических тестов (Dako 22C3, Ventana SP263 и Ventana SP142) между собой и с четвертым методом – ПЦР. Кроме того, в исследовании будет оценена частота экспрессии каждым методом у больных с аденокарциномой и плоскоклеточным раком, при различных вариантах EGFR и ALK статуса. Исследование проводится в 4 лабораториях и при поддержке 4 спонсоров – компаний MSD, AstraZeneca, Roche и BMS. Первые результаты будут доступны в сентябре 2017.

ЕВГЕНИЯ ВЛАДИМИРОВНА ХАРЧЕНКО ПОЛУЧИЛА НАГРАДУ АМЕРИКАНСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ (ASCO)

Врач-онколог отделения онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России Е.В. Харченко стала лауреатом премии за развитие и образование IDEA (International Development and Education Award), которая ежегодно вручается Американским обществом клинической онкологии (ASCO) молодым онкологам.

В конкурсе принимали участие онкологи из разных стран. Они прошли многоступенчатый отбор, главным этапом которого стала разработка клинического исследования. Лауреаты - 20 специалистов из 20 стран были награждены международной премией IDEA во время ежегодного конгресса ASCO 2017, который проходил в Чикаго со 2 по 6 июня этого года.

Жюри конкурса высоко оценило работу Евгении Владимировны Харченко «Различные терапевтические подходы в лечении диффузной крупноклеточной В клеточной лимфомы с транслокациями генов c-myc и bcl2 и bcl-6». Это часть кандидатской диссертации Е.В. Харченко, над которой она работает под руководством д.м.н. Татьяны Юрьевны Семиглазовой, заведующей научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и к.м.н. Анны Сергеевны Артемьевой, заведующей патологоанатомическим отделением с прозектурой НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова.

В качестве награды за победу на конкурсе IDEA Counqur Cancer Foundation Евгения Владимировна Харченко получила не только возможность поучаствовать в конгрессе ASCO 2017, денежный приз, бесплатное членство на протяжении 3 лет в ASCO и членство в клубе IDEA ASCO, а также возможность пройти практику в Huntsman Cancer Institute, университет штата Юта (Солт-Лейк-Сити, США) и написать совместную научную работу с директором учреждения и главным редактором ASCO Today Джоном Свитнхэмом (John Sweetenham).

Поздравляем Евгению Владимировну Харченко и ее научных руководителей с заслуженной наградой!

Источник: *вебсайт НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова*

ASCO 2017: РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

КОМБИНАЦИЯ ПЕРТУЗУМАБА С ТРАСТУЗУМАБОМ В АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАННИМ HER2-ПОЗИТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЛУЧИВШИХ ХИМИОТЕРАПИЮ. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 3 ФАЗЫ APHINITY

Адъювантная терапия пертузумабом (Перьета) в комбинации с трастузумабом (Герцептин) является эффективной у больных HER2-позитивным раком молочной железы (РМЖ). Такие результаты были получены Minckwitz и соавторами и представлены ими на ASCO 2017 (Abstract LBA500).

В проведенном ими клиническом исследовании 3 фазы APHINITY приняли участие 4805 больных ранним (pT1-T3) HER2-позитивным РМЖ. Всем пациенткам была выполнена мастэктомия в радикальном объеме или лампэктомия по поводу основного заболевания. Участницы были рандомизированы на 2 группы, одной из которых (n=2405) проводились стандартные режимы адъювантной химиотерапии в течение 18 мес. и терапия трастузумабом с плацебо в течение 1 года. Второй группе (n=2400), помимо химиотерапии, одновременно с трастузумабом назначался пертузумаб. В исследовании не принимали участие больные с новообразованиями маленького (<1,0 см) размера, т.к. этой группе пациенток возможно проведение лечения без включения анти-HER2 препаратов.

Характеристики пациенток были сопоставимы между сравниваемыми группами. В общей сложности у 63% участниц были метастазы в регионарные лимфатические узлы. Гормональный статус опухоли у 36% пациенток был отрицательным. Основным критерием эффективности была безрецидивная выживаемость (БРВ).

В соответствии с полученными результатами комбинация пертузумаба с трастузумабом снижала риск развития инвазивного РМЖ на 19% по сравнению с монотерапией трастузумабом. При медиане наблюдения 4 года инвазивный РМЖ развился у 171 (7,1%) больной в группе пертузумаба и 210 (8,7%) пациенток в группе плацебо (ОР 0,81; 95% ДИ 0,68-1,00; p=0,045). У подавляющего большинства участниц в обеих группах не было рецидива заболевания через 3 года (94,1% в группе пертузумаба и 93,2% в контрольной группе). Преимущество пертузумаба было незначительно выше у больных, имеющих метастазы в регионарные лимфатические узлы. Показатель БРВ в этой группе составил 92% (исследуемый режим) и 90,2% (плацебо; ОР 0,77; 95% ДИ 0,62-0,96; p=0,019). Напротив, у больных, не имеющих метастазы в регионарные лимфатические узлы, преимущества терапии пертузумабом выявлено не было (97,5% и 98,4% соответственно; ОР 1,13; 95% ДИ 0,68-1,86).

Профиль безопасности пертузумаба был сопоставим с результатами ранее проводимых исследований. Частота и вид серьезных нежелательных явлений были одинаковы между сравниваемыми группами. Сердечная недостаточность или внезапная сердечная смерть были зарегистрированы у 0,7% участниц в группе пертузумаба и 0,3% пациенток в группе плацебо. Диарея ≥3 степени чаще встречалась у больных, получавших пертузумаб (9,8% и 3,7% соответственно).

Несмотря на то, что полученные результаты являются предварительными, исследователи сделали вывод о преимуществе комбинации пертузумаба с герцептином в адъювантной терапии больных HER2-позитивным РМЖ. Особенно эффективным данный режим является у больных, имеющих метастазы в регионарные лимфатические узлы и отрицательный гормональный статус опухоли.

Источник: *Minckwitz G, Procter M, De Azambuja E, et al. 2017 ASCO Annual Meeting. Abstract number LBA500.*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ПЕМБРОЛИЗУМАБОМ В КОМБИНАЦИИ СО СТАНДАРТНЫМ РЕЖИМОМ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 2 ФАЗЫ I-SPY 2

Одной из работ, представленных на ASCO 2017, стали результаты клинического исследования 2 фазы I-SPY 2. Его целью была оценка эффективности и безопасности неоадъювантной терапии пембролизумабом (Кейтруда) в комбинации со стандартным режимом терапии (паклитаксел с последующим назначением доксорубицина и циклофосфамида) у больных местно-распространенным раком молочной железы (РМЖ). Речь шла о пациентках, имеющих тройной негативный фенотип или гормонозависимый/HER2-негативный РМЖ (Abstract 506). Химиотерапия паклитаксел продолжалась в течение 12 недель, доксорубицином и циклофосфамидом – каждые 3 недели, 4 курса. Основным критерием эффективности была частота полного патоморфологического ответа.

В общей сложности в группу пембролизумаба было рандомизировано 69 больных. Хирургическое вмешательство было выполнено 46 пациенткам.

В соответствии с полученными результатами оказалось, что в сравнении только со стандартной терапией добавление пембролизумаба способствует увеличению частоты полного патоморфологического ответа в 3 раза у больных РМЖ с тройным негативным фенотипом (60% и 20% соответственно). Аналогичный показатель у больных HER2-негативным РМЖ составил 46% в исследуемой группе и 16% в группе, которой проводилась только стандартная химиотерапия. У пациенток, имеющих гормонозависимый/HER2-негативный РМЖ, также было выявлено преимущество терапии пембролизумабом (34% и 13% соответственно).

Профиль безопасности пембролизумаба соответствовал результатам ранее проведенных исследований. Среди нежелательных явлений 3-5 степени в группе пембролизумаба были зарегистрированы диарея (n=5), фебрильная нейтропения (n=5), утомляемость (n=4), анемия (n=3), тошнота (n=3), нейтропения без лихорадки (n=1), моторная периферическая нейропатия (n=1), сенсорная периферическая нейропатия (n=1) и рвота (n=1). Среди иммуноопосредованных нежелательных явлений 3-5 степени наблюдались надпочечниковая недостаточность (n=5), гепатит (n=2), колит (n=1) и гипотиреоидизм (n=1). У 4 больных надпочечниковая недостаточность развилась после завершения терапии доксорубицином/циклофосфамидом (21-24 неделя после начала терапии пембролизумабом) и у 1 – во время терапии пембролизумабом (спустя 5 недель после начала терапии).

Источник: *Nanda R, Liu M, Yau C, et al. 2017 ASCO Annual Meeting. Abstract number 506.*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ОЛАПАРИБОМ У БОЛЬНЫХ HER2-НЕГАТИВНЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ BRCA-АССОЦИИРОВАННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 3 ФАЗЫ OLYMPIAD

Ингибиторы PARP (поли-аденозиндифосфатрибозы-полимеразы) могут стать новым направлением в лечении рака молочной железы (РМЖ). К такому выводу пришли Robson и соавторы после получения результатов клинического исследования 3 фазы OlympiAD. При сравнении со стандартными режимами химиотерапии таргетная терапия олапарибом (Линпарза) снижала риск прогрессирования заболевания у больных метастатическим BRCA-ассоциированным РМЖ на 42% (3 месяца).

В этом исследовании приняли участие 302 больных метастатическим BRCA-ассоциированным РМЖ. Статус опухоли мог быть как гормоноположительным, так и тройным негативным. Больные HER2-положительным РМЖ не участвовали в исследовании. Все пациентки получили не более 2 линий химиотерапии или гормональную терапию по поводу метастатического процесса. Участницы были рандомизированы в соотношении 2:1 на 2 группы, одна из которых находилась на терапии олапарибом (300 мг × 2 р/д), а вторая получала режимы стандартной химиотерапии, выбранной на усмотрение исследователя (капецитабин или винорельбин или эрибулин). Лече-

ние продолжалось до прогрессирования заболевания или развития признаков непереносимой токсичности. Основным критерием эффективности был показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП).

В соответствии с полученными результатами при медиане наблюдения 14 мес. риск прогрессирования заболевания в группе олапариба был на 42% ниже, чем в группе химиотерапии. Медиана ВБП оказалась значительно выше в группе больных, получавших олапариб (7,0 и 4,2 мес. соответственно; ОР 0,58; 95% ДИ 0,43-0,80; p=0,0009). Время до повторного прогрессирования заболевания было также выше в группе исследуемого препарата (ОР 0,57; 95% ДИ 0,40-0,83). Частота объективного ответа составила 59,9% в группе олапариба и 28,8% в группе химиотерапии.

Нежелательные явления ≥3 степени были зарегистрированы у 36,6% больных в группе олапариба и 50,5% пациенток в группе химиотерапии. В связи с развитием тех или иных нежелательных явлений терапия была прекращена у 4,9% и 7,7% участников соответственно. Среди нежелательных явлений в группе олапариба чаще всего встречались тошнота и анемия, тогда как лейкопения, анемия и кожная сыпь наиболее часто наблюдались в группе химиотерапии. Качество жизни было значительно выше в группе больных, получавших олапариб.

Исследователи сделали вывод о том, что в сравнении со стандартными режимами химиотерапии монотерапия олапарибом способствует статистически и клинически значимому увеличению ВБП у больных HER2-негативным метастатическим BRCA-ассоциированным РМЖ. Профиль безопасности препарата соответствовал результатам ранее проводимых исследований.

Источник: *Robson M, Im SA, Senkus E, et al. 2017 ASCO Annual Meeting. Abstract number LBA4.*

ASCO 2017: ЗАМЕТКИ РАДИОТЕРАПЕВТА

Деньгина Наталья Владимировна
Заведующая отделением лучевой терапии Ульяновского онкологического диспансера, Ульяновск

Крупнейший ежегодный конгресс ASCO традиционно собирает огромное количество специалистов различных онкологических направлений, но ожидать, что число сессий именно по лучевой терапии будет велико, не приходится. Тем не менее, общепринятость мультидисциплинарного подхода к лечению подавляющего большинства солидных опухолейподразумевает регулярное «вкрапление» докладов по химиолучевой терапии или современным методикам облучения (например, стереотаксической лучевой терапии) в составе многочисленных сессий ASCO. Очередной конгресс порадовал абсолютно новыми результатами крупных рандомизированных исследований, включающих лучевую терапию как компонент лечебной схемы, об этом стоит сказать несколько слов.

Онкогинекология

Данная сессия, состоявшаяся в первый день конгресса, включала немалое количество интереснейших устных докладов, представленных и в виде постеров. Внимание радиотерапевта привлекли как минимум три из них, затрагивающих вопросы, с которыми нам нередко приходится иметь дело в рамках мультидисциплинарных консилиумов. Интересен и тот факт, что все три являлись результатами крупных европейских рандомизированных исследований, представляемых, тем не менее, впервые именно на ASCO. Так, исследование LION (LymphadenectomyinO varianNeoplasms), проспективноерандомизированноемультицентровое исследование, охватившее несколько крупных центров Германии, Италии, Бельгии, Австрии, Чехии, Южной Кореи и др., имело перед собой цель оценить роль систематической тазовой и парааортальнойлимфаденэктомии (ЛАЭ) у больных распространённым раком яичников IIB-IV стадии после макроскопически полной резекции опухолевых очагов и клинически негативных лимфоузлах.Основной конечной точкой явилась общая выживаемость больных после расширенной лимфодиссекции в сравнении с таковой без удаления лимфоузлов. Почти шесть с половиной сотен больных (647) было включено в исследование за неполные 4 года (с декабря 2008 по январь 2012), из них 323 прошли через систематическую ЛАЭ (обратите внимание на среднее количество удалённых и исследованных лимфоузлов: 35 тазовых и 22 парааортальных (!), при этом более чем у половины были выявлены метастазы – у 56%).Расширенная операция длилась почти на час дольше, соответственно, закончилась более выраженной кровопотерей (650 против 500 мл) с потребностью более частых гемотрансфузий (67% против 59% больных без ЛАЭ). Более 80% больных в обеих группах продолжили адъювантную химиотерапию на основе платины и таксанов. Тем не менее, подобный агрессивный подход не оправдал себя. Пусть результаты оказались статистически недостоверны – но показатели медианы общей выживаемости после ЛАЭ были хуже (66 месяцев против 69 месяцев без ЛАЭ), а средняя выживаемость без прогрессирования составила 26 месяцев в обеих группах (p=0.30). Зато, как и следовало ожидать, количество послеоперационных осложнений, ре-лапаротомий, повторных госпитализаций и смертность в течение 60 дней оказались достоверно выше в группе расширенного оперативного вмешательства, что доказывает неоправданность столь агрессивного подхода к оперативному лечению рака яичников [1].

Результаты следующего европейского рандомизированного исследования III фазы по рецидивному раку яичника выглядят более оптимистично. Без сомнения, мы часто сталкиваемся с рецидивами рака яичника, и вот тут подходы к их лечению могут быть самыми разнообразными: системная терапия, облучение остаточных очагов, не ответивших на химиотерапию, наконец, их оперативное удаление. В отношении целесообразности вторичных циторедуктивных операций при рецидивах рака яичника убедительных данных 1 уровня доказательности доселе не было. В исследовании AGODESKTOPIII/ENGOTov20 все 407 включенных больных изначально соответствовали определённым критериям: статус по ECOG – 0, асцит менее 500 мл, первоначальная R0 резекция, период времени свыше 6 месяцев после окончания адъювантной платиносодержащей химиотерапии до возникновения рецидива. В группе повторного оперативного лечения у 67% больных произведена R0 резекция; почти 90% больных в обеих группах получали 2 линию платиносодержащей химиотерапии. В итоге, все показатели статистически достоверно продемонстрировали преимущество вторичных циторедуктивных операций: медиана выживаемости без прогрессирования составила 19,6 месяца против 14 без операции (p<0.001), при этом смертность за 60-дневный промежуток была равна 0. Период до начала последующей терапии был выше в группе хирургического лечения (21 месяц против 13,9, p<0.001). Что интересно, вопрос в отношении общей выживаемости, как основной цели исследования, остается открытым: 2-летняя выживаемость в группе операции уже составила 83% вместо ожидаемых по протоколу 55-60%. Без сомнения, мы с интересом будем следить за более зрелыми результатами этой работы, хотя уже сейчас опцию повторного циторедуктивного вмешательства при удовлетворительном состоянии больных можно рассматривать, как приемлемую и весьма ценную [2].

Наконец, окончательные результаты рандомизированного исследования PORTEC-3 по применению адъювантного химиолучевого лечения против только облучения при раке эндометрия высокого риска ожидались уже после того, как почти год назад в журнале LancetOncology были опубликованы данные в отношении токсичности подобного лечения и качества жизни больных [3]. За период с 2006 по 2013 годы 660 больных раком эндометрия высокого риска рецидива были рандомизированы либо в группу только адъювантной лучевой терапии (по 1,8 Гр до 48,6 Гр) или группу химиолучевого лечения (2 введения цисплатина 50 мг/м2 на фоне облучения с последующей химиотерапией паклитакселом с карбоплатином. Явления токсичности 3 степени и выше были отмечены более чем у половины больных из группы химиолучевого лечения (61%), это в 5 раз чаще, нежели в группе сравнения (13%). Несмотря на последующее восстановление в течение года, подобная частота встречаемости выраженных осложнений не могла не сказаться на качестве жизни пациенток и не поднять резонный вопрос: оправдано ли столь токсичное лечение? Как оно сказывается на отдалённых результатах? Вот поэтому данные PORTEC-3 уже с 60-месячным периодом наблюдения были столь ожидаемы.

