

ОПТИМАЛЬНАЯ  
ЦИТОРЕДУКЦИЯ  
ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

C.2

ТРАСТУЗУМАБ  
У БОЛЬНЫХ  
СЕРОЗНЫМ РАКОМ  
ЭНДОМЕТРИЯ

C.3

НОВОСТИ  
ASCO 2018

C.7

ТЕСТИРОВАНИЕ PD-L1  
ПРИ УРОТЕЛИАЛЬНОМ  
РАКЕ

C.9

ЗНАЧЕНИЕ  
МИКРОБИОТЫ  
ПРИ ИММУНОТЕРАПИИ

C.11



# RUSSCO

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО  
КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Официальная газета общества | Выпуск 10 • 2018

## ДОСЬЕ RUSSCO ПО ВКЛЮЧЕНИЮ ЛЕНВАТИНИБА В ПЕРЕЧНИ ЖНВЛП И ОНЛС БЫЛО ПОЛОЖИТЕЛЬНО РАССМОТРЕНО МИНЗДРАВОМ РФ

5 сентября состоялось заседание комиссии Министерства здравоохранения по Жизненно необходимым и важнейшим лекарственным препаратам (ЖНВЛП), на котором рассматривалось включение в список новых препаратов с 2018 года. Список ЖНВЛП предназначен для фиксации максимальной цены, по которой указанные в списке препараты могут закупаться в рамках государственных закупок, в том числе в рамках федеральных и региональных программ, а также для лекарственного обеспечения в рамках программы обязательного медицинского страхования. На практике включение ЖНВЛП дает возможность онкологам назначать препарат и значительно повышает его доступность для онкологических пациентов.

Ежегодно Российское общество

клинической онкологии подает свои предложения по включению препарата(ов) в перечень. Выбор препарата(ов) обсуждается на заседании членов Правления. Досье RUSSCO по включению ленватиниба в перечни ЖНВЛП и ОНЛС было положительно рассмотрено Минздравом РФ.

Ленватиниб относится к классу ингибиторов тирозинкиназы VEGFR и FGFR последнего поколения, продемонстрировал высокую эффективность у больных раком щитовидной железы и в комбинации с эверолимусом у больных раком почки, был зарегистрирован по этим показаниям в РФ. Кроме того, совсем недавно FDA одобрило ленватиниб в качестве терапии первой линии у больных гепатоцеллюлярным раком.

## Д.М.Н. ПРОЦЕНКО СВЕТЛАНА АНАТОЛЬЕВНА СТАЛА ЛАУРЕАТОМ ВСЕРОССИЙСКОГО КОНКУРСА ВРАЧЕЙ 2018 В НОМИНАЦИИ «ЛУЧШИЙ ОНКОЛОГ»



Светлана Анатольевна Проценко, доктор медицинских наук, руководитель отделения химиотерапии и инновационных тех-

нологий НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, председатель Рабочей группы RUSSCO по разработке Практических рекомендаций, вошла в число победителей Всероссийского конкурса врачей 2018 в номинации «Лучший онколог».

Конкурс организовали Министерство здравоохранения РФ, Профсоюз работников здравоохранения РФ и «Медицинская газета». Он проводился в три этапа. На первом этапе определялись победители в трудовых коллективах, на втором были сформированы конкурсные комиссии федеральными органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения, результаты третьего этапа подвела Центральная конкурсная комиссия.

На конкурс поступило 667 работ по двадцати девяти номинациям из пятидесяти шести субъектов Российской Федерации и семи федеральных органов исполнительной власти. Это фото-, видеоматериалы, отзывы пациентов, представляющие заслуги участников состязания.

Несмотря на высокую конкуренцию, строгий отбор и представительный состав – на Всероссийский конкурс врачей номинируются самые выдающиеся и высокопрофессиональные представители медицинских учреждений, Светлана Анатольевна Проценко стала его лауреатом.

Поздравляем коллегу с заслуженной победой и желаем новых наград в будущем!

## RUSSCO БУДЕТ ПРЕДСТАВЛЕНО НА КОНГРЕССЕ ESMO В МЮНХЕНЕ

*Глубокоуважаемые коллеги!*

По приглашению Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) Российское общество клинической онкологии (RUSSCO) будет представлено на ежегодном конгрессе ESMO, который состоится в Мюнхене с 19 по 23 октября 2018 г.