В результате, выявленные определенные преимущества в отношении 5-летней безрецидивной и общей выживаемости в группе химиолучевого лечения не имели статистической достоверности (82% против 77% для общей, p=0.18, и 76% против 69% для безрецидивной, p=0.078). Однако для больных с III стадией эти различия были уже более значимы: адъювантное химиолучевое лечение позволило на 11% достоверно увеличить показатели 5-летней безрецидивной выживаемости для этой проблематичной категории больных, хотя и ценой более выраженной токсичности в течение первых 12 месяцев. Несмотря на подобную тенденцию, авторы пока остановились на том, что у больных раком эндометрия высокого рискаI-II стадии только лучевая терапия способна обеспечить достаточный локальный контроль при приемлемой токсичности, а отбор кандидатов для более агрессивного химиолучевого лечения должен быть строго индивидуальным [4].

Опухоли головы и шеи

Этатема традиционно подразумевает данные с включением лучевой терапии.На ASCO 2017 были представлены результаты нескольких рандомизированных исследований по химиолучевому лечению плоскоклеточного рака головы и шеи. Нельзя сказать, что они затрагивали кардинально новые подходы, однако предоставили информацию по интересующим нас всех вопросам, как то: целесообразна ли эскалация дозы облучения на фоне химиотерапии, какой режим введения цисплатина предпочесть, еженедельный или раз в 3 недели и т.д.

Набор больных во французское рандомизированное исследование GORTEC 2004-01 продолжался слишком долго, с 2005 по 2015 годы, это отмечают сами авторы[5]. Причиной тому явился сам дизайн исследования: в исследуемой группе больные неоперабельным раком полости рта или ротоглотки III-IV стадий получали 75 Гр в течение 7 недель (с последовательным интенсифицированным бустомна опухоль по 2,5 Гр за фракцию после 50 Гр) методом IMRT на фоне больших доз цисплатина раз в 3 недели, а в контрольной группе – 70 Гр за 35 фракций с цисплатином с применением 3-D конформного облучения. Но поскольку за последнее десятилетие именно IMRT стала стандартом облучения больных с опухолями головы и шеи, набрать пациентов в группу 3D-CRT оказалось более проблематично, в итоге за 10 лет было рандомизировано 188 больных. Тем не менее, подобная интенсификация лечения с эскалацией дозы не отразилась на показателях локального контроля, безрецидивной и общей выживаемости: они оказались идентичными в обеих группах, причем статистическая достоверность достигнута не была. Но применение IMRT еще раз продемонстрировало преимущества в плане снижения токсичности лечения. Процент больных с минимальными проявлениями ранних и поздних осложнений со стороны слюнных желез (ксеростомия 0-I степени) был в 2-2,5 раза выше в группе IMRT, как в течение 1 года после облучения, так и позже, тогда как осложнения 2 степени и выше встречались чаще при 3-D конформном облучении. Еще один веский аргумент в пользу тщательного изучения и практического освоения современных методик лучевой терапии.

Китайское мультицентрическое рандомизированное исследование III фазы ChiCTR-TRC-12001979) имело цель сравнить токсичность и эффективность двух режимов введения цисплатина на фоне радикального облучения при раке носоглотки, 40 мг/м2 еженедельно или 100 мг/м2 раз в три недели[6]. До сих пор крупных проспективных сравнительных исследований по данной проблеме еще не было, хотя еженедельное введение широко практикуется во всем мире. В итоге 510 больных раком носоглотки II-IVB стадий были распределены в две группы и тщательно сбалансированы по факторам риска. Оба режима продемонстрировали равную эффективность

Продолжение на стр. 16

14-16 НОЯБРЯ 2017

XXI РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

МОСКВА / КРОКУС ЭКСПО
WWW.ROSONCOWEB.RU

XXI ВЕК – ВЕК ИННОВАЦИЙ. НЕЛЬЗЯ ПРОПУСТИТЬ.

Важные даты:

1 августа – завершается прием тезисов на устные и постерные доклады
14 сентября – завершается бесплатная регистрация онлайн

ФГБУ РОНЦ
ИМ. Н.Н.БЛОХИНА
МИНЗДРАВА РОССИИ

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ
RUSSCO

АОР
Ассоциация Онкологов России

ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (по результатам конгресса ASCO 2017)

Федянин Михаил Юрьевич
Научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ России, Москва

Прошедший конгресс Американского общества клинической онкологии (ASCO) ознаменовался поистине изменяющими практику онколога событиями. Это касается и опухолей толстой кишки и желудка, гепатоцеллюлярного и холангиоцеллюлярного рака. В данном обзоре разберем основные положения исследований и новые алгоритмы лечения опухолей данной локализации.

Рак пищевода и желудка

Одним из направлений персонификации лечения является подбор химиопрепаратов в зависимости от уровня экспрессии ряда молекулярных маркеров. К примеру, в течение последних 20 лет исследователи разных стран пытаются доказать, что при низкой экспрессии гена ERCC1, продукт которого участвует в формировании молекулярного комплекса по распознаванию и удалению повреждений ДНК, связанными с действием препаратов платины. Соответственно при низкой экспрессии гена повреждения ДНК, вызванные действием, к примеру, цисплатина, не будут устраняться, и эффект действия препаратов платины будет увеличиваться. Подтверждения данной гипотезы были получены в предклинических работах и небольших ретроспективных исследованиях [1]. Однако внедрение в практику данного маркера по отбору пациентов на терапию препаратами платины требовало проспективной валидации. Ранее в 2016 году были представлены результаты проспективной оценки предикторных свойств экспрессии ERCC1 в отношении эффективности терапии оксалиплатином при метастатическом раке толстой кишки. Так, согласно результатам исследования MAVERICC, в котором сравнили эффективность режимов FOLFOX+бевацизумаб и FOLFIRI+бевацизумаб, не получено подтверждение большей общей выживаемости больных, получавших оксалиплатин при низкой экспрессии ERCC1, в сравнении с режимом с иринотеканом [2].

В 2017 году были представлены результаты сравнения эффективности режимов доцетаксел + иринотекан и режима FOLFOX у 230 больных в качестве первой линии при Her-2/neu негативной метастатической аденокарциноме пищевода, пищеводно-желудочного перехода или желудка. Стратификация больных велась в зависимости от экспрессии уровня ERCC1. И хотя при низкой экспрессии ERCC1 применение режима FOLFOX было ассоциировано с более длительной выживаемостью без прогрессирования – 5,9 мес. против 2,8 мес. (ОР 0,67; p=0,01) и частотой объективного эффекта – 55% против 26% (p=0,04), однако медианы продолжительности жизни значимо не различались: 10,8 мес. против 8 мес. (ОР 0,81; p=0,2) [3]. Также следует подчеркнуть, что выбран в качестве контрольной группы режим химиотерапии доцетаксел + иринотекан, не являющийся стандартом первой линии лечения при раке желудка. Тем не менее, как при раке толстой кишки, так и при аденокарциноме пищевода, желудка вопрос о предикторных свойствах данного маркера можно закрыть.

Еще одним предполагаемым маркером эффективности уже других, активно применяемых препаратов в лечении больных раком желудка – таксанов – является IIIb-тубулин. Экспрессия последнего ассоциирована с эффективностью таксанов и винкаалкалоидов как в предклинических экспериментах, так и в небольших исследованиях при раке молочной железы и раке желудка [4]. В 2017 году представлены результаты валидации данного маркера в проспективном исследовании адъювантной химиотерапии 274 больных резектабельным раком желудка. Всем пациентам проводилась адъювантная химиотерапия по схеме FOLFIRI с последующим назначением доцетаксела с цисплатином или инфузий лейковорина с фторурацилом (исследование ITACA-S). Стратификация пациентов проводилась в зависимости от уровня белка TUBB3, определяемого с помощью масс-спектрометрии. В группе лейковорина и фторурацила уровень TUBB3 не влиял на эффективность лечения. Тогда как при назначении доцетаксела с цисплатином после FOLFIRI пациенты с высоким (<750 amol/μg) уровнем TUBB3 жили значимо меньше, чем пациенты с высоким уровнем белка или чем пациенты, получавшие фторурацил [5]. Исследование имеет ряд недостатков: во-первых, все пациенты на первом этапе получали режим FOLFIRI, то есть фторурацил присутствовал в схеме лечения в обоих группах; во-вторых, используется вариант определения уровня TUBB3, малоприменимый в рутинной клинической практике. Таким образом, говорить о том, что имеется маркер отбора больных на терапию таксанами при раке желудка, по-прежнему не приходится.

Рассматривая роль лекарственной терапии при резектабельном раке желудка, мы можем обратиться к результатам трех рандомизированных исследований III фазы. Результаты периоперационного назначения режима ECF в рамках исследования MAGIC определили стандарты лечения операбельного рака желудка в Европе и США на десятилетие [6]. В двух других исследованиях – ACTS-GT и CLASSIC – показана эффективность в сравнении с наблюдением после операции монотерапии препаратом S1 и схемой химиотерапии XELOX в адъювантном режиме соответственно [7, 8]. На ASCO 2017 были представлены результаты исследования сравнения двух режимов периоперационной химиотерапии: 3 курса до и после операции по схеме ECF/ECX (эпирубицин 50 мг/м2, цисплатин 60 мг/м2 в день 1 и 5-ФУ 200 мг/м2 в виде непрерывной суточной инфузии 1-21 дни или капецитабин 1250 мг/м2 в сутки р.о. 1-21 дни) или 4 курса до и после операции по схеме FLOT (доцетаксел 50 мг/м2, оксалиплатин 85 мг/м2, лейковорин 200 мг/м2 и 5-ФУ 2600 мг/м2 в виде 24-часовой инфузии 1 день). В исследование было включено 716 больных раком желудка со стадией ≥cT2 и/или cN+M0. Медиана общей выживаемости в группе режима FLOT составила 50 месяцев против 35 месяцев в группе режима ECF/ECX (ОР 0,77; p=0,012). Частота послеоперационных осложнений не различалась между группами сравнения – 51% и 50% соответственно [9]. Таким образом, гегемонию эпирубицина и исследования MAGIC при раке желудка можно считать завершенной в 2017 году с установлением нового стандарта периоперационной химиотерапии по схеме FLOT.

Пока неясно, что лучше для пациентов – назначать периоперационную химиотерапию или проводить только адъювантное лечение? Ответ на данный вопрос мы получим уже на следующих конгрессах.

- Переходя к лечению метастатического рака желудка, нельзя не упомянуть о молекулярно-генетической классификации данного заболевания. В 2014 году группа по созданию атласа генетических нарушений в опухоли (The Cancer Genome Atlas Research Network) опубликовала результаты молекулярно-генетического анализа аденокарцином желудка, выделив 4 подтипа опухоли:
  - опухоли, позитивные по вирусу Эпштейна-Барра, для которых характерна частая мутация в гене PIK3CA, выраженное гиперметилирование ДНК, амплификация генов JAK2, CD274 (больше известный как PD-L1) и PDCD1LG2 (больше известный как PD-L2);
  - опухоли с микросателлитной нестабильностью, сопровождающиеся высокой частотой мутаций, включая мутации в онкогенах сигнальных белков;
  - генетически стабильные опухоли, представленные зачастую диффузным гистотипом заболевания и характеризующиеся наличием мутаций в генах RHOA или генов RHO-семейства белков с ГТФ-азной активностью;
  - опухоли с хромосомной нестабильностью, ассоциированные с анеуплоидией и амплификацией генов тирозинкиназных рецепторов [10].

Наличие такого генетического разнообразия опухолей желудка подчеркивает необходимость индивидуального подбора терапии для каждого типа опухоли. На конгрессе ASCO 2017 можно было встретить большое число сообщений, посвященных именно такому подходу. В постере Jeeyun Lee с соавторами представил предварительные результаты исследования по типу «basket» по подбору таргетной терапии в зависимости от молекулярных нарушений при метастатическом раке желудка. В группах с мутациями или амплификациями генов RAS или при опухолях с экспрессионной сигнатурой активности белка MEK проведение терапии ингибитором MEK в комбинации с таксанами привело к достижению объективного эффекта у 28,6% пациентов. У 2 из 3 пациентов с амплификацией в гене RICTOR, продукт которого является ключевым в формировании комплекса mTORC2, применение комбинации mTOR ингибитора (вистусертиба) с паклитакселом также привело к объективному эффекту [11]. При генетических аберрациях в гене FGFR, встречающихся в 8-9% опухолей генетически стабильного типа или в аденокарциноме желудка с хромосомной нестабильностью, высокую активность показали ингибиторы FGFR. Применение моноклонального антитела FPA114 к FGFR2b у 18 больных с ранее леченным метастатическим раком желудка с высокой экспрессией FGFR2b сопровождалось достижением объективного эффекта у 27,7% пациентов, а контроль болезни зарегистрирован у 55,6% [12].

Как уже говорилось выше, опухоли желудка, ассоциированные с вирусом Эпштейна-Барра, зачастую экспрессируют PD-L1 или PD-L2, что, по-видимому, объясняет эффективность применения ингибиторов иммунных чекпоинтов при данной нозологии. На конгрессе в Чикаго были доложены результаты трех значимых работ, посвященных изучению иммунотерапии при метастатическом раке желудка. Были обновлены результаты исследования CheckMate-032 по применению ниволумаба (анти-PD1 антитело) в монорежиме или в комбинации с ипилимумабом (анти-CTLA4 антитело) у больных метастатическим раком желудка или желудочно-пищеводного перехода при прогрессировании после 1 или более линий химиотерапии. В монотерапии применение ниволумаба (n=59) привело к объективным эффектам у 12% больных, при этом показатели 2-летней общей выживаемости составили 25%; при комбинации ниволумаба в дозе 1 мг/кг и ипилимумаба в дозе 3 мг/кг (n=49) частота объективных эффектов составила 24%, показатели 2-годичной общей выживаемости остались без изменений на уровне 25%. Сочетание ниволумаба в дозе 3 мг/кг с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг (n=52) оказалось наименее эффективным – частота объективных эффектов составила 8%, никто из пациентов не прожил 2 года. Отбор пациентов по экспрессии PD-L1 ≥1% привел к улучшению показателей достижения объективного эффекта – 29%, 40%, 23% соответственно [13]. Применение пембролизумаба в качестве монотерапии у 259 больных метастатическим раком желудка при прогрессировании на двух или более линиях химиотерапии привело к объективным эффектам только у 11,2% пациентов с медианой длительности ответа в 8,1 месяца. При этом в группе больных с экспрессией PD-L1 ≥1% (57,1%) на опухолевых клетках или клетках стромы объективный эффект был зарегистрирован уже у 15,5% пациентов [14]. Сочетание же пембролизумаба со стандартной химиотерапией по схеме цисплатин плюс фторурацил в первой линии при Her-2/neu негативном метастатическом раке желудка или желудочно-пищеводного перехода (n=25) привело к достижению объективного эффекта у 60% пациентов. При этом медиана длительности ответа была небольшая – всего 4,6 месяца. Медиана продолжительности жизни составила 16,6 месяца. Однако токсичность 3-4 степени зафиксирована у 76% больных [15]. Таким образом, если в первой линии применение комбинации ингибиторов иммунных чекпоинтов и химиотерапии вероятно не оправдает себя, то во второй и последующих линиях монотерапия препаратами данного класса показывает свою эффективность, которая войдет в стандарты в следующие два года. Также в рамках I фазы исследования сочетание пембролизумаба с рамуцирумабом при химиорефрактерном раке желудка показывает крайне обнаде-

Продолжение на стр. 7

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

RUSSCO

Лучшее по материалам международных конференций и симпозиумов 2017:

ВОСТОК

15-17 сентября, Иркутск

Место проведения:

г. Иркутск, ул. Чкалова, 15 Отель «Кортъярд Марриотт Иркутск Сити Центр»

www.rosoncoweb.ru

Начало на стр. 5

живающие результаты: 6-месячная выживаемость без прогрессирования отмечена у 51,2% больных [16].

Рак поджелудочной железы

Рак поджелудочной железы имеет ряд генетических и морфологических особенностей, определяющих его агрессивное течение и химиорезистентность. Так, в опухоли поджелудочной железы у 1 пациента в среднем выявляется 63 генетических альтерации, которые являются ключевыми для 12 сигнальных путей. При этом сигнальный путь EGFR-KRAS-BRAF-MEK-ERK активен практически у всех пациентов, в первую очередь за счет наличия активирующих мутаций в гене KRAS, которые встречаются, по разным данным, у 75-95% больных [17]. Наличие таких мутационных нарушений, встречающихся практически у всех пациентов, делает рак поджелудочной железы отличной моделью для изучения роли циркулирующей в крови опухолевой ДНК (цДНК), выделение которой основано именно на выявлении мутантных аллелей в циркулирующей в плазме крови ДНК. Последняя может служить не только информацией о генетических нарушениях в опухоли, но и тестом на наличие резидуального заболевания после хирургического лечения и источником информации о возможной гетерогенности и клональной эволюции опухоли. В постерной сессии конгресса ASCO 2017 года наиболее примечательными явились три работы, посвященные именно цДНК при раке поджелудочной железы. Catenacci с соавторами провели молекулярный профайлинг (секвенирование горячих регионов 34 генов) ДНК плазмы крови 113 больных метастатическим раком поджелудочной железы, ранее не получавших системной терапии. Исследователи обнаружили, что любые генетические нарушения встречаются у 88% пациентов, медиана числа мутированных генов составила 2 (от 1 до 5), мутация в гене KRAS выявлена у 80% больных, из них в сочетании с мутацией в гене TP53 – у 86%. При этом одновременно наличие мутаций в трех генах: KRAS, TP53, CDK2NA отмечено у 16% пациентов [18]. Все это говорит о возможности применения теста по оценке цДНК у больных раком поджелудочной железы. Bahary с соавторами провели молекулярный анализ 62 генов первичной опухоли и цДНК у 78 больных метастатическим раком поджелудочной железы, ранее не получавших системной терапии, сравнив диагностические способности трех разных молекулярных тестов. Выявленные различия в частоте мутаций в генах цДНК и первичной опухоли нельзя объяснить только методом анализа, вероятно, есть биологические механизмы, пришли к заключению авторы работы [19]. Lee с соавторами оценили способности цДНК в качестве маркера резидуальной опухоли при раке поджелудочной железы. Исследователи изучили наличие цДНК (по технологии секвенирования последнего поколения гена KRAS) до и после радикальной операции у 119 больных раком поджелудочной железы. У 55% пациентов были выявлены мутации в гене KRAS в цДНК: при 1 ст. – у 42,9%, при 2 ст. – у 54,5%, при 3 ст. – у 50%, при 4 ст. – у 100%. При этом наличие цДНК после операции явилось крайне неблагоприятным прогностическим признаком, увеличивающим относительный риск прогрессирования болезни более чем в 6 раз (ОР 6,93; p=0,006), при медиане выживаемости без прогрессирования 8 месяцев [20]. Результаты перечисленных работ показывают перспективность изучения цДНК и при раке поджелудочной железы.

Продолжая разговор о резектабельных стадиях рака поджелудочной железы, мы не можем не упомянуть об эффективности послеоперационного лечения и не коснуться такого спорного вопроса, как необходимость проведения адъювантной химиолучевой терапии (ХЛТ). Тем более имея в наличии результаты метаанализа 9 рандомизированных исследований, показавших отсутствие статически значимого улучшения общей выживаемости при применении только ХЛТ в сравнении с наблюдением (ОР 0,91; 95% CI 0,55-1,46). Сочетание ХЛТ с адъювантной химиотерапией фторурацилом или гемцитабином определило снижение риска смерти на 46% и 56% соответственно. Однако небольшое количество больных не позволило подтвердить статистическую значимость различий. Аналогичные результаты были получены и при сравнении сочетания химиотерапии и ХЛТ с только адъювантной химиотерапией (ОР 0,65; 95% ДИ 0,14-2,70) [21]. Анализ результатов послеоперационного лечения 31 348 больных раком поджелудочной железы национальной базы данных США по онкологическим заболеваниям (NCDB), получавших лечение с 2004 по 2013 годы, показал, что медианы продолжительности жизни в группах химиотерапии, химиотерапии с ХЛТ и наблюдением составили 22,5, 23,7 и 14 мес. соответственно. Поданализ результатов исследования выявил, что добавление к адъювантной химиотерапии ХЛТ было эффективно только в случаях наличия положительных краев резекции или при наличии метастазов в регионарных лимфатических узла: ОР = 0,88 (0,79-0,98) и 0,89 (0,85-0,94) соответственно, и особенно при сочетании обоих неблагоприятных факторов – ОР=0,79 (0,73-0,85). Назначение ХЛТ без адъювантной химиотерапии оказалось неэффективным подходом [22].

Морфологической особенностью рака поджелудочной железы, определяющей его радио- и химиорезистентность, является выраженный стромальный компонент опухоли. Последний приводит к дефициту сосудистой сети в опухоли, что затрудняет проникновение препаратов к опухолевым клеткам. Для преодоления данной аномалии разрабатываются различные подходы, один из которых – стабилизация химиопрепарата молекулами альбумина – нашел свое применение в клинической практике – комбинация nab-паклитаксела и гемцитабина. Лечение препаратом nab-паклитаксел вызывало истощение стромы, способствовало обогащению опухоли кровеносными сосудами и улучшало ее васкуляризацию, что в свою очередь способствовало лучшему проникновению гемцитабина в опухолевые клетки [23]. Интересно отметить, что введение nab-паклитаксела за сутки до гемцитабина было ассоциировано с улучшением медианы выживаемости без прогрессирования (5,8 мес. против 4 мес., p<0,05) и частоты объективных эффектов (50% против 33%, p=0,06) в сравнении с классическим последовательным введением обоих препаратов в один день [24]. Однако это требует подтверждения в исследованиях III фазы. Другой подход преодоления стромальной защиты опухоли – непосредственное разрушение компонентов стромы с помощью пегилированной формы фермента гиалуронидазы (PEGHPH20). В предклинических экспериментах было показано улучшение проникновения nab-паклитаксела и гемцитабина к опухолевым клеткам в сочетании с PEGHPH20 [25]. В июне 2017 года были представлены результаты рандомизированного исследования II фазы по сравнению эффективности и токсичности комбинации nab-паклитаксела с гемцитабином с или без PEGHPH20 у 279 больных метастатическим раком поджелудочной железы в первой линии лечения. Отмечено улучшение выживаемости без прогрессирования при сочетании химиотерапии с PEGHPH20: ОР 0,73, p=0,048. При этом наилучшие показатели от применения режима были достигнуты среди пациентов с высоким уровнем гиалоурановой кислоты в опухоли: ОР 0,51, p=0,048. В настоящее время проходит набор пациентов в исследование III фазы. Следует подчеркнуть, что в исследовании II фазы было отмечено большое число тромбозов и тромбоэмболических осложнений, что потребовало изменения протокола исследования по обязательному профилактическому назначению низкомолекулярных гепаринов в обеих группах сравнения [26].

Гепатоцеллюлярный рак

Не менее печальные результаты лечения отмечаются и при распространенном гепатоцеллюлярном раке. До последнего времени в арсенале химиотерапевта был только один лекарственный препарат, доказавший свою эффективность, – мультитирозинкиназный ингибитор сорафениб. В 2016 году были представлены результаты исследования еще одного препарата данной группы – регорафениба, показавшего свою эффективность во второй линии лечения в сравнении с плацебо [27]. Это явилось своеобразным прорывом в терапии данной нозологии. В 2017 году на конгрессе ASCO были озвучены результаты нескольких позитивных исследований, которые расширят спектр препаратов в руках химиотерапевта в лечении гепатоцеллюлярного рака.

Тирозинкиназный ингибитор ленватиниб, как и сорафениб с регорафенибом, способен блокировать работу семейства рецепторов к сосудисто-эндотелиальному фактору роста (VEGFR), а также активен в отношении рецепторов к фактору роста тромбоцитов (PDGFR), рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR), RET и c-kit. Тем самым он предотвращает неоангиогенез в опухоли, ограничивает пролиферацию и выживание опухолевых клеток. В исследовании II фазы применение ленватиниба во второй линии лечения распространенного гепатоцеллюлярного рака было ассоциировано с достижением медианы продолжительности жизни в 18,5 месяца [28]. Поэтому неудивительно, что в исследовании III фазы в сравнении с сорафенибом в первой линии лечения препарат доказал свою не меньшую эффективность по такому критерию, как медиана продолжительности жизни: 13,6 и 12,3 месяца соответственно (ОР 0,92; 95%ДИ 0,79-1,06). При этом он оказался эффективнее сорафениба в отношении медианы выживаемости без прогрессирования (7,4 против 3,7 месяца, ОР 0,66, p<0,05) и частоте объективных эффектов (24% против 9%, p<0,001). При этом не получено различий между сравниваемыми препаратами ни по частоте побочных явлений 3-4 степени, ни по числу больных, завершивших лечение по токсичности, ни по числу больных, получавших вторую линию терапии [29].

Однако не все так позитивно в отношении ингибиторов тирозинкиназ при гепатоцеллюлярном раке. Применение ингибитора тирозинкиназы c-met (рецептор к фактору роста гепатоцитов) показало первоначально хорошие результаты среди больных распространенным раком печени во второй линии лечения в сравнении с плацебо в рамках рандомизированного исследования II фазы, особенно среди пациентов с высокой экспрессией c-met в опухоли: медиана продолжительности жизни составила 7,2 против 3,8 месяца в группе тивантиниба и плацебо соответственно (ОР 0,38; p=0,01) [30]. В исследовании же III фазы среди больных с высокой экспрессией c-met при прогрессировании или при непереносимости сорафениба исследуемый препарат оказался не лучше плацебо. Медиана продолжительности жизни в группе тивантиниба составила 8,4 месяца против 9,1 месяца в группе с плацебо (ОР 0,97; p=0,81) [31].

Продолжение на стр. 9

ASCO 2017: ОПТИМАЛЬНАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ 3 СТАДИИ. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО АНАЛИЗА 6 КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 3 ФАЗЫ

С 2004 г. стандартом адъювантной химиотерапии больных колоректальным раком III стадии являются режимы на основе оксалиплатина, проводимые в течение 6 месяцев. Несмотря на существующий стандарт, вопрос продолжительности лечения всегда оставался спорным, что было обусловлено кумулятивной нейротоксичностью, обусловленной назначением оксалиплатина. Одним из исследований, представленных на ASCO 2017, стали результаты проспективного анализа 6 рандомизированных клинических исследований 3 фазы (SCOT, TOSCA, Alliance/SWOG 80702, IDEA France (GERCOR/PRODIGE), ACHIEVE, HORG). Их целью было доказать, что адъювантная химиотерапия по схемам FOLFOX/XELOX, проводимая в течение 3 месяцев, является не менее эффективной, чем стандартная (6 месяцев) продолжительность лечения по этим режимам. Основным критерием эффективности был показатель безрецидивной выживаемости (БРВ).

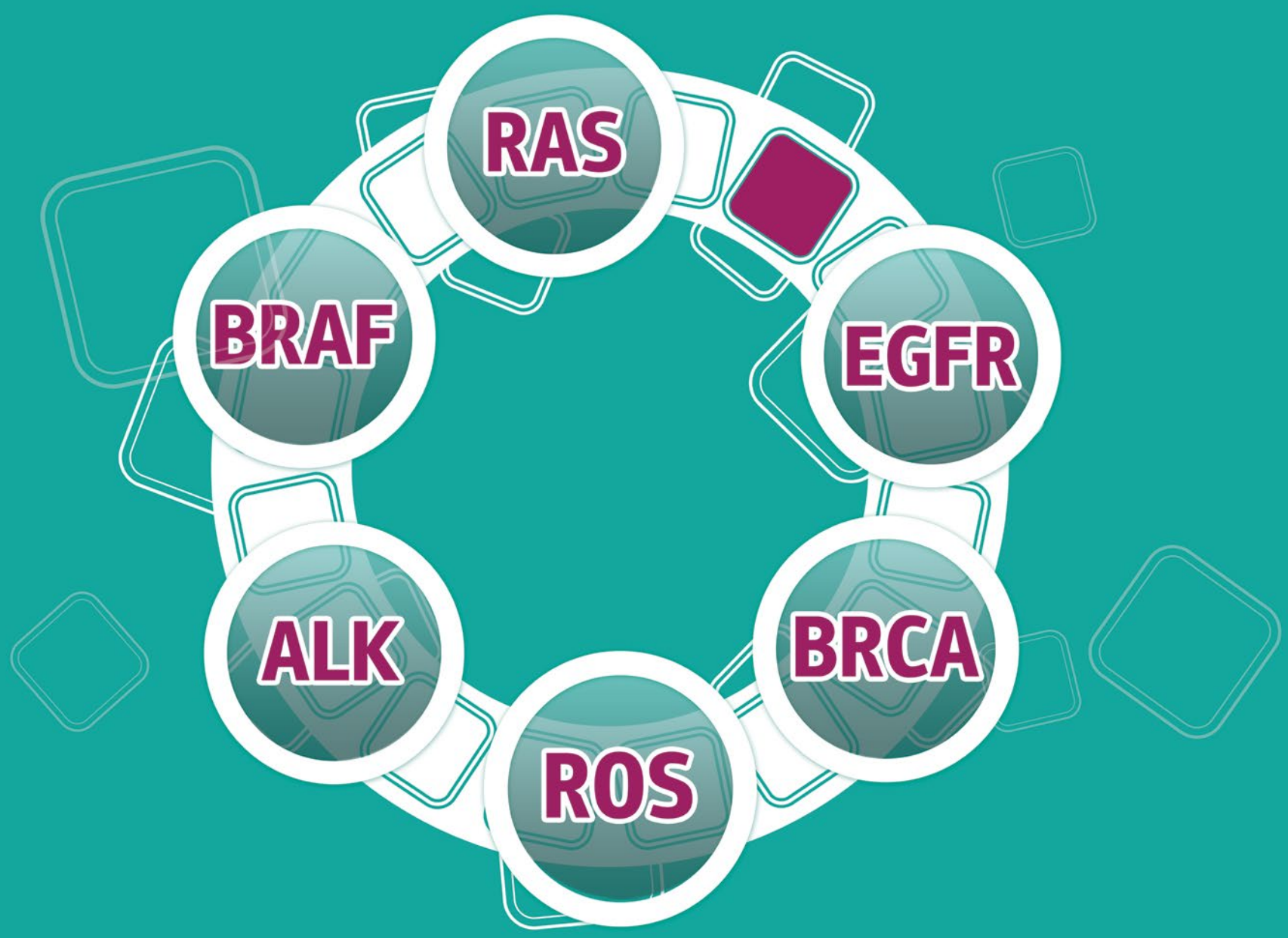
В общей сложности были проанализированы данные 12 834 пациентов из 12 стран мира, принимавших участие в исследованиях с июня 2007 г. по декабрь 2015 г. Распределение по стадиям было следующее: 13% T1-2, 66% T3, 21% T4; 28% N2. Химиотерапия по схеме XELOX была проведена 40% пациентам. В сравнении с 3 месяцами лечения нейротоксичность ≥3 степени была выше в группах больных, у кого химиотерапия проводилась в течение 6 месяцев (16% vs 3% FOLFOX, 9% vs 3% XELOX, p<0,0001). При медиане наблюдения 39 мес. рецидив заболевания был зарегистрирован у 3263 пациентов. Показатель 3-летней БРВ был незначительно ниже в группах больных, кому химиотерапия проводилась в течение 3 месяцев (74,6% vs 75,5% соответственно). Режим химиотерапии влиял на разницу в 3-летней БРВ и составил 75,9% vs 74,8% (3 vs 6 мес. по схеме XELOX) и 73,6% vs 76,0% (3 vs 6 мес. по схеме FOLFOX). Показатель 3-летней БРВ у больных с низким риском рецидива заболевания (поражение 1-3 лимфатических узлов) был равным как у больных с химиотерапией, проводимой в течение 3 месяцев (83,1%), так и в течение 6 месяцев (83,3%). Степень клинически значимой (≥2 степени) нейротоксичности зависела от режима химиотерапии и при сравнении с 3 месяцами лечения была значительно выше у больных, получавших ее в течение 6 месяцев (45% vs 15% по схеме FOLFOX и 48% vs 17% по схеме CAPOX).

Источник: *Shi Q, Sobrero A, Shields A, et al. 2017 ASCO Annual Meeting. Abstract number LBA1.*

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ
RUSSCO

Национальная программа Российского общества клинической онкологии

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



WWW.CANCERGENOME.RU

Roche AstraZeneca AMGEN MERCK Pfizer Здоровое будущее некоммерческое партнерство

Начало на стр. 5

Попытка замены сорафениба терапией радиоизотопом иттрия (Y90) при местно-распространенном гепатоцеллюлярном раке в рамках III фазы исследования привела к увеличению частоты объективных эффектов (16,5% против 1,7%; p<0,05). Однако имелась тенденция к ухудшению общей выживаемости: медиана продолжительности жизни в группе с Y90 составила 8,54 месяца против 10,58 месяца в группе с сорафенибом (ОР 1,17; p=0,2) [32]. Причину таких результатов, по мнению исследователей, необходимо искать в том, что 28,6% больных, рандомизированных в группу радиоизотопной терапии, не получили в итоге запланированного лечения. Также медиана времени с момента рандомизации до введения Y90 составила 21 день, тогда как в группе с сорафенибом только 3 дня. Все это показывает, как неадекватное планирование и проведение исследования может явиться причиной препятствия внедрению в клинику потенциально эффективного подхода при гепатоцеллюлярном раке.

Еще одним терапевтическим подходом, активно изучаемым при гепатоцеллюлярном раке, является применение ингибиторов иммунных чекпоинтов. На конгрессе в США представлены результаты II фазы исследования ниволумаба у 262 больных распространенным гепатоцеллюлярным раком. Пациенты включались с прогрессированием болезни после первой линии или при ее непереносимости, также разрешалось включать в исследование пациентов, ранее не получавших системную терапию. При медиане наблюдения 12,9 месяца среди пациентов, не получавших сорафениб, частота объективных эффектов составила 23%, среди леченных больных – 16%. Одногодичная общая выживаемость составила 73% и 58% соответственно. Эффекты регистрировались независимо от этиологии гепатоцеллюлярного рака и независимо от экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками [33].

Применение монотерапии дурвалумаба (анти-PD-L1 антитела) у 40 больных распространенным гепатоцеллюлярным раком привело к объективному эффекту у 10% пациентов, а одногодичная общая выживаемость составила 56,4%, что сопоставимо с данными по ниволумабу. Однако следует отметить, что эффект дурвалумаба реализовался преимущественно при гепатоцеллюлярном раке, ассоциированным с вирусом гепатита С: частота объективных эффектов – 25%, одногодичная общая выживаемость – 83,3% [34]. При сочетании дурвалумаба с тремилимумабом (анти-CTLA-4 антителом) во всей группе пациентов эффективность не изменилась: объективный эффект – 15%, одногодичная общая выживаемость – 57,5%. Однако кардинально поменялся спектр больных, ответивших на лечение: среди HCV или HBV ассоциированного гепатоцеллюлярного рака не было зарегистрировано ни одного объективного эффекта. Только среди неинфицированных пациентов удалось достичь 30% эффектов [35]. Полученные результаты говорят о возможном отличии в эффективности среди анти-PD-1 анти-PD-L1 антител, которая может быть обусловлена не только органоспецифичностью опухоли, но и этиологическими причинами развития злокачественного новообразования.

Холангиоцеллюлярный рак

Еще одной опухолью гепатобиллиарной зоны, для которой характерен неблагоприятный прогноз течения заболевания, является рак желчных протоков. Проведение только хирургического лечения при операбельных стадиях рака желчного пузыря, рака внутрипеченочных или внепеченочных желчных протоков ассоциировано с медианой продолжительности жизни в 28 месяцев [36]. Таким образом, вопрос о послеоперационном лечении данной группы больных является крайне актуальным. Если посмотреть на рекомендации национальной специализированной противораковой сети США (NCCN), то на усмотрение онкологов предлагается наблюдение за пациентом или назначение адъювантной химиотерапии или химиолучевого лечения. Такие расплывчатые рекомендации являются отражением недостаточной доказательной базы. Поэтому и любые клинические исследования, посвященные адъювантному лечению при раке желчных протоков, являются эксквизитными и требующими обязательного рассмотрения в таких статьях.