Стенд RUSSCO S4 разместится в зоне Society Village (Hall: B1), в которой будут расположены крупные европейские общества.

Российское общество клинической онкологии в пятый раз участвует в европейских онкологических конгрессах (с 2012 года). Участие позволяет представить европейским коллегам самое большое профессиональное сообщество в России, ознакомиться с целями и задачами организации, найти пути взаимодействия. Кроме того, на стенде RUSSCO можно будет бесплатно зарегистрироваться на Российский онкологический конгресс, вступить в члены Общества и многое другое.

**19 октября 2018, 17:00-19:00, в гостинице «Bayerischer Hof» (адрес: Promenadepl. 2-6, Мюнхен) пройдет симпозиум RUSSCO на ESMO. По окончании симпозиума состоится ужин. Вход свободный.**

MUNICH 2018 ESMO congress

Ежегодный симпозиум  
RUSSCO на конгрессе ESMO

19 ОКТЯБРЯ  
17:00-19:00 МЮНХЕН

## ОПТИМАЛЬНАЯ ЦИТОРЕДУКЦИЯ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ. ЖЕЛАЕМОЕ И ДЕЙСТВИТЕЛЬНОЕ



**Жуков Николай Владимирович**  
Руководитель отдела оптимизации лечения подростков и молодежи с онкологическими заболеваниями ФГБУ «НИИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», доктор медицинских наук, Москва

В настоящее время роль проведения оптимальной циторедукции не вызывает сомнений. Разработаны рекомендации по ее выполнению, различные формы оценки адекватности вмешательства и т.д. Тем более скрупулезности проведения этого крайне важного для больных раком яичников мы ожидаем от участников международных рандомизированных исследований.

Однако недавно проведенное авторами из NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group ретроспективное исследование поставило под сомнение адекватность стандартизации (или, возможно, контроля) оценки оптимальности циторедукции оперирующими хирургами.

В исследование вошли пациенты, принимавшие участие в ранее проведенном исследовании Gynecologic Oncology Group (GOG 218), оценивавшим роль добавления бевацизумаба к первой линии химиотерапии у больных распространенным раком яичников. Из 1873 больных, включенных в базовое исследование, результаты хирургического вмешательства были оценены как оптимальная циторедукция (резидуальные очаги  $\leq 1$  см) у 639 больных. В опубликованный ретроспективный анализ из них вошли 627 пациентов (у 12 не было проведена компьютерная томография до начала цитостатического лечения).

Несмотря на то, что послеоперационная КТ у большинства больных была выполнена достаточно оперативно – в среднем спустя 26

дней после операции (от 1 до 109 дней) и у 75% пациентов интервал между операцией и КТ составил менее 4 недель, у 251 из 627 (40%) больных, операция у которых была оценена хирургами как оптимальная, рентгенологи описали наличие остаточных узлов размером более 1 см. При этом у половины из этих 40% (т.е. у каждого пятого из пациентов, расцененных хирургами как подвергшихся полной циторедукции) было выявлено 3 и более узлов размером более сантиметра. Наиболее часто остаточные узлы обнаруживались в труднодоступных для хирургов-гинекологов отделах брюшной полости – правом верхнем квадранте живота (28,4%), ретроперитонеальных парааортальных лимфоузлах (28,2%) и левом верхнем квадранте живота (10,7%).

Безусловно, с учетом ретроспективного характера исследования и невозможности верификации остаточной болезни, авторы не исключили возможности того, что эти узлы могли быть представлены послеоперационными воспалительными/рубцовыми изменениями. Однако против этого предположения говорит то, что выживаемость больных с расхождением хирургической и рентгенологической оценки полноты циторедукции была значимо хуже. В случае, если на послеоперационном КТ больных, расцененных хирургами как подвергнутые полной циторедукции, не обнаруживалось узлов более 1 см (совпадения оценки), медиана выживаемости составила 18,3 месяца против 12,8 месяца при обнаружении остаточных узлов (HR 1,30; 95% CI 1,08-1,56;  $p=0,0059$ ). Это весьма убедительно свидетельствует об опухолевой природе обнаруженных изменений, хотя и не может исключить того, что данные узлы являлись проявлением быстрого прогрессирования опухоли в интервале между операцией и КТ (и началом химиотерапии, соответственно).