Анализ результатов послеоперационного лечения 4 830 больных раком желчного пузыря национальной базы данных США по онкологическим заболеваниям (NCDB), получавших лечение с 2004 по 2014 годы, показал, что медианы продолжительности жизни в группах химиотерапии, химиотерапии с ХЛТ и наблюдением составили 25,8, 27,8 и 29 мес. соответственно. При этом понятно, что послеоперационное лечение чаще назначалось пациентам с неблагоприятными факторами прогноза. При стратификации же по основным прогностическим факторам не получено различий в показателях общей выживаемости среди пациентов, кто после R0/R1 резекций был оставлен под динамическим наблюдением, и пациентов, кому назначалась адъювантная химиотерапия как при стадиях pT1b, pT2, так и при pT3. В то же время адъювантная химиолучевая терапия сохраняла преимущество перед наблюдением в выживаемости пациентов. Однако подчеркнем, исследование носило ретроспективный характер [37].

В январе 2017 года были представлены негативные результаты применения адъювантной химиотерапии по схеме GEMOX (гемцитабин+оксалиплатин) в сравнении с наблюдением. Медиана продолжительности жизни в группе наблюдения составила 22 месяца против 33 месяцев в группе химиотерапии (ОР 0,83; p=0,31). Возможно, такие результаты были связаны с недостаточной мощностью проведенного исследования: было включено только 196 больных [38].

Primrose с соавторами в июне 2017 года представил результаты сравнения адъювантной химиотерапии капецитабином (2500 мг/м2 в сутки 1-14 дни, 1 неделя перерыв, 8 курсов) в сравнении с наблюдением у 447 больных после хирургического лечения по поводу холангиоцеллюлярного рака. Медиана продолжительности жизни в группе адъювантной химиотерапии составила 53 месяца (95%ДИ 40 – не достигнута), в группе наблюдения – 36 месяцев (95% ДИ 30-45 месяцев). При регрессионном анализе Cox с учетом факторов минимизации (статус лимфоузлов, степень злокачественности, пол) ОР составило 0,71 (95% ДИ 0,55-0,92; p<0,01) [39]. Таким образом, в стандартах лечения резектабельных стадий холангиоцеллюлярного рака появилась доказанная по результатам рандомизированного исследования III фазы адъювантная терапия капецитабином в монорежиме.

На протяжении последних 10 лет рекомендации по лечению метастатического рака желчных протоков остаются без изменения в виде возможного назначения различных комбинаций трех химиопрепаратов – гемцитабина, фторпиримидинов и препаратов платины (nccn.org). Как и при других опухолях, перспективные разработки новых противоопухолевых препаратов при холангиоцеллюлярном раке базируются на молекулярно-генетических подтипах заболевания. Так, Farshidfar с соавторами в рамках проекта TCGA выделяет несколько вариантов рака желчных протоков. Авторы отметили, что у 21% больных в опухоли определяется мутация в гене FGFR2 [40]. Соответственно и ингибиторы данного рецептора должны потенциально обладать противоопухолевой активность. На конгрессе ASCO 2017 были представлены результаты двух работ по оценке противоопухолевой активности пан-FGFR ингибиторов при химиорефрактерном холангиоцеллюлярном раке с наличием альтераций в генах FGFR. Оба препарата, и эрдафитиниб, и ARQ087, показали схожую эффективность: частота объективных эффектов составила 27,3% и 20%, контроль болезни был достигнут у 53% и 66% пациентов соответственно. Токсичность 3 степени была зарегистрирована у 6-18% больных и была представлена стоматитом, астенией и повышением трансаминаз печени [41, 42].

По результатам работы Farshidfar с соавторами активность MAPK сигнального пути отмечается у 3-5% больных холангиоцеллюлярным раком [40], что явилось обоснованием к изучению ингибиторов MEK при данной нозологии. Однако в рандомизированном исследовании II фазы назначение траметиниба (MEK ингибитор) во второй линии оказалось по эффективности хуже, чем монотерапия фторпиримидинами. Медиана продолжительности жизни в группе траметиниба составила 4,3 месяца против 8 месяцев (ОР 2,2; p=0,05) [43].

Наиболее частый молекулярный подтип холангиоцеллюлярного рака составляют опухоли с альтерациями в гене IDH1, кодирующем фермент изоцитрат дегидрогенеаза – компонента цикла Кребса метаболизма глюкозы – на этапе превращения изоцитрата в α-кетоглуторат. Также к этому подтипу относятся опухоли без мутации в гене IDH1, но с экспрессионным профилем, аналогичным опухолям с мутацией в данном гене [40]. В исследовании I фазы с ингибитором данного фермента у химиорефрактерных больных холангиоцеллюлярным раком с мутацией в гене IDH1 только у 6% пациентов отмечался объективней эффект, контроль болезни был достигнут у 62%, показатель 6-месячной выживаемости без прогрессирования составил 40% [44].

Что же касается эффективности обычной химиотерапии при опухолях желчных протоков, то тут оптимизм внушают результаты применения в первой линии терапии трехкомпонентной комбинации во II фазе исследования (n=33) гемцитабина в дозе 800 мг/м2, nab-паклитаксела в дозе 100 мг/м2 и цисплатина в дозе 25 мг/м2. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 11,4 месяца, продолжительности жизни не достигнута, одногодичная общая выживаемость – 66,7, объективный эффект зарегистрирован у 33% пациентов [45]. В то же время комбинация гемцитабина только с nab-паклитакселом оказалась неэффективной: медиана выживаемости без прогрессирования составила 6,5 месяца, продолжительности жизни – 10,3 месяца [46].

Рак толстой кишки

На ежегодном конгрессе ASCO в 2017 году также были представлены результаты исследований, существенно меняющие клинические подходы в практической онкологии. По результатам исследования MOSAIC нам известно, что комбинация оксалиплатина со фторпиримидинами в течение 6 месяцев послеоперационного лечения снижает риск прогрессирования на 23%, а риск смерти в течение 10 лет на 15% (p=0,04) в сравнении с монотерапией фторпиримидинами. При этом данный эффект реализуется

Продолжение на стр. 10

ASCO 2017: КАКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИМЕЕТ ВОЗРАСТ ДЛЯ МОЛЕКУЛЯРНОГО ПРОФИЛЯ ОПУХОЛИ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С ЛЕВОСТОРОННЕЙ ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ НОВООБРАЗОВАНИЯ?

На сегодняшний день частота заболеваемости колоректальным раком (КРР) у лиц молодого возраста продолжает расти. В значительной степени это касается злокачественных новообразований дистальных отделов ободочной и прямой кишки. Известно, что локализация опухоли (правосторонняя или левосторонняя) является важным фактором прогноза больных КРР. Авторы одного из исследований, представленных на ASCO 2017, изучили, какое влияние оказывает возраст на биологию опухоли у больных раком ободочной кишки с левосторонней локализацией новообразования. Для этого они сравнили профиль опухоли у больных младших (≤45 лет) и старших (≥65 лет) возрастных групп.

В общей сложности в исследовании приняли участие 229 больных младшего и 503 пациента старшего возраста. У всех участников исследования злокачественное новообразование находилось между селезеночным изгибом ободочной кишки и прямой кишкой. Медиана возраста составила 40 лет (22-45) в первой группе и 71 год (65-89) – во второй. Мутация чаще всего была выявлена в следующих генах: APC, TP53, KRAS, PIK3CA, ARID1A, FBXW7, SMAD4, ATM, BRAF и NRAS. Значительной разницы в частоте мутации между сравниваемыми группами выявлено не было. Ее частота в соответствующих генах составила: APC – 75,3% у больных младшей возрастной группы и 82,9% у больных старшей возрастной группы (p=0,139), TP53 – 79,5% и 73,1% соответственно (p=0,261), KRAS – 37,6% и 43,0% (p=0,403), PIK3CA – 9,4% и 14,6% (p=0,234), ARID1A – 14,3% и 13,2% (p=0,884), FBXW7 – 11,4% и 10,5% (p=0,830), SMAD4 – 13,1% и 7,4% (p=0,129), BRAF – 4,8% и 5,7% (p=0,762), NRAS – 3,5% и 2,6% (p=0,680). Значительной разницы в гиперэкспрессии белка выявлено не было. Тем не менее, у больных младшей возрастной группы чаще встречалась амплификация гена HER2 (5,7% и 2,1% соответственно, p=0,05). Ряд мутаций также чаще наблюдался у больных младшей возрастной группы. Среди них были следующие: MSH6 (4,8% и 0,5% соответственно, p=0,015), MSH2 (2,4% и 0% соответственно, p=0,032), POLE (2,4% и 0% соответственно, p=0,032) и NF1 (7,9% и 0% соответственно, p<0,001). Высокая мутационная нагрузка опухоли чаще встречалась у больных младшей возрастной группы (8,2% и 2,6% соответственно, p=0,02).

На основании полученных результатов исследователи сделали вывод о том, что молекулярные изменения между различными возрастными группами больных раком ободочной кишки, имеющих левостороннюю локализацию опухоли, преимущественно касаются мутаций в генах системы репарации неспаренных оснований ДНК (mismatch repair genes). Высокая мутационная нагрузка опухоли может быть предиктором более благоприятного ответа на терапию ингибиторами иммунных контрольных точек у больных молодого возраста, страдающих данной патологией.

Источник: *Weinberg B, Poorman K, Arguello D, et al. 2017 ASCO Annual Meeting. Abstract number 3592.*

Начало на стр. 5

только при III стадии болезни, при II стадии с факторами риска добавление оксалиплатина ко фторпиримидинам улучшает выживаемость без признаков болезни, но не продолжительность жизни. Но и при III стадии эффект от оксалиплатина при поражении метастазами менее 4 лимфоузлов (N1) также неоднозначен [47]. При этом статистически значимое улучшение общей выживаемости начинает наблюдаться, только если пациенту проводится 3 месяца терапии [48]. Необходимость дальнейшего продолжения химиотерапии до 6 месяцев также не была до конца ясна. Все эти вопросы определили необходимость проспективного сравнения 3 и 6 месяцев терапии комбинацией оксалиплатина и фторпиримидинов (режимы FOLFOX и XELOX) при II стадии с факторами риска и III стадии рака толстой кишки. Объединенный анализ 6 рандомизированных исследований, посвященных данному вопросу, включивший 12 834 пациента, показал, что среди всех пациентов 3-летняя выживаемость без признаков болезни в группе 6 месяцев терапии составила 75,5%, в группе 3 месяцев лечения – 74,6% (ОР 1,07; 95% ДИ 1,0-1,15). И хотя графики выживаемости были практически одинаковыми, согласно дизайну исследования равенства доказать не удалось (верхняя граница 95% ДИ не должна была превышать 1,12). В то же время такое количество больных позволило провести запланированные поданализы по стадии заболевания (T1-3N1 против T4 или N2) и по характеру лечения (FOLFOX против XELOX). Исследователи отметили, что при стадии T1-3N1 проведение 3 месяцев терапии режимом XELOX снижало риск прогрессирования на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ 0,71-1,01) в сравнении с 6 месяцами терапии, полностью выполнив статистические условия неменьшей эффективности. Таких данных не было достигнуто, если применялся режим FOLFOX. Тогда как при показателях T4 или N2 3 месяца терапии проигрывали по эффективности 6 месяцем лечения независимо от применяемого режима. В любом случае проведение 3 месяцев терапии было менее токсично, чем 6 месяцев лечения, особенно в отношении периферической полинейропатии, характерной для оксалиплатина [49]. Полученные результаты в полной мере определят изменения в национальных рекомендациях по назначению адъювантной химиотерапии при раке толстой кишки.

Все чаще встречаются пациенты, которым назначают проведение ПЭТ/КТ исследования в виде процедуры наблюдения. В этой связи нельзя обойти результат проспективного рандомизированного исследования сравнения применения ПЭТ/КТ 1 раз в 6 месяцев и стандартного варианта наблюдения за 232 больными раком толстой кишки после радикальной операции не только после II-III стадии болезни, но и после резекции органов с метастазами. Оказалось, что медиана времени до возникновения нерезектабельного рецидива болезни было значимо меньше в группе ПЭТ/КТ – 7 месяцев против 14,3 месяца в группе стандартного наблюдения (p=0,016). При этом стоимость нового подхода была несравнимо выше [50]. Поэтому следует подчеркнуть, что применение ПЭТ/КТ в качестве метода наблюдения за больными, по крайней мерее при раке толстой кишки, является не только нецелесообразным, но и вредным.

В лечении метастатического рака толстой кишки за последний год значимых прорывов достигнуто не было, однако продолжается планомерная работа по поиску подгрупп пациентов, выигрывающих от тех или иных таргетных препаратов. В первую очередь это касается имплементации молекулярной классификации рака толстой кишки в результаты уже проведенных рандомизированных исследований. Напомним, что выделено 4 подтипа рака толстой кишки (CMS1, CMS2, CMS3, CMS4), которые характеризуются определенными клиническими и молекулярными отличиями (таблица 1). Также группы различаются и прогностически [51]. В исследовании FIRE3, где проводилось сравнение комбинаций FOLFIRI+цетуксимаб и FOLFIRI+бевацизумаб в первой линии терапии больных метастатическим раком толстой кишки с диким типом гена KRAS, применение цетуксимаба было эффективным только в группе CMS4 [52]. В исследовании CALGB/SWOG 80405 аналогичного дизайна, но с различными режимами химиотерапии (FOLFOX/FOLFIRI) бевацизумаб был эффективнее при CMS1 подтипе. Различий в выживаемости больных других подтипов в зависимости от таргетного препарата получено не было [53]. Такой подход по отбору пациентов на терапию тем или иным таргетным препаратом в дальнейшем должен заменить деление пациентов по локализации первичной опухоли в правой и левой половине толстой кишки.

Рассматривая еще один спорный вопрос: нужно или нет продолжать анти-ангиогенные препараты во второй линии лечения больных метастатическим раком толстой кишки, несмотря на прогрессирование при мутации в гене KRAS, введем небольшую преамбулу. В исследовании TML18147 продолжение терапии бевацизумабом и во второй линии лечения, несмотря на прогрессирование, значимо улучшило показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости на всей популяции больных раком толстой кишки и увеличило медиану выживаемости без прогрессирования во второй линии на 1,4 месяца при мутации в гене KRAS. Однако при проведении анализа общей выживаемости среди больных с мутацией в гене KRAS по сравнению с простой химиотерапией выигрыша получено не было (ОР 0,92; p=0,4969) [54]. В исследовании с другим антиангиогенным препаратом – рамуцирумабом (антитело к VEGFR2) – в комбинации с режимом FOLFIRI во второй линии терапии при прогрессировании на комбинации бевацизумаба и оксалиплатина эффект антиангиогенного воздействия реализовался независимо от мутационного статуса опухоли [55]. В июне 2017 года наконец-то были представлены недостающие результаты поданализа эффективности комбинации афлиберцепта (антитела к VEGFA, VEGFb и PlFG) с режимом FOLFIRI во второй линии терапии в зависимости от мутационного статуса генов RAS и BRAF в исследовании VELOUR. Оказалось, что имеется тенденция к влиянию мутационного статуса гена RAS на эффективность терапии афлиберцептом (p=0,13). То есть применение комбинации FOLFRI с афлиберцептом лучше FOLFIRI в группе дикого типа генов RAS (ОР 0,7), нежели при наличии мутаций в данных генах (ОР 0,93). Таким образом, все больше данных, что при мутации в генах RAS при прогрессировании на комбинации химиотерапии с бевацизумабом лучше переходить во второй линии на комбинацию FOLFIRI с рамуцирумабом, но не бевацизумабом или афлиберцептом, хотя это и требует проспективной валидации. Также следует отметить высокую эффективность режима FOLFIRI+афлиберцепт во второй линии терапии при мутации в гене BRAF: медиана продолжительности жизни составила 10,3 месяца против 5,5 месяца при комбинации FOLFIRI с плацебо (ОР 0,42; p=0,08) [56].

Касаясь темы мутации гена BRAF, отметим, что данный подтип рака толстой кишки характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом и медианой продолжительности жизни 10-12 месяцев. Молекулярные нарушения в опухоли толстой кишки с мутацией в гене BRAF определяют не только неэффективность терапии анти-EGFR антителами, но и безрезультативность монотерапии BRAF ингибиторами, в отличие от меланомы с аналогичной генетической аберрацией [57]. Проведенное проспективное рандомизированное исследование сравнения комбинации иринотекана и цетуксимаба против иринотекана с цетуксимабом и вемурафенибом показало необходимость блокады как минимум двух мишеней. Медиана выживаемости без прогрессирования при двойной комбинации составила всего 2 месяца против 4,4 месяца в группе с тремя препаратами (ОР 0,42; p<0,001) [58].

Следует отметить, что в арсенале химиотерапевта в скором времени появится еще один таргетный препарат, который можно будет применять в 3-й и последующих линиях терапии метастатического рака толстой кишки наряду с регорафенибом и TAS-102. В Китае была создана молекула, блокирующая в основном тирозинкиназы рецепторов к VEGF, получившая название фрукуинтиниб (fruquintinib). В рандомизированном проспективном исследовании III фазы, проведенном в Китае, среди больных метастатическим раком толстой кишки, получивших как минимум 2 линии терапии (назначение таргетных препаратов было необязательным), медиана продолжительности жизни в группе исследовательского препарата составила 9,3 месяца против 6,57 месяца в группе плацебо (ОР 0,65; p<0,001). По результатам исследования препарат был подан на регистрацию в КНР [59].

В заключение хотелось бы сказать, что с каждым годом удается повысить продолжительность жизни онкологических пациентов. Причем не только за счет внедрения препаратов иммунотерапевтического воздействия, которые, как становится понятным, не являются панацеей, тем более у больных опухолями ЖКТ, но и за счет появления новых таргетных и химиопрепаратов, оптимизации назначения схем лечения, правильного отбора больных на тот или иной вариант лечения.

Таблица 1. *Характеристика подтипов рака толстой кишки.*

Подтип	%	Клинические характеристики	Молекулярные характеристики
CMS1	13	Женский пол Старший возраст Правая половина толстой кишки	Микросателлитная нестабильность Мутация в гене BRAF Активация генов иммунного ответа Большое число мутаций
CMS2	35	Левая половина толстой кишки	Эпителиальный тип Микросателлитная стабильность Мутация в гене TP53 Активация сигнального пути WNT/MYC Высокая хромосомная нестабильность
CMS3	11		Эпителиальный тип Гетерогенность по микросателлитной и хромосомной нестабильности Мутация в гене KRAS ГиперэкспрессияIGFBP2
CMS4	20		Мезенхимальный тип Хромосомная и микросателлитная нестабильность Активация TGFβ/VEGF ГиперэкспрессияNOTCH3
Неклассифицируемые опухоли	21	Молодой возраст Стадия III-IV	Иммунная и стромальная инфильтрация Различная эпителиально-мезенхимальная активация

Литература:

1. *Britten RA, Liu D, Tessier A, et al. ERCC1 expression as a molecular marker of cisplatin resistance in human cervical tumor cells. Int J Cancer. 2000 Sep 20; 89(5): 453-7. De Dosso S, Zanellato E, Nucifora M, et al. ERCC1 predicts outcome in patients with gastric cancer treated with adjuvant cisplatin-based chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol. 2013 Jul; 72(1): 159-65.*
2. *Lenz H-J, Lee F-C, Yau L, et al. MAVERICC, a phase II study of mFOLFOX6-bevacizumab (BV) vs FOLFIRI-BV as first-line (1L) chemotherapy (CT) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Outcomes by tumor location and KRAS status. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 3515).*
3. *Iqbal S, McDonough S, Lenz H-J, et al. A randomized phase II pilot study prospectively evaluating treatment for patients based on ERCC1 for advanced/metastatic esophageal, gastric, or gastroesophageal junction cancer: SWOG S1201. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4009).*
4. *Stengel C, Newman SP, Leese MP, et al. Class III beta-tubulin expression and in vitro resistance to microtubule targeting agents. Br J Cancer. 2010 Jan 19; 102(2): 316-24.*
5. *Cecchi F, Catenacci DVT, Schwartz S, et al. Predicting survival in gastric cancer patients randomized to docetaxel with mass spectrometric quantitation of TUBB3. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4068).*
6. *Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med. 2006 Jul 6; 355(1): 11-20.*
7. *Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. N Engl J Med. 2007 Nov 1; 357(18): 1810-20.*
8. *Noh SH, Park SR, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014 Nov; 15(12): 1389-96.*
9. *Al-Batran S-E, Homann N, Schmalenberg H, et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4004).*
10. *Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma.Nature. 2014 Sep 11; 513(7517): 202-9.*
11. *Lee J, Kim ST, Mortimer PG., et al. VIKTORY trial: Report on AZD1775/paclitaxel in TP53 mutation (+) GC, selumetinib/paclitaxel in ras aberrant GC, AZD5363/paclitaxel in PIK3CA mt and biomarker negative, savolitinib/docetaxel in met (+), and vistusertib/paclitaxel in RICTOR(+) GC. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4024).*
12. *Catenacci DVT, Rha SY, Bang Y-J, et al. Updated antitumor activity and safety of FPA144, an ADCC-enhanced, FGFR2b isoform-specific monoclonal antibody, in patients with FGFR2b+ gastric cancer. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4067).*
13. *Janjigian YY, Ott PA, Calvo E, et al. Nivolumab ± ipilimumab in*

pts with advanced (adv)/metastatic chemotherapy-refractory (CTx-R) gastric (G), esophageal (E), or gastroesophageal junction (GEJ) cancer: CheckMate 032 study. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4014).
14. Fuchs CS, Doi T, Jang RW-J, et al. KEYNOTE-059 cohort 1: Efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) monotherapy in patients with previously treated advanced gastric cancer. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4003).
15. Bang Y-J, Muro K, Fuchs CS, et al. KEYNOTE-059 cohort 2: Safety and efficacy of pembrolizumab (pembro) plus 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin for first-line (1L) treatment of advanced gastric cancer. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4012).
16. Chau I, Bendell JC, Calvo E, et al. Ramucirumab (R) plus pembrolizumab (P) in treatment naive and previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: A multi-disease phase I study. J ClinOncol 35, 2017 (suppl; abstr 4046).
17. Jones S, Zhang X, Parsons DW, et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. Science. 2008 Sep 26; 321(5897): 1801-6.
18. Catenacci DVT, Green E, Epstein M, et al. Molecular profiling of advanced pancreatic cancer (PC) patients from a phase I/II study using circulating tumor DNA. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4124).
19. Bahary N, He J, Mark Bailey, Zhong S, et al. Genomic profiling of circulating tumor DNA (ctDNA) from patients (pts) with pancreatic ductal adenocarcinoma (PDA). J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4128).
20. Lee B, Cohen J, Lipton LR, et al. Potential role of circulating tumor DNA (ctDNA) in the early diagnosis and post-operative management of localised pancreatic cancer. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4101).
21. Liao WC, Chien KL, Lin YL, et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Oncol. 2013 Oct; 14(11): 1095-103.
22. Wright JP, Schlegel C, Snyder RA, et al. Selective benefit of adjuvant chemoradiation in resectable pancreatic cancer. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4122).
23. Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. J Clin Oncol. 2011 Dec 1; 29(34): 4548-54.
24. Corrie P, Qian W, Basu B, et al. A randomized phase II trial comparing different schedules of nab-paclitaxel (nabP) combined with gemcitabine (GEM) as first line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (mPDAC). J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4100).
25. Provenzano PP, Cuevas C, Chang AE, et al. Enzymatic targeting of the stroma ablates physical barriers to treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. Cancer Cell. 2012 Mar 20; 21(3): 418-429.
26. Hingorani SR, Bullock AJ, Seery TE, et al. Randomized phase II study of PEGPH20 plus nab-paclitaxel/gemcitabine (PAG) vs AG in patients (Pts) with untreated, metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDA). J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4008).
27. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase3trial. Lancet. 2017 Jan 7; 389(10064): 56-66.
28. Ikeda K, Kudo M, Kawazoe S, et al. Phase 2 study of lenvatinib in patients with advanced hepatocellularcarcinoma. J Gastroenterol. 2017 Apr; 52(4): 512-519.
29. Cheng A-L, Finn RS, Qin S, et al. Phase III trial of lenvatinib (LEN) vs sorafenib (SOR) in first-line treatment of patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4001).
30. Santoro A, Rimassa L, Borbath I, et al. Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebo-controlledphase 2 study. Lancet Oncol. 2013 Jan; 14(1): 55-63.
31. Rimassa L, Assenat E, Peck-Radosavljevic M, et al. Second-line tivantinib (ARQ 197) vs placebo in patients (Pts) with MET-high hepatocellular carcinoma (HCC): Results of the METIV-HCC phase III trial. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4000).
32. Chow PHW, Gandhi M, Asia-Paciifc Hepatocellular Carcinoma Trials Group. Phase III multi-centre open-label randomized controlled trial of selective internal radiation therapy (SIRT) versus sorafenib in locally advanced hepatocellular carcinoma: The SIRveNIB study. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4002).
33. Crocenzi TS, El-Khoueiry AB, Yau TC, et al. Nivolumab (nivo) in sorafenib (sor)-naive and -experienced pts with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CheckMate 040 study. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4013).
34. Wainberg v A, Segal NH, Jaeger D, et al. Safety and clinical activity of durvalumab monotherapy in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). J ClinOncol 35, 2017 (suppl; abstr 4071).
35. Kelley RK, Abou-Alfa GK, Bendell JC, et al. Phase I/II study of durvalumab and tremelimumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): Phase I safety and efficacy analyses. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4073).
36. Mavros MN, Economopoulos KP, Alexiou VG, Pawlik TM. Treatment and Prognosis for PatientsWith Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Surg. 2014 Jun; 149(6): 565-74.
37. Kasumova GG, Tabatabaie O, Miksad RA, et al. Effect of adjuvant therapy on resected gallbladder adenocarcinoma: A propensity score matched analysis of national data. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr e15669).
38. Edeline J, Bonnetain F, Phelip JM, et al. Gemox versus surveillance following surgery of localized biliary tract cancer: Results of the PRODIGE 12-ACCORD 18 (UNICANCER GI) phase III trial. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl 4S; abstract 225).
39. Primrose JN, Fox R, Palmer DH, et al. Adjuvant capecitabine for biliary tract cancer: The BILCAP randomized study. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4006).
40. Farshidfar F, Zheng S, Gingras MC, et al. Integrative Genomic Analysis of Cholangiocarcinoma Identifies Distinct IDH-Mutant Molecular Profiles. Cell Rep. 2017 Mar 14; 18(11): 2780-2794.
41. Soria J-C, Strickler JH, Govindan R, et al. Safety and activity of the pan-fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor erdafitinib in phase 1 study patients (Pts) with molecularly selected advanced cholangiocarcinoma (CCA). J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4074).
42. Mazzaferro V, El-Rayes BF, Cotsoglou C, et al. ARQ 087, an oral pan-fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor, in patients (pts) with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) with FGFR2 genetic aberrations. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4017).
43. Kim RD, McDonough SL, El-Khoueiry AB, et al. SWOG S1310: Randomized phase II trial of single agent MEK inhibitor trametinib vs. 5-fluorouracil or capecitabine in refractory advanced biliary cancer. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4016).
44. Lowery MA, Abou-Alfa GK, Burris HA, et al. Phase I study of AG-120, an IDH1 mutant enzyme inhibitor: Results from the cholangiocarcinoma dose escalation and expansion cohorts. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4015).
45. Shroff RT, Borad MJ, Xiao L, et al. A phase II trial of gemcitabine (G), cisplatin (C), and nab-paclitaxel (N) in advanced biliary tract cancers (aBTCs). J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4018).
46. Sahai V, Catalano PJ, Lubner SJ, et al. PrE0204: A multi-institutional, single arm, two-stage phase II trial of nab-paclitaxel and gemcitabine for first-line treatment of patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma – A PrECOG LLC study. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4072).
47. André T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. J Clin Oncol. 2015 Dec 10; 33(35): 4176-87.
48. Tsai Y-J, Lin J-K, Chen W-S, et al. Adjuvant FOLFOX treatment for stage III colon cancer: how many cycles are enough? Springerplus. 2016; 5(1): 1318.
49. Shi Q, Sobrero AF, Shields AF, et al. Three versus six months adjuvant oxaliplatin-based chemotherapy for patients with stage III colon cancer: The French participation to the International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy (IDEA) project. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr LBA1).
50. Sobhani I, Baumgaertner I, Itti E, et al. Colorectal cancer (CRC) patients surveyed by 18FDGPET-CT (PET-CT): An open-label multicenter randomized trial (NCT 00624260). J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 3520).
51. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. Nat Med. 2015 Nov; 21(11): 1350-6.
52. Stintzing S, Wirapati P, Lenz H-J, et al. Consensus molecular subgroups (CMS) of colorectal cancer (CRC) and first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab in the FIRE3 (AIO KRK-0306) trial. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 3510).
53. Lenz H-J, Ou F-S, Venook AP, et al. Impact of consensus molecular subtyping (CMS) on overall survival (OS) and progression free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 3511).
54. Kubicka S, Greil R, André T, et al. Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: ML18147 study KRAS subgroup findings. Ann Oncol. 2013 Sep; 24(9): 2342-9.
55. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with secondline FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol. 2015 May; 16(5): 499-508.
56. Wirapati P, Pomella V, Vandenbosch B, et al. Velour trial biomarkers update: Impact of RAS, BRAF, and sidedness on aflibercept activity. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 3538).
57. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Перспективы лечения больных раком толстой кишки с мутацией в гене BRAF. Онкологическая колопроктология. 2014; 3: 9-16.
58. Desai J, Markman B, Ananda S, et al. A phase I/II trial of combined BRAF and EGFR inhibition in patients (pts) with BRAF V600E mutated (BRAFm) metastatic colorectal (mCRC): The EViCT (Erlotinib and Vemurafenib in Combination Trial) study. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 3557).
59. Li J, Qin S, Bai Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centered phase 3 trial comparing fruquintinib versus placebo plus best supportive care in Chinese patients with metastatic colorectal cancer (FRESCO). J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 3508).

FDA ОДОБРИЛО ПЕМБРОЛИЗУМАБ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ, ИМЕЮЩИМИ ВЫСОКУЮ МИКРОСАТЕЛЛИТНУЮ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ ИЛИ ДЕФИЦИТ КОРРЕКЦИОННОЙ РЕПАРАЦИИ ДНК

23 мая 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) ускоренно одобрило пембролизумаб (Кейтруда) в лечении больных (взрослых и детей) нерезектабельными или метастатическим солидными опухолями, имеющими высокую микросателлитную нестабильность (MSI-H) или дефицит коррекционной репарации ДНК (dMMR). Речь идет о пациентах с прогрессированием заболевания после предшествующей терапии и не имеющих альтернативных режимов лечения. Помимо этого настоящее одобрение касается больных колоректальным раком (с MSI-H или dMMR) с прогрессированием заболевания после проведения химиотерапии с включением фторпиримидинов, оксалиплатина и иринотекана.

Принятое FDA решение является первым одобрением препарата, основанным не на локализации первичной опухоли, а на общем биомаркере.

Одобрение основано на данных, полученных в 5 многоцентровых клинических исследованиях, в которых приняли участие 149 больных с MSI-H или dMMR злокачественными новообразованиями. У 90 участников исследования был колоректальный рак, у оставшихся 59 – 1 из 14 других видов злокачественных новообразований. Все пациенты получали пембролизумаб в дозах 200 мг каждые 3 недели или 10 мг/кг каждые 2 недели. Лечение продолжалось до развития непереносимой токсичности или прогрессирования заболевания, которое могло проявляться клинически и требовало экстренного вмешательства или сопровождалось снижением общесоматического статуса. Максимальная продолжительности лечения была 24 мес.

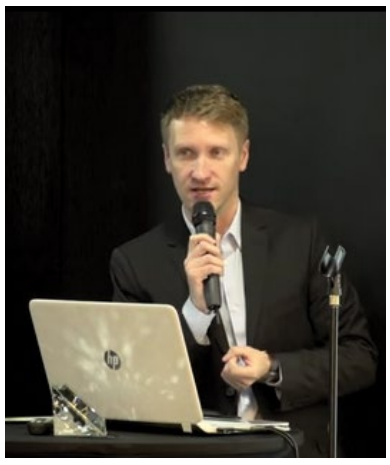
Основным критерием эффективности был показатель частоты объективного ответа (ЧОО) и его продолжительность. В соответствии с полученными результатами ЧОО была 39,6% (95% ДИ 31,7-47,9). У 78% пациентов, ответивших на терапию пембролизумабом, продолжительность ответа составляла ≥6 мес. В общей сложности было получено 11 полных ответов и 48 частичных ответов. Показатель ЧОО не зависел от вида злокачественного новообразования (36% у больных колоректальным раком и 46% у больных другими видами злокачественных новообразований).

Среди нежелательных явлений, ассоциированных с терапией пембролизумабом, чаще всего встречались усталость, кожный зуд, диарея, снижение аппетита, сыпь, лихорадка, кашель, одышка, скелетно-мышечная боль, запор и тошнота. Среди зарегистрированных иммуноопосредованных нежелательных явлений наблюдались пневмонит, колит, гепатит, эндокринопатии и нефрит. Эффективность и безопасность терапии пембролизумабом не была доказана у детей, имеющих MSI-H злокачественные новообразования центральной нервной системы. В связи с этим данной категории больных терапия пембролизумабом не рекомендована.

По настоящему показанию пембролизумаб одобрен в дозе 200 мг для взрослых или 2 мг/кг (максимум 200 мг) для детей, вводимой внутривенно в течение 30 минут каждые 3 недели до прогрессирования заболевания или развития признаков непереносимой токсичности. Максимальная продолжительность терапии – 24 мес.

Источник: *веб-сайт FDA, веб-сайт ASCO.*

РАК ПОЧКИ. ГЛАВНЫЕ СОБЫТИЯ НА КОНГРЕССЕ ASCO 2017



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

Каждый год, путешествуя на конгресс Американского общества клинической онкологии (ASCO), ожидаешь услышать результаты новых исследований, которые могут кардинально изменить подходы к лечению рака. В этом году конгресс был полон событиями как позитивными, так и негативными. Все сообщения, касающиеся почечно-клеточного рака (ПКР), можно было разделить на 4 категории: 1) адъювантная терапия; 2) достижения в области иммуноонкологии; 3) новые сведения эффективности таргетной терапии и индивидуализация лечения; 4) генетические и биомаркерные анализы, целью которых является поиск новых прогностических и предиктивных молекулярно-генетических изменений.

Адъювантная терапия ПКР

До настоящего времени стандартной адъювантной терапии пациентов с ПКР и высоким риском возобновления болезни после операции не существует. На ESMO 2016 были представлены результаты исследования S-TRAC [1], в котором авторы продемонстрировали достоверные преимущества сунитиниба по безрецидивной выживаемости в группе пациентов с высоким риском согласно модифицированным критериям UISS. Препарат проходит одобрение по данному показанию.

В исследовании, представленном на ASCO [2], проф. Escudier с соавторами предприняли попытку предугадать риск развития рецидива в группах сунитиниба и в группе плацебо, используя ранее разработанную панель из 16 генов. Данная модель включает гены, ассоциированные с лучшим исходом (например, CX3CL1, NOS3), и гены, ассоциированные с худшим исходом (например, EIF4EBP1). Анализ проводился в когорте пациентов со стадией III.