Однако в целом исследование еще раз обращает внимание на то, что оценка адекватности циторедукции в настоящее время весьма трудно стандартизуема и во многом зависит от субъективного взгляда оперирующего хирурга.

### Источник:

*Eskander RN, Kauderer J, Tewari KS, Mannel RS, et al. Correlation between Surgeon's assessment and radiographic evaluation of residual disease in women with advanced stage ovarian cancer reported to have undergone optimal surgical cytoreduction: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2018; 149(3): 525-530.*

## ТРАСТУЗУМАБ УДВАИВАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНОМ РАКЕ ТЕЛА МАТКИ

Результаты исследования 2 фазы свидетельствуют, что добавление трастузумаба к стандартной химиотерапии карбоплатином и паклитакселом у больных серозной карциномой тела матки III-IV стадии с экспрессией HER2/neu увеличивает выживаемость без прогрессирования (ВБП). Для пациентов, которые получали экспериментальную схему в рамках терапии первой линии, медиана ВБП выросла вдвое.

В рандомизированное исследование 2 фазы включили 61 пациентку с III-IV ст. или рецидивом серозной карциномы тела матки. У 71% пациенток была метастатическая болезнь, у 29% был рецидив серозной карциномы. Из числа пациенток с метастазами у 54% было первичное лучевое лечение, у 12% – продолженный рост опухоли после первичной циторедуктивной операции. Пациентки с рецидивом в среднем получили 1 линию химиотерапии. У всех пациенток была отмечена экспрессия HER2/neu. Они были распределены в две группы: первая получила 6 циклов стандартной химиотерапии карбоплатином и паклитакселом (контроль), вторая – ту же химиотерапию + трастузумаб внутривенно до непереносимой токсичности

или прогрессирования. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП).

В окончательный анализ вошли 58 пациенток. Медиана ВБП составила 8,0 мес. в группе контроля и 12,6 мес. в экспериментальной группе (отношение рисков 0,44;  $P=0,005$ ). У пациенток, которые получили данное лечение в рамках первой линии (41 человек), медиана ВБП составила 9,3 мес. в группе контроля и 17,9 мес. в экспериментальной группе (OR 0,40;  $P=0,013$ ). У 17 пациенток, которые получали лечение по поводу рецидива, медиана ВБП составила 6,0 мес. и 9,2 мес. соответственно (OR 0,14;  $P=0,003$ ). Количество и характер нежелательных явлений в обеих группах значительно не различались.

«Очень интересная статья, очень интересный анализ и очень интересное исследование, – говорит Maurie Markman, президент медицины и науки в Cancer Treatment Centers of America (Филадельфия). – Можно возразить, что это должно было быть рандомизированным исследованием 3 фазы [а не 2]. Но если мы начнем такое исследование, результаты будут готовы только через 10 лет. Я абсолютно уверен, что результаты этого хорошо проведенного, хорошо проанализированного исследования, опубликованного в медицинском

журнале с высоким импакт-фактором, должны убедить онкологов, которые лечат пациентов с таким тяжелым диагнозом, рассмотреть добавление трастузумаба».

«Я строго вам рекомендую прочитать эту интересную статью, если в своей практике вы встречаете таких пациентов, – продолжает доктор Maurie Markman. – Результаты довольно важны. Это еще одно исследование, которое можно добавить в арсенал тех [врачей], которые верят в подход прецизионной медицины».

Серозная карцинома тела матки – агрессивный вариант рака эндометрия. Почти в трети случаев серозная карцинома экспрессирует рецепторы к эпидермальному фактору роста 2 (HER2)/neu.

### Источники:

1. Fader AN, Roque DM, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu. *J Clin Oncol.* 2018 Jul 10; 36(20): 2044-2051. Epub 2018 Mar 27.  
2. Maurie Markman, MD. Addition of Trastuzumab Doubles Progression-Free Survival in Previously Untreated Advanced HER2/neu Uterine Cancer. *Medscape Oncology/COMMENTARY*, published July 13, 2018.