Разработанная генетическая панель обладала предиктивной значимостью в обеих группах. Относительный риск (HR) прогрессирования в группе плацебо составил 4,24 (P<0,001) для времени до прогрессирования и 3,75 (P<0,001) – для безрецидивной выживаемости. В группе сунитиниба различия также были достоверными – 2,53 (P=0,008) и 2,31 (P=0,014) соответственно. К сожалению, различий между плацебо и сунитинибом получено не было (P=0,192 и P=0,219). Возможно, это было связано с небольшим числом пациентов с прогрессированием в группе сунитиниба и требуется дальнейшее изучение. Таким образом, уже во втором крупном исследовании модель из 16 генов помогла выявить пациентов, у которых риск будущего прогрессирования выше. Использование генетической панели для предугадывания рецидива после операции, несомненно, является новым и интересным подходом. Способность этой модели определить потенциальных бенифициаров адъювантной терапии представляется пока невысокой.

Долгожданным событием и еще одной надеждой адъювантной терапии ПКР высокого риска было исследование PROTECT, результаты которого доложил проф. Motzer [3]. 1538 пациентов со стадиями pT2 (высокая степень злокачественности), pT3 или выше после радикальной операции были рандомизированы в группу пазопаниба или плацебо. Лечение проводилось в течение 52 недель. В исследовании допускалось снижение дозы пазопаниба с 800 мг до 600 мг у пациентов с развившейся токсичностью или плохой переносимостью. На момент завершения исследования 403 пациента получили пазопаниб 800 мг/плацебо и 1135 больных получили пазопаниб 600 мг/плацебо. Когорты различных дозовых уровней и плацебо в отношении этих уровней были сопоставимы по основным прогностических факторам.

Первичной конечной точкой, учитывая большое количество пациентов, получивших пазопаниб 600 мг, были различия в безрецидивной выживаемости между этой группой и плацебо. Различия оказались недостоверными (HR=0,862; P=0,165). 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 67% в группе пазопаниба и 64% в группе плацебо. При сравнении безрецидивной выживаемости в группах пазопаниба 800 мг и плацебо авторы выявили достоверные преимущества пазопаниба (HR=0,69; P=0,02). 3-летняя безрецидивная выживаемость также была лучше для пазопаниба: 66% против 56%. Хочется предположить, что эти различия обусловлены скорее снижением «эффективности» плацебо (в группе сравнения с пазопанибом 800 мг «эффективность» плацебо – 64%, а при сравнении с пазопанибом 600 мг – 56%; небольшое количество пациентов?). Общая выживаемость как вторичная конечная точка также статистически не различалась в группах пазопаниба 600 мг и плацебо (HR=0,79; P=0,16).

Пазопаниб даже в сниженной дозе оказался плохо переносимым препаратом в адъювантном режиме. 60% больных имели токсичность 3/4 степени, и в 52% случаев лечение пазопанибом прекращалось. Анализируя другие исследования, на данный момент это худшие данные по переносимости адъювантной терапии больными ПКР. Так, в исследовании S-TRAC 28,1% больных перестали получать сунитиниб [1], в исследовании ASSURE 44% и 45% больных перестали получать сунитиниб и сорафениб в полных дозах, а 34% и 30% – в сниженных дозах [4].

Пазопаниб не снижает риск прогрессирования болезни у пациентов с ПКР после хирургического лечения. По-видимому, эффективность препарата может варьировать при снижении дозы с 800 мг до 600 мг. В адъювантном режиме переносимость препарата была неудовлетворительной.

Достижения в области иммуноонкологии

Как и в терапии других опухолей, ингибиторы контрольных точек активно изучаются в лечении метастатического ПКР. На ASCO 2017 в качестве устных докладов были представлены результаты трех исследований, оценивающих безопасность и предварительную эффективность комбинации ингибитора контрольных точек с таргетным препаратом.

В одном исследовании 1b фазы (JAVELIN Renal 100) изучалась комбинация авелумаба, полностью человеческого моноклонального антитела, блокирующего PD-L1, и ингибитора тирозинкиназ акситиниба в первой линии терапии метастатического светлоклеточного ПКР [5]. 55 пациентов получили авелумаб в дозе 10 мг/кг внутривенно каждые 2 недели и акситиниб в дозе 5 мг 2 раза в сутки до прогрессирования или непереносимой токсичности. Главными критериями были безопасность и частота объективных ответов на терапию.

Группа пациентов была достаточно благоприятной: статус по шкале ECOG 0 имели 65,5%; благоприятный и промежуточный прогноз по критериям MSKCC – 50,9% и 45,5%; 1 или 2 органа, пораженных метастазами, – 45,5% и 41,8% больных соответственно.

Наиболее частыми нежелательными явлениями были диарея (56,4%), гипертензия (47,3%), дисфония (45,5%), утомляемость (45,5%). Частота токсичности 3 степени составила 49,1%, 4 степени – 9,1%. 1 пациент погиб из-за развития аутоиммунного миокардита. Частота всех нежелательных иммуноопосредованных явлений составила 30,9%, из них 3 степени – 5,5%.

Частота объективных ответов была беспрецедентной – 58,2%. Более того, у 5,5% больных был отмечен полный ответ. У 45 из 55 больных отмечалось сокращение опухолевой массы в той или иной степени. У 34 больных сокращение было ≥30%. Только у 18,2% пациентов отмечалось прогрессирование. Частота ответов при экспрессии PD-L1≥1% составила 65,9% (отношение шансов 3,38), при экспрессии PD-L1≥5% – 67,9% (отношение шансов 2,11).

Авторы сделали вывод, что показатели частоты ответов в 58% являются более чем удовлетворительными. Ответ может быть выше у пациентов с экспрессией PD-L1. Токсичность комбинации является управляемой. Изучение подхода продолжается в исследовании 3 фазы, в котором комбинация авелумаба и акситиниба сравнивается со стандартной терапией сунитинибом у больных метастатическим ПКР, не получавших ранее лечение.

Во втором исследовании 1/2 фазы оценивалась переносимость и эффективность комбинации пембролизумаба и пазопаниба в первой линии терапии метастатического светлоклеточного ПКР [6]. Пациенты были разделены на когорты пазопаниба 800 мг (A, N=10) и 600 мг (B, N=10) в комбинации с пембролизумабом 2 мг/кг каждые 2 недели и затем каждые 3 недели. В случае развития лимитирующей токсичности предусматривалась еще одна когорта (C, N=5), в которой терапия начиналась с пазопаниба с последующим присоединением через 9 недель пембролизумаба у пациентов без серьезных нежелательных явлений.

Во всех когортах терапия оказалась токсичной. В когортах A, B, C число случаев дозолимитирующей токсичности составило 2/10, 5/10 и 3/5. В этих когортах число пациентов с нежелательными явлениями 3-4 степени было 9/10, 9/10 и 4/5. Печеночная токсичность была ведущим дозолимитирующим нежелательным явлением. Частота объективных ответов составила 60% (6/10) в когорте A и 20% в двух других когортах.

Несмотря на отличную эффективность, особенно высоких доз, комбинация пазопаниба и пембролизумаба оказалась токсичной и не будет рассматриваться для дальнейшего изучения.

И, наконец, обновленные результаты исследования 2 фазы (IMmotion150) были доложены проф. Atkins [7]. Как сообщалось ранее, в этом исследовании сравнивалась эффективность комбинации бевацизумаба и атезолизумаба с сунитинибом, а также атезолизумабом в монорежиме. По главному критерию – выживаемости без прогрессирования – отличий между группами не наблюдалось. Некоторое преимущество имели пациенты с экспрессией PD-L1≥1%.

Более 70% больных получили комбинацию бевацизумаба и атезолизумаба (кроссовер) при прогрессировании на сунитинибе (N=57) или монотерапии атезолизумабом (N=44). Эти данные и были представлены на ASCO.

Группы после кроссовера были сбалансированы по основным прогностическим факторам. Частота ответов на комбинацию после сунитиниба составила 28%, а после атезолизумаба – 24%. Обобщенная частота ответов была 26%. У пациентов с предшествующим ответом на сунитиниб и атезолизумаб частота ответов на комбинацию была 40% и 33%, у больных без ответа на первую линию – 25% и 24%. Медиана выживаемости без прогрессирования на комбинации составила 8,3 мес. после сунитиниба и 12,6 мес. после атезолизумаба. У больных с исходным уровнем PD-L1≥1% медиана выживаемости без прогрессирования в общей популяции была 7,3 мес., а у пациентов с определенным статусом PD-L1≥1% после прогрессирования на первой линии – 12,7 мес. Токсичность атезолизумаба и бевацизумаба во «второй» линии была несколько ниже, чем в первой. Так, частота нежелательных явлений 3-4 степени, обусловленных лечением, снизилась с 40% до 29%. Следовательно, авторы сделали вывод о предварительной эффективности и безопасности комбинации бевацизумаба и атезолизумаба у больных с прогрессированием на первой линии терапии. Окончательные выводы об эффективности комбинации будут сделаны в текущем исследовании 3 фазы, в котором происходит сравнение бевацизумаба и атезолизумаба со стандартной терапией сунитинибом у больных метастатическим ПКР, не получавших ранее лечение.

Новые сведения эффективности таргетной терапии и индивидуализация терапии

Известно, что увеличение концентрации сунитиниба в крови может приводить к повышению эффективности лечения. С другой стороны, назначение препарата в более высоких дозах приводит к росту частоты нежелательных явлений. В исследовании 2 фазы д-р Bjarnason с соавторами оценили возможность индивидуализации первой линии терапии сунитинибом у пациентов с метастатическим ПКР в зависимости от токсичности [8]. Исследователи предположили, что индивидуализация может привести к достоверному повышению медианы выживаемости без прогрессирования по сравнению с 8,5 мес. (медиана в исследовании EFFECT).

Все пациенты начинали получать сунитиниб в стандартной дозе 50 мг, 28 дней. Если у пациента развивалась токсичность 1 степени и ниже, после недельного перерыва лечение возобновлялось в дозе 62,5 мг (14 дней с последующим недельным перерывом) и далее, в отсутствие токсичности, в дозе 75 мг. У больных с развитием токсичности 2 степени лечение прерывалось до запланированного перерыва (7 дней) и затем снова возобновлялось в стандартной дозе. У пациентов с более высокими степенями токсичности проводилось снижение дозы сначала до 37,5 мг и далее до 25 мг, если нежелательные явления по-прежнему сохранялись. Дозы модифицировались в случае развития гематологической токсичности, ладонно-подошвенного синдрома, усталости, мукозитов и диареи.

117 пациентов получили терапию согласно протоколу. 108 больных подлежали оценке ответа. Частота полных, частичных ответов и стабилизации была 2,8%, 46,3%, 42,6% соответственно. Таким образом,

только у 8,3% больных наблюдалось прогрессирование болезни. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 12,5 мес. Медиана общей выживаемости составила 38,5 мес. У 28 больных дозу сунитиниба удалось повысить, 32 больным потребовалось снижение дозы, 10 пациентам лечение было прервано из-за токсичности.

Индивидуальный подход к лечению больных сунитинибом приводил к достоверному улучшению выживаемости без прогрессирования (P<0,001). Медиана продолжительности жизни более 3 лет и частота ответов, приближающаяся к 50%, также свидетельствуют о целесообразности метода. Кроме возможного повышения эффективности лечения, индивидуализация позволяет улучшить потенциальную переносимость терапии, минимизировать риски, что представляется важным.

Поиск новых режимов применения сунитиниба продолжился в исследовании 2 фазы проф. Jonasch [9]. Задачей исследования было проспективно оценить переносимость и эффективность режима 2/1 (2 недели лечения, 1 неделя перерыва). Стандартным режимом считается режим 4/2, но для некоторых пациентов этот режим оказывается токсичным. Главной конечной точкой была частота пациентов с развившейся токсичностью 3 степени и выше (усталость, диарея или ладонно-подошвенный синдром). Статистическая гипотеза подразумевала снижение частоты ниже 25-30%, что является характерным для режима 4/2.

59 больных были оценены в исследовании. У 14 (24%) было отмечено развитие токсичности 3 степени и выше. Частота объективных ответов была высокой и составила 37%. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 19,3 мес. Следовательно, новый режим не повлиял на снижение частоты побочных явлений, но подтвердил удовлетворительную эффективность. Скорее всего, место режима 2/1 останется прежним: все пациенты должны начинать терапию сунитинибом в стандартном режиме 4/2, а при развитии токсичности переходить на режим 2/1, что, как было показано в нескольких исследованиях, приводит к снижению степени выраженности нежелательных явлений.

Еще одно исследование продемонстрировал проф. Jonasch [10]. Оно касается редкой наследственной болезни – аутосомно-доминантного синдрома фон Гиппеля-Линдау (VHL). Наследственная мутация гена VHL приводит к развитию ПКР, феохромоцитомы, гемангиобластом в различных органах, например, в поджелудочной железе, головном и спинном мозге, сетчатке глаза. Единственным вариантом лечения является хирургический метод – у пациентов с опухолями почки более 3 см или выраженными нарушениями функции органов и систем. Ингибиторы тирозинкиназы рецептора фактора роста эндотелия сосудов теоретически должны блокировать образование новых опухолей и патологических сосудистых изменений. В ранних исследованиях и на примере клинических случаев была показана эффективность сунитиниба у этих пациентов [11,12].

На конгрессе ASCO 2017 авторы представили результаты эффективности пазопаниба в этой группе больных. 31 пациент с синдромом VHL получил терапию пазопанибом (800 мг, ежедневно, в течение 2 циклов по 12 недель). У 42% больных был зарегистрирован ответ на лечение, у остальных наблюдалась стабилизация болезни. Ответы были не только со стороны поражений в почке, но также и со стороны образований в поджелудочной железе и ЦНС. У 12 пациентов доза пазопаниба была снижена до 600 мг и у 6 больных – до 400 мг из-за токсичности. На данный момент это крупнейшее проспективное исследование, которое показывает эффективность пазопаниба у пациентов с синдром VHL.

Генетические и биомаркерные анализы

Фактор роста гепатоцитов (HGF) влияет на пролиферацию и подвижность опухолевых клеток, активирует рецепторы тирозинкиназы. В трансляционном исследовании проф. George [13] оценивалось влияние HGF на общую выживаемость больных метастатическим ПКР, получавших терапию бевацизумабом и интерфероном. Уровень HGF анализировался в плазме 310 пациентов. Медиана уровня HGF до лечения составила 161,4 пг/мл. Повышение уровня HGF в плазме через 4 недели терапии достоверно коррелировало с ухудшением медианы общей выживаемости (14 мес. по сравнению с 27 мес., P<0,0001). И, наоборот, у больных, у которых уровень HGF снижался, наблюдалась положительная тенденция в общей выживаемости (19 мес. по сравнению с 13 мес., P=0,043). Изменение концентрации HGF в плазме в будущем может быть прогностическим и предиктивным фактором, считают авторы.

Папиллярный ПКР по своему течению отличается от светлоклеточного рака почки. Проведенный ранее генетический анализ показал, что для 1 типа папиллярного ПКР характерны альтерации MET, для 2 типа – подавление экспрессии гена CDKN2A, мутации гена SETD2 и слияния TFE3 [14]. Недостатком этого анализа было включение материала в основном от пациентов со стадией M0; только 3% материала пациентов со стадией M1 было проанализировано. В связи с этим был проведен дополнительный генетический анализ изменений в ткани 169 пациентов с распространенным ПКР [15].

Изменения в гене MET были выявлены у 33% пациентов с 1 типом папиллярного ПКР. Также для этого типа были характерны изменения в генах TERT (30%), CDKN2A/B (13%) и EGFR (8%). Для 2 типа были свойственны изменения в генах CDKN2A/B (18%), TERT (18%), NF2 (13%) и FH (13%). В анализе наблюдалась достоверная взаимосвязь 1 типа папиллярного рака с альтерациями MET (P=0,0002) и 2 типа – с альтерациями NF2 (P=0,02) и комплекса SWI/SNF (P=0,007). Сравнивая 2 анализа, можно сделать вывод о некоторой гетерогенности папиллярного рака почки.

Значение мутаций в генах PBRM1 и BAP1 для оценки чувствительности ПКР к таргетной терапии обсуждается давно. Ранее в исследовании RECORD-3 было показано, что у пациентов с мутациями PBRM1 выживаемость без прогрессирования на первой линии терапии эверолимусом лучше (12,8 мес. по сравнению с 5,5 мес.), а у пациентов с мутациями BAP1 – хуже (4,9 мес. по сравнению с 10,5 мес.) [16]. При этом частота мутаций PBRM1 составила 46%, а частота мутаций BAP1 – 19%.

Анализ частоты мутаций этих генов и их влияние на исходы терапии ингибиторами тирозинкиназы (сунитиниб/пазопаниб), которые пациенты (N=412) получали в исследовании COMPARZ, был представлен д-ром Voss [17]. Частота мутаций была подтверждена: 44% (PBRM1) и 15% (BAP1). Наличие мутации в гене PBRM1 было ассоциировано как с лучшей выживаемостью без прогрессирования (P=0,008), так и с общей выживаемостью (P=0,004), а также с повышением частоты ответов (P=0,012). Появление мутации BAP1 приводило к худшим показателям общей выживаемости (P=0,012). Это второй крупный анализ, подтверждающий предиктивную роль мутаций в генах PBRM1 и BAP1 у больных метастатическим ПКР, получающих первую линию таргетной терапии. Ранее значимость мутаций была описана для ответа на ингибиторы mTOR; в данной работе исследователи продемонстрировали зависимость эффекта терапии ингибиторами тирозинкиназы от наличия мутаций.

Литература

1. *Ravaud et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. N Engl J Med 2016; 375: 2246-2254.*
2. *Escudier et al. Phase III trial of adjuvant sunitinib in patients with high-risk renal cell carcinoma (RCC): Validation of the 16-gene Recurrence Score in stage III patients. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4508).*
3. *Motzer et al. Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with locally advanced renal cell carcinoma (RCC) (PROTECT). J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4507).*
4. *Haas et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2016 May 14; 387(10032): 2008-16.*
5. *Choueiri et al. First-line avelumab + axitinib therapy in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC): Results from a phase Ib trial. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4504)*
6. *Chowdhury et al. A phase I/II study to assess the safety and efficacy of pazopanib (PAZ) and pembrolizumab (PEM) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4506).*
7. *Atkins et al. IMmotion150: A phase II trial in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts) of atezolizumab (atezo) and bevacizumab (bev) vs and following atezo or sunitinib (sun). J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4505).*
8. *Bjarnason et al. Phase II study of individualized sunitinib (SUN) as first-line therapy for metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4514).*
9. *Jonasch et al. Phase II study of pazopanib in patients with von Hippel-Lindau disease. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4516).*
10. *Jonasch et al. Phase II study of pazopanib in patients with von Hippel-Lindau disease. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4516).*
11. *Jonasch E, McCutcheon IE, Waguespack SG, et al. Pilot trial of sunitinib therapy in patients with von Hippel-Lindau disease. Ann Oncol. 2011 Dec; 22(12): 2661-6.*
12. *Tsimafeyeu I, Demidov L. Treatment options for renal cell carcinoma in patients with von Hippel-Lindau disease. J Cancer Res Ther. 2010 Oct-Dec; 6(4): 575-7.*
13. *George et al. Association of on-treatment plasma HGF levels with overall survival (OS) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC) treated with interferon alpha (INF) +/- bevacizumab (BEV): Results from CALGB 90206 (Alliance). J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4522).*
14. *Cancer Genome Atlas Research Network, Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2016 Jan 14; 374(2): 135-45.*
15. *Pal et al. Comprehensive genomic profiling (CGP) of advanced papillary renal cell carcinoma (PRCC) to reveal distinctions from TCGA dataset. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4517).*
16. *Hsieh JJ, Chen D, Wang PI, et al. Genomic Biomarkers of a Randomized Trial Comparing First-line Everolimus and Sunitinib in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. 2017 Mar; 71(3): 405-414.*
17. *Voss et al. Integrated biomarker analysis for 412 renal cell cancer (RCC) patients (pts) treated on the phase 3 COMPARZ trial: Correlating common mutation events in PBRM1 and BAP1 with angiogenesis expression signatures and outcomes on tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4523).*

ASCO 2017: КОМБИНАЦИЯ АБИРАТЕРОНА СО СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИЕЙ УВЕЛИЧИВАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 3 ФАЗЫ STAMPEDE

Известно, что терапия абиратероном является эффективной у больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы (РПЖ). Одним из исследований, представленных на конгрессе ASCO 2017, стали результаты клинического исследования 3 фазы STAMPEDE, авторы которого оценили эффективность и безопасность раннего назначения абиратерона у больных данной патологией.

В исследовании приняли участие больные местно-распространенным или метастатическим РПЖ, имеющие высокий риск прогрессирования заболевания и получающие в течение длительного времени андроген-депривационную терапию (АДТ). Авторы работы представили первые результаты по выживаемости. Стандартная терапия включала собой АДТ, проводимую в течение ≥2 лет. Лучевая терапия назначалась пациентам с N0M0 и N+M0. Все участники были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы, одной из которых проводилась только стандартная терапия, а второй – стандартная терапия в комбинации с абиратероном (1000 мг) и преднизолоном (5 мг). Продолжительность лечения зависела от стадии заболевания и необходимости проведения лучевой терапии в радикальном объеме. У пациентов, имеющих отдаленные метастазы (M1), или тех, кому лучевая терапия не проводилась, лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, зарегистрированного клинически, по уровню ПСА и данным инструментальных методов обследования. Во всех остальных случаях лечение продолжалось как минимум в течение 2 лет или до прогрессирования заболевания. Первичной конечной точкой исследования был летальный исход, независимо от его причины.

С ноября 2011 г. по январь 2014 г. в исследование было рандомизировано 1917 больных. Группы пациентов были сбалансированы по основным характеристикам. Медиана возраста составила 67 лет. У 52% участников были метастазы, 20% N+/X M0, 28% N0M0. Медиана ПСА составила 53 нг/мл. При медиане наблюдения 40 мес. летальный исход был зарегистрирован у 262 пациентов в группе стандартной терапии и 184 больных в группе абиратерона. Показатель 3-летней ОВ составил 83% в группе абиратерона и 76% в группе стандартной терапии. В сравнении со стандартной терапией абиратерон снижал риск неудачи лечения на 71%.

Нежелательные явления 3 степени были зарегистрированы у 41% больных в группе абиратерона и 29% пациентов в группе стандартной терапии. Среди нежелательных явлений в группе абиратерона чаще всего встречались осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (гипертония), а также со стороны печени. Летальный исход, обусловленный проводимой терапией, был зарегистрирован у 2 больных, получавших абиратерон, и 1 пациента, находившегося в группе стандартной терапии.

Авторы исследования сделали вывод, о том, что изученный режим оказался не только эффективным, но и обладал приемлемым профилем безопасности.

Источник: *James N, De Bono J, Spears M, et al. 2017 ASCO Annual Meeting. Abstract number LBA50003.*

ASCO 2017: АБИРАТЕРОН АЦЕТАТ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ИМЕЮЩИХ ВЫСОКИЙ РИСК ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ И РАНЕЕ НЕ ПОЛУЧАВШИХ АНДРОГЕНДЕПРИВАЦИОННУЮ ТЕРАПИЮ. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 3 ФАЗЫ LATITUDE

На сегодняшний день прогноз больных метастатическим раком предстательной железы (РПЖ), имеющих высокий риск прогрессирования заболевания и не получавших ранее андрогендепривационную терапию (АДТ), остается неблагоприятным. Несмотря на то, что комбинация АДТ с доцетакселом доказала свою эффективность у данных пациентов, далеко не всем им возможно назначение доцетаксела. Целью клинического исследования 3 фазы LATITUDE была оценка эффективности и безопасности комбинации абиратерона ацетата (Зитига) с режимами стандартной гормонотерапии у больных метастатическим РПЖ, имеющих высокий риск прогрессирования заболевания и не получавших ранее АДТ. Результаты работы были представлены Fizazi K и соавторами на конгрессе ASCO 2017.

В общей сложности в исследовании приняли участие 1199 больных данной патологией. У всех пациентов было как минимум 2 из 3 факторов риска прогрессирования заболевания (сумма баллов по шкале Глисона ≥8, наличие ≥3 метастатических очагов в костях или ≥3 очагов висцерального поражения). Все участники были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы, одна из которых получала АДТ + абиратерон (1 г в день) + преднизолон (5 мг в день), а вторая – только АДТ + плацебо. Основными критериями эффективности были показатели общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП).

При медиане наблюдения 30,4 мес. риск летального исхода в группе больных, получавших абиратерон, был на 38% ниже, чем в группе плацебо. Медиана ОВ не была достигнута в группе исследуемого режима, тогда как в группе плацебо составила 34,7 мес. Результаты представлены в таблице. Среди нежелательных явлений 3-4 степени наблюдались гипертензия (20,3% в группе абиратерона и 10,0% в группе плацебо), гипокалиемия (10,4% и 1,3% соответственно), повышение АЛТ (5,5% и 1,3% соответственно) или АСТ (4,4% и 1,5% соответственно).

	АДТ+ абиратерон + преднизолон (n=597)	АДТ+ плацебо (n=602)	ОР (95% ДИ)	p
	(медиана, мес.)			
Первичные точки исследования				
ОВ	Не достигнута	34,7	0,62 (0,51-0,76)	<0,0001
ВБП	33,0	14,8	0,47 (0,39-0,55)	
Вторичные точки исследования				
Время до:				
– прогрессирования (боль)	Не достигнута	16,6	0,70 (0,58-0,83)	<0,0001
– прогрессирования (ПСА)	33,2	7,4	0,30 (0,26-0,35)	
– события, связанного с костной системой	Не достигнута	Не достигнута	0,70 (0,54-0.92)	0,0086
– химиотерапии	Не достигнута	38,9	0,44 (0,35-0,56)	<0,0001
– последующей терапии РПЖ	Не достигнута	21,6	0,42 (0,35-0,50)	

На основании полученных результатов исследователи сделали вывод о том, что, в отличие от назначения только АДТ, комбинация абиратерона и преднизолона с АДТ способствует значительному увеличению ОВ, ВБП у больных метастатическим РПЖ, имеющих высокий риск прогрессирования заболевания и не получавших ранее АДТ.

Источник: *Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. 2017 ASCO Annual Meeting. Abstract number LBA3.*

FDA ОДОБРИЛО АВЕЛУМАБ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОЙ ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ УРОТЕЛИАЛЬНОЙ КАРЦИНОМОЙ

9 мая 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) ускоренно одобрило авелумаб (Bavencio) в лечении больных местно-распространенной или метастатической уротелиальной карциномой. Речь идет о пациентах, у которых прогрессирование заболевания наступило во время или после проведения химиотерапии с включением препаратов платины, а также о больных с прогрессированием заболевания в течение 12 месяцев после проведения неоадъювантной или адъювантной химиотерапии с включением препаратов платины.

Решение FDA основано на результатах открытого многоцентрового клинического исследования (JAVELIN Solid Tumor), в котором приняли участие 242 больных местно-распространенной или метастатической уротелиальной карциномой с прогрессированием заболевания после проведения платиносодержащей химиотерапии. Авелумаб вводился в дозе 10 мг/кг внутривенно, каждые 2 недели до прогрессирования заболевания или развития признаков непереносимой токсичности. До введения авелумаба всем пациентам назначались антигистаминные препараты и ацетаминофен.

У больных, наблюдавшихся в течение как минимум 13 недель (n=30), показатель частоты объективного ответа составил 13,3% (95% ДИ 9,1-18,4). Аналогичный показатель у пациентов, находившихся на лечении как минимум в течение 6 месяцев (n=26), составил 16,1% (95% ДИ 10,8-22,8). Медиана времени до развития ответа составила 2,0 мес. (1,3-11,0). Медиана длительности ответа не была достигнута в группах больных, наблюдавшихся в течение как минимум 13 недель или 6 месяцев, но варьировала в пределах 1,4+ – 17,4 мес. в обеих группах.

Летальный исход, обусловленный развитием тех или иных нежелательных явлений, был зарегистрирован у 6% пациентов. Серьезные нежелательные явления были выявлены у 41% больных. Среди нежелательных явлений, зарегистрированных у ≥2% участников, чаще всего встречались инфекции мочевыводящих путей/уросепсис, боль в животе, скелетно-мышечная боль, увеличение уровня креатинина/почечная недостаточность, дегидратация, гематурия, кишечная непроходимость и лихорадка. Среди нежелательных явлений, зарегистрированных у ≥20% участников, чаще всего встречались утомляемость, инфузионные реакции, скелетно-мышечная боль, тошнота, инфекции мочевыводящих путей и снижение аппетита.

Авелумаб одобрен в дозе 10 мг/кг, вводимой в/в в течение 60 минут каждые 2 недели. Перед первыми 4 введениями авелумаба рекомендовано назначение антигистаминных препаратов и ацетаминофена.

Источник: *веб-сайт FDA, веб-сайт ASCO.*

FDA ОДОБРИЛО ПЕМБРОЛИЗУМАБ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ УРОТЕЛИАЛЬНЫМ РАКОМ

18 мая 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило в обычном порядке пембролизумаб (Кейтруда) в лечении больных местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком. Речь идет о пациентах, у которых прогрессирование заболевания наступило во время или после проведения химиотерапии с включением препаратов платины, а также о больных с прогрессированием заболевания в течение 12 месяцев после проведения неоадъювантной или адъювантной химиотерапии с включением препаратов платины. Помимо этого FDA ускоренно одобрило пембролизумаб в лечении тех больных местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком, которым не представляется возможным назначение цисплатин-содержащей химиотерапии.

Решение об одобрении пембролизумаба в обычном порядке в качестве 2-й линии терапии основано на результатах многоцентрового рандомизированного клинического исследования 3 фазы KEYNOTE-045, в котором приняли участие больные местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком с прогрессированием заболевания во время или после проведения химиотерапии с включением препаратов платины. Все пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы, одна из которых (n=270) получала пембролизумаб (200 мг каждые 3 недели), а вторая (n=272) – химиопрепарат, выбранный на усмотрение исследователя (паклитаксел [n=84], доцетаксел [n=84] или винфлунин [n=87] каждые 3 недели).

Медиана общей выживаемости составила 10,3 мес. в группе пембролизумаба и 7,4 мес. в группе химиотерапии (ОР=0,73; 95% ДИ 0,59-0,91; p=0,004). Показатель частоты объективного ответа (ЧОО) составил 21% и 11% соответственно (p=0,002). Статистически значимой разницы в выживаемости без прогрессирования между сравниваемыми группами выявлено не было.

Решение об ускоренном одобрении пембролизумаба в качестве 1-й линии терапии основано на результатах открытого клинического исследования 2 фазы KEYNOTE-052. В данном исследовании приняли участие 370 больных, которым невозможно было проведение цисплатин-содержащей химиотерапии. Все больные получали пембролизумаб (200 мг каждые 3 недели). При медиане наблюдения 7,8 мес. ЧОО составила 28,6% (95% ДИ 24-34), а медиана длительности ответа не была достигнута и варьировала в пределах 1,4+ – 17,8+ мес.

Среди нежелательных явлений, зарегистрированных не менее чем у 20% больных, получавших пембролизумаб, наблюдались утомляемость, скелетно-мышечная боль, кожный зуд, снижение аппетита, тошнота, диарея, запор и кожная сыпь. Прекращение лечения в связи с развитием тех или иных нежелательных явлений было зарегистрировано у 8% больных, получавших пембролизумаб в исследовании KEYNOTE-045, и 11% пациентов, принявших участие в исследовании KEYNOTE-052. Перерывы в терапии были выполнены у 20% больных в каждом исследовании. Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 40% участников, получавших пембролизумаб. Все иммуно-опосредованные нежелательные явления (пневмонит, колит, гепатит и эндокринопатии) были купированы.

Пембролизумаб одобрен в дозе 200 мг, вводимой внутривенно в течение 30 минут, каждые 3 недели.

Источник: *веб-сайт FDA, веб-сайт ASCO.*

ФОКУС НА РАК ЛЕГКОГО

ASCO 2017: СРАВНЕНИЕ АЛЕКТИНИБА С КРИЗОТИНИБОМ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ALK-ПОЗИТИВНЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО. ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 3 ФАЗЫ ALEX

В сравнении с кризотинибом (Xalkori), современным стандартом терапии больных ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), терапия новым ингибитором ALK алектинибом (Alecensa) способствует увеличению времени до прогрессирования заболевания на 15 месяцев и сопровождается меньшей частотой развития серьезных нежелательных явлений. Такие результаты были получены Shaw и соавторами и представлены ими на ASCO 2017 (Abstract LBA9008).

В проведенном ими открытом клиническом исследовании 3 фазы (ALEX) приняли участие 303 больных ALK-позитивным распространенным или рецидивирующим НМРЛ (IIIB или IV стадии), ранее не получавших лечение по поводу распространенного процесса. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы, одна из которых находилась на терапии алектинибом (600 мг), а вторая – кризотинибом (250 мг × 2 р/д). Основным критерием эффективности был показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП).

На момент среза данных (февраль 2017 г.) терапия алектинибом позволила снизить риск прогрессирования заболевания (или летального исхода) на 53% по сравнению с кризотинибом (ОР 0,47; 95% ДИ 0,34-0,65; p<0,0001). По данным независимого комитета медиана ВБП составила 25,7 мес. в группе алектиниба и 10,4 мес. группе кризотиниба. Частота метастатического поражения головного мозга была значительно ниже в группе больных, получавших алектиниб (9% и 41% соответственно).

Нежелательные явления 3-4 степени чаще встречались в группе больных, получавших кризотиниб (41% и 50% соответственно). Среди нежелательных явлений в группе алектиниба чаще всего встречались утомляемость, запор, мышечная боль и отек, тогда как в группе кризотиниба чаще всего наблюдались гастроинтестинальная токсичность и подъем уровня печеночных ферментов. Летальный исход, обусловленный развитием тех или иных нежелательных явлений, был зарегистрирован у 3% участников в группе алектиниба и 5% пациентов в группе кризотиниба.

На основании полученных результатов исследователи делают вывод о том, что алектиниб может стать новым стандартом терапии больных ALK-позитивным НМРЛ, ранее не получавших лечение по поводу распространенного процесса.

Источник: *Shaw A, Peters S, Mok T, et al. 2017 ASCO Annual Meeting. Abstract number LBA9008.*

ASCO 2017: ДАКОМИТИНИБ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО, ИМЕЮЩИХ МУТАЦИЮ ГЕНА EGFR. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 3 ФАЗЫ ARCHER 1050

В сравнении с ингибитором EGFR гефитинибом (Иресса), являющимся одним из стандартов таргетной терапии больных метастатическим EGFR-позитивным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), применение ингибитора EGFR 2-го поколения дакомитиниба способствует увеличению выживаемости без прогрессирования (ВБП) на 5,5 мес. Такие результаты были получены в клиническом исследовании 3 фазы (ARCHER 1050) и представлены Mok и соавторами на конгрессе ASCO в этом году (Abstract LBA9007). Вполне возможно, что данные результаты свидетельствуют о появлении потенциально нового препарата в лечении больных данной патологией.

В этом исследовании приняли участие 452 больных с впервые выявленным НМРЛ IIIB-IV стадии. У всех пациентов была выявлена мутация в структуре гена EGFR. Участники были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы, одна из которых получала дакомитиниб (45 мг перорально 1 р/д), а вторая – гефитиниб (250 мг перорально 1 р/д). Стратификация была выполнена с учетом расы и варианта мутации EGFR. Основным критерием эффективности был показатель ВБП. Помимо этого оценивали общую выживаемость (ОВ), частоту объективного ответа (ЧОО), длительность ответа, время до неудачи лечения (TTF), а также профиль безопасности проводимой терапии.