## СТИМУЛЯЦИЯ ЯИЧНИКОВ ПРИ ЭКО НЕ ПОВЫШАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ РАКА У ПАЦИЕНТОК С МУТАЦИЕЙ BRCA-1/2

Результаты популяционного исследования в Нидерландах не показали повышения риска развития рака молочной железы (РМЖ) у пациенток с мутацией генов BRCA-1/2, которым проводили стимуляцию яичников с целью последующего экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

В исследование включили 1550 пациенток с мутацией гена BRCA1 и 964 пациентки с мутацией BRCA2. Данные были взяты из ретроспективного когортного исследования NEBON (Hereditary Breast and Ovarian cancer study, Нидерланды) и регистра, который собирает данные предимплантационных генетических диагностик. Пациентки, рожденные до 1940 года, были исключены, поскольку в их репродуктивные годы не было доступно ЭКО.

Из более 2500 включенных пациенток РМЖ зарегистрировали у 938 пациенток (37,3%). Средний возраст составил 40 лет в группе BRCA1 и 44 года в группе BRCA2. Стимуляцию яичников по поводу ЭКО проводили у 76 (3%) пациенток. Средний возраст на начало первого цикла стимуляции составил почти 32 года, средний период наблюдения – 6,5 лет. РМЖ диагностировали у 15 па-

циенток (12 BRCA1 и 3 BRCA2) в группе ЭКО. Связи между стимуляцией яичников по поводу ЭКО и РМЖ не было обнаружено (отношение рисков 0,79). Специфические характеристики, такие как возраст на момент начала первого цикла стимуляции, также не показали никакого влияния (возраст менее 32 лет: OR=1,13).

«Вопрос о том, какое влияние могут оказать различные вмешательства у пациенток с герминальной мутацией генов BRCA, у которых не было профилактических операций, поднимается нередко, – говорит Lee S. Schwartzberg, исполнительный директор West Cancer Center (Мемфис) в комментарии порталу Practice Update. – Результаты исследования свидетельствуют, что женщины, у которых есть мутации генов BRCA, могут быть уверены, что они не повышают свой риск развития рака, если решают пройти ЭКО».

Женщины с мутацией генов BRCA1/2 имеют высокий абсолютный риск развития РМЖ в репродуктивные годы (кумулятивный риск 20% к 38 годам при мутации BRCA1, к 43 годам – при мутации BRCA2). У носителей мутации BRCA1/2 экзогенные и эндогенные эстрогены и прогестогены оказывают влияние на риск РМЖ так же, как и в общей популяции. При ЭКО

поддерживают высокий уровень эстрогенов.

Недавно были опубликованы результаты еще двух популяционных исследований – британского и датского, в которых изучали влияние ЭКО на риск развития рака в общей популяции. Исследователи не обнаружили повышения риска развития РМЖ или рака тела матки. В обеих работах было показано, что в группе ЭКО чаще встречается рак яичников, чем в контрольной популяции. Однако, как отмечают британские и датские авторы, у всех этих пациенток были и другие факторы риска развития рака яичников помимо ЭКО.

### Источники:

1. Inge A. P. Derks-Smeets, et al. Ovarian stimulation for IVF and risk of primary breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. *British Journal of Cancer*, 2018, published 25 June 2018.  
2. Ovarian Stimulation for IVF and Risk of Primary Breast Cancer in BRCA1/2 Mutation Carriers. *PracticeUpdate*, published July 5, 2018.  
3. Nancy A. Melville. Breast and Gynecological Cancer Risk Is Minimal With IVF. *Medscape Medical News*, published July 12, 2018.  
4. ESHRE 2018: Large Population Study Does Not Find Causal Link Between Assisted Reproduction and Ovarian Cancer Risk. *The ASCO Post*, published July 12, 2018.

# ДОБАВЛЕНИЕ ТРАСТУЗУМАБА К ХИМИОТЕРАПИИ УЛУЧШАЕТ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СЕРОЗНЫМ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ



**Тюляндин Сергей Алексеевич**  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Рак эндометрия – наиболее часто диагностируемая опухоль женской половой сферы с тенденцией постоянного роста заболеваемости. Серозный рак эндометрия относится к агрессивному гистологическому варианту опухоли в отличие от часто встречающейся эндометриодной аденокарциномы. Частота обнаружения серозного рака в эндометрии

составляет 3-10%, при этом эта форма ответственна за 39% всех смертей от рака эндометрия. У большинства женщин серозный рак матки диагностируется на этапе диссеминации опухолевого процесса. Агрессивное течение с ранней диссеминацией ответственно за низкую 5-летнюю выживаемость, которая составляет 41% и 75% при серозном раке и эндометриодной аденокарциноме. В связи