Основные характеристики пациентов были сопоставимы между сравниваемыми группами. Риск прогрессирования заболевания или развития летального исхода был на 41% ниже в группе больных, получавших дакомитиниб. Показатель ВБП составил 14,7 мес. в группе дакомитиниба и 9,2 мес. в группе гефитиниба. Показатель ЧОО составил 75% в группе дакомитиниба (95% ДИ 69-80) и 72% в группе гефитиниба (95% ДИ 65-77; p=0,39). На момент среза данных результаты по ОВ были еще не готовы. Среди нежелательных явлений 3 степени в группе дакомитиниба чаще всего встречались акнеформный дерматит (13,7%) и диарея (8,4%), тогда как в группе гефитиниба чаще всего наблюдался подъем уровня АЛТ (8,5%). В связи с развитием тех или иных нежелательных явлений доза дакомитиниба была снижена у 60% больных.

На основании полученных результатов исследователи сделали вывод о том, что терапия дакомитинибом являлась не только эффективной, но и обладала приемлемым профилем безопасности. Вполне возможно, что данный препарат станет новой терапевтической опцией в первой линии терапии больных НМРЛ, имеющих мутацию EGFR.

Источник: *Mok T, Cheng Y, Zhou X, et al. 2017 ASCO Annual Meeting. Abstract number LBA9007.*

РОЛЬ СЕЛУМЕТИНИБА В КОМБИНАЦИИ С ДОЦЕТАКСЕЛОМ ВО ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО, ИМЕЮЩИХ МУТАЦИЮ В ГЕНЕ KRAS

Комбинация ингибитора MEK селуметиниба с доцетакселом во второй линии терапии не способствует увеличению выживаемости без прогрессирования (ВБП) больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), имеющих мутацию в структуре гена KRAS. Такие результаты были получены Janne и соавторами и опубликованы в журнале JAMA.

В проведенном ими двойном слепом клиническом исследовании 3 фазы (SELECT-1) приняли участие 510 больных местно-распространенным или метастатическим НМРЛ, ранее получавших лечение по поводу своего заболевания. С октября 2013 г. по январь 2016 г. все участники были рандомизированы на 2 группы, одна из которых (n=254) находилась на терапии селуметинибом (75 мг × 2 р/д, перорально, постоянно) и доцетакселом (75 мг/м2 в/в 1 день, каждые 21 день), а вторая (n=256) получала комбинацию плацебо с доцетакселом в аналогичном режиме. Основным критерием эффективности был показатель ВБП.

Медиана возраста больных составила 62 года, менее половины (41%) участников были женского пола, подавляющее число (92%) пациентов злоупотребляли курением на момент проведения исследования (22%) или до него. Метастатическая болезнь была у 95% больных. Практически у всех пациентов (94%) были выявлены мутации в кодонах 12 или 13 гена KRAS. Основным гистологическим вариантом опухоли была аденокарцинома (91% больных).

На момент среза данных (июнь 2016 г.) медиана ВБП составила 3,9 мес. в группе селуметиниба и 2,8 мес. в группе плацебо (ОР=0,93; p=0,44). При проведении подгруппового анализа разницы в ВБП между сравниваемыми группами выявлено не было. Медиана общей выживаемости составила 8,7 мес. и 7,9 мес. соответственно (ОР=1,05; p=0,64). Показатель частоты объективного ответа был 20,1% и 13,7% соответственно (ОР=1,61; p=0,05). Медиана продолжительности ответа составила 2,9 мес. и 4,5 мес. соответственно.

Среди нежелательных явлений в группе селуметиниба чаще всего встречались диарея (61%), тошнота (38%), кожная сыпь (34%) и периферические отеки (30%). Среди нежелательных явлений в группе плацебо чаще всего встречались диарея (35%) и утомляемость (31%). Нежелательные явления ≥3 степени были зарегистрированы у 67% больных в группе селуметиниба и 45% пациентов в группе плацебо. Среди них чаще всего в группе селуметиниба встречались астения (9%), одышка (8%), диарея (7%) и нейтропения (7%). Фебрильная нейтропения была зарегистрирована у 2% и 1% больных соответственно.

Источник: *веб-сайт ASCO.*

Летние мероприятия RUSSCO

Конференция **«Лучшее по материалам международных конференций и симпозиумов 2017: ЗАПАД»**	**7-9 июля** Сочи, гостиница Mercure (ул. Орджоникидзе, 11А)
Семинар из цикла **«Лекарственная терапия немелкоклеточного рака легкого»**	**12 июля** Южно-Сахалинск
Семинар из цикла **«Успехи в терапии рака поджелудочной железы»**	**13 июля** Южно-Сахалинск
ICTW – Russia 2017 Международный образовательный курс по организации клинических исследований в онкологии	**13-15 июля** Москва, Гостиница Националь (ул. Моховая, 15/1, стр.1)
Семинар из цикла **«Лекарственная терапия немелкоклеточного рака легкого»**	**14 июля** Хабаровск
Образовательный семинар **«Лекарственное лечение рака молочной железы»**	**14 июля** Ханты-Мансийск
Образовательный семинар **«Рак яичников, рак шейки матки»**	**4 августа** Астрахань
Конференция **«Возможности современной иммунотерапии злокачественных опухолей»**	**18 августа** Якутск

Начало на стр. 3

и примерно одинаковую токсичность, хотя по большинству показателей достичь статистической достоверности не удалось. Кривые 2-летней общей и безрецидивной выживаемости были практически идентичны, даже с небольшим преимуществом в сторону еженедельного введения (98,6% против 97,4% для общей, p=0.657, и 93,1% против 89,1% для безрецидивной, p=0.504). Правда, такие осложнения, как лейко-и тромбоцитопения III-IV степени, достоверно чаще встречались при этом же варианте введения. Вероятно, требуется более длительный период наблюдения за больными для окончательного подтверждения равноэффективности данных режимов при раке носоглотки.

А вот при плоскоклеточном раке других локализаций еженедельное введение сниженных доз цисплатина на фоне лучевой терапии приводило к ухудшению показателей локального контроля и безрецидивной выживаемости, как продемонстрировали авторы сравнительного рандомизированного исследования 3 фазы из Индии [7]. Правда, в отличие от предыдущего исследования по раку носоглотки, в данное была включена более разношёрстная группа больных, преимущественно с опухолями полости рта после оперативного лечения при наличии факторов риска рецидива (их было почти 90%), а также с местнораспространённым раком глотки, гортани плюс больные с вовлеченными шейными лимфоузлами без первично выявленного очага, получающих радикальное химиолучевое лечение.Кроме того, для еженедельного введения использовались меньшие дозы цисплатина – 30 мг/м2. В результате применение больших доз цисплатина на фоне облучения оказалось достоверно более токсично (3 степень осложнений и выше – у 84,6% больных против 71,6%, p=0.006), что чаще требовало дополнительной госпитализации, и инфекционные осложнения наблюдались также более часто. Но при этом кумулятивный 2-летний риск локорегионарного рецидива был ниже по сравнению с еженедельным введением (24,67% против 38,67%, p=0.014). Видимо, на адъювантном этапе лечения таких коварных опухолей, как плоскоклеточный рак полости рта, при наличии факторов риска (T4, позитивный край резекции, экстракапсулярное распространение, более 2 вовлеченных лимфоузлов) применение больших доз цисплатина более оправдано, даже будучи более токсичным. Тем не менее, авторы оставляют перед собой вопрос: возможно, увеличение дозы для еженедельного введения до 40 мг/м2 позволит улучшить результаты лечения, оставаясь менее токсичным? Впрочем, ответ стоит искать в будущих сравнительных исследованиях.

Наконец, еще одно китайское рандомизированное исследование 3 фазы по применению неоадъювантной химиотерапии до начала химиолучевого лечения (роль которой при опухолях головы и шеи до сих не совсем ясна) при местнораспространённом раке носоглотки интересно с чисто практической точки зрения [8]. Не секрет, что лист ожидания в отделение лучевой терапии может превышать месяц, и в России это практически повсеместная ситуация. В этом случае проведение 2 курсов химиотерапии с последующим подключением химиолучевого лечения позволит не оставить больного вне терапии надолго и, возможно, улучшить отдалённые результаты. 476 больных были рандомизированы либо в группу неоадъювантной химиотерапии (2 курса цисплатина с 5-ФУ) либо только в группу химиолучевого лечения. Непосредственные результаты лечения были идентичны: примерно одинаковое число полных и частичных клинических ответов в обеих группах, как со стороны первичного очага, так и со стороны вовлеченных лимфоузлов. Добавление химиотерапии на 1 этапе позволило статистически достоверно улучшить 3-летние показатели выживаемости без прогрессирования (82% против 74,1%, p=0,028) и – на грани достоверности, с p=0.056 – 3-летней безметастатической выживаемости (86% против 82%). Однако на общей выживаемости, как это часто случается, данные преимущества никак не сказались.

Рак лёгкого

Лечение немелкоклеточного рака лёгкого (НМКРЛ), результаты которого пока не удовлетворяют научную общественность, несмотря на достигнутый прогресс за последнее время, на крупных конгрессах всегда рассматривается разносторонне, в том числе в различных аспектах лучевой терапии. Авторы голландского рандомизированного исследования III фазы NVALT11 обратили внимание на целесообразность проведения профилактического облучения головного мозга у больных НМКРЛ III стадии для снижения частоты развития симптоматических метастазов [9]. До сих пор данное лечение было рекомендовано в основном для пациентов с локализованным мелкоклеточным раком, а вот для более часто встречающего вариантаопухоли легкого его ценность остается невыясненной. За период с 2009 по 2015 было рандомизировано 175 больных после одновременного или последовательного химиолучевого лечения с операцией или без, из них 87 – в группу профилактического облучения головного мозга, а 88 – в группу наблюдения. Дозы для облучения определялись лечащими врачами и, как правило, составляли 30-36 Гр на весь объём. Все больные были прослежены до момента возникновения симптоматических метастазов в головном мозге, и первичной целью исследования было определение пропорции таких больных в каждой группе. За средний период наблюдения 48,5 месяцев у 4,6% больных из группы профилактического облучения развились симптоматические метастазы, тогда как в группе наблюдения –почти в шесть раз больше (28,4%, p=0.00001). При этом облучение ухудшило качество жизни больных в течение 3 ближайших месяцев, но ситуация выровнялась поих прошествии. Однако то небольшое преимущество в медиане общей выживаемости, достигнутое в группе профилактического облучения, оказалось статистически недостоверным (24,2 мес против 21,9 мес., p=0.52). Данное исследование в очередной раз демонстрирует неоднозначность этого подхода, напоминающего весы, чаши которых склоняются то в одну, то в другую сторону. Хотя возможность снизить риск развития столь клинически тяжелых осложнений, как метастазы в головном мозге, в ряде ситуаций может положительно повлиять на наш выбор в пользу профилактического облучения.

Стереотаксическая лучевая терапия (СЛТ) рака легкого уже прочно вошла в нашу жизнь, став неинвазивной альтернативой хирургического лечения и позволив увеличить пропорцию пролеченных больных раком лёгкого начальных стадий, которым ранее в силу возраста или сопутствующей патологии в каком-либо лечении было отказано. Опубликованные в 2015 году совокупные результаты 2 рандомизированных исследований по сравнению результатов СЛТ и резекции лёгкого позволили сделать вывод, что при адекватном отборе больных СЛТ обладает лучшей переносимостью и большей эффективностью по сравнению с хирургическим лечением[10].Однако примерно у 1 из 7 больных, пролеченных с помощью СЛТ, впоследствии развиваются изолированные локальные или локорегиональные рецидивы, большинство из которых являются потенциально курабельными. Но вот как правильно действовать в подобной ситуации, какие методы предпочесть для лечения больных – на эти непростые вопросы постарались дать ответ авторы из MDAndersonCancerCenterиз Хьюстона на основании данных своего ретроспективного анализа, впервые продемонстрировав результаты поддерживающего лечения рецидивов после СЛТ[11]. Среди 772 больных НМКРЛ I-II стадий, пролеченных СЛТ за период с 2004 по 2014 годы, у 34 развился изолированный локальный рецидив, а у 41 – региональный; большинство из них получали дополнительное лечение (операция, повторное облучение, радиочастотная термоабляция, химиотерапия или химиолучевое лечение), а отдалённые результаты его сравнивались с таковыми у больных, не получивших поддерживающее лечение по различным причинам. Средняя выживаемость пролеченных больных оказалась значительно (и достоверно) выше, чем у тех, кто остался без лечения (35,5 мес. против 7,5 месяцев, p=0.006), а 5-летняя общая выживаемость мало отличалась от таковой у больных без возникшего рецидива. Авторы постарались разработать новый лечебный алгоритм для подобных ситуаций, который будет опубликован в печатной работе. Один из вопросов, который авторы поставили перед собой в будущем исследовании: эффективность комбинации иммунотерапии и СЛТ по сравнению с только СЛТ при локальных рецидивах НМКРЛ.

Понимание взаимодействия между иммунной системой и ионизирующим излучением и его практическое применение – проблема, занимающая многие ученые умы в настоящее время. Именно этому был посвящен доклад нашего коллеги, доктора Тимура Митина из Oregon Health&Science University, состоявшийся в рамках традиционного ежегодного симпозиума RUSSCO на конгрессе ASCO. Считается, что основой этого взаимодействия является способность излучения разрушать опухолевые клетки, обнажать опухолевые антигены антиген-распознающим клеткам, активировать или потенциировать противоопухолевый иммунный ответ, ведущий к дальнейшему уменьшению опухолевой массы, что наблюдается или в облучаемой зоне (при этом мы не смогли бы оценить эффект самого взаимодействия, так как видим прямой эффект облучения), или – что наиболее интересно – в отдалении от поля облучения, т.е. феномен, называемый «абскопальный эффект». Абскопальный эффект лучевой терапии впервые был описан в литературе в 1969 году у 52-летнего мужчины со злокачественной лимфомой, но при негематологических опухолях он наблюдался реже. С появлением стереотаксической лучевой терапии число случаев абскопального эффекта значительно возросло, а с внедрением иммунотерапевтических препаратов нового поколения абскопальный эффект уже перестал относиться к категории чудес – мы рутинно наблюдаем его в нашей практике. Тема активно исследуется, и в настоящее время более сотни продолжающихся исследований тестируют комбинацию лучевой терапии и иммунотерапии. Наиболее интригующей темой с 2015 года можно считать комбинацию облучения с чекпойнт-ингибиторами. Тем не менее, перед исследователями остается огромное количество вопросов. Насколько безопасна подобная комбинация? Какой режим фракционирования лучевой терапии реально лучше в комбинации с иммунотерапией? Есть ли наиболее предпочтительные метастатические очаги для облучения? Нужно ли облучать лимфоузлы? Поддерживает ли химиотерапия иммунный ответ или аннулирует его? И как соотнести по времени ЛТ и ИТ – что должно быть вначале? Надеемся, что ответы на эти и другие вопросы мы получим в недалёком будущем.

Литература

1. HarterP, SehouliJ, LorussoD, etal. LION: Lymphadenectomyinovariann eoplasms—AprospectiverandomizedA GOstudygroupled gynecologic cancer intergroup trial. J ClinOncol 35, 2017 (suppl; abstr 5500)

2. Du Bois A, Vergote I, Ferron G, et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ ENGOT ov20. J ClinOncol 35, 2017 (suppl; abstr 5501)

3. Stephanie M de Boer, Powell ME, Mileshkin L, et al. Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapversus radiotherapy alone for women with high-riskendometrial cancer (PORTEC-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol2016; 17: 1114–26

4. Stephanie M de Boer, Powell ME, Mileshkin L, et al.Final results of the international randomized PORTEC-3 trial of adjuvant chemotherapy and radiation therapy (RT) versus RT alone for women with high-risk endometrial cancer. J ClinOncol 35, 2017 (suppl; abstr 5502)

5. Bourhis J, Auperin A., Alfonsi M, et al. Dose escalation of radiotherapy (RT) for locally advanced head and neck carcinomas treated with concomitant chemotherapy (CT) and RT: results of the GORTEC 2004-01 randomized trial. J ClinOncol 35, 2017 (suppl; abstr6015)

6. Liang H, Xia WX, Lv X, et al. Concurrent chemoradiotherapy with 3-weekly versus weekly cisplatin in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicenter randomized controlled trial (ChiCTR-TRC-12001979). J ClinOncol 35, 2017 (suppl; abstr6006)

7. Noronha V, Joshi A, Patil VM, et al. Phase III randomized trial comparing weekly versus three-weekly (W3W) cisplatin in patients receiving chemoradiation for locally advanced head and neck cancer. J ClinOncol 35, 2017 (suppl; abstr6007)

8. Chen MY, Cao SM, Yang Q, et al. Neoadjuvan chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase III multicenter randomized controlled trial. J ClinOncol 35, 2017 (suppl; abstr6005)

9. Groen HJM, Dingemans AMC, Belderbos J, et al. Prophylactic cranial irradiation (PCI) versus observation in radically treated stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): a randomized phase III NVALT11 study. J ClinOncol 35, 2017 (suppl; abstr8502)

10. Chang J.Y., Senan S., Paul M.A. et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials // Lancet Oncol. – 2015. – Vol.16, №6. – P.630-637

11. Brooks E, Sun B, Zhao L, et al. Salvage guideline for local-regional failure after stereotactic ablative radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer. J ClinOncol 35, 2017 (suppl; abstr8501)

Газета
Российского общества
клинической онкологии

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

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 6. 2017 – тираж
3000 экз. Заказ 500.

Распространяется
бесплатно.

При перепечатке материалов
необходимо получить
разрешение редакции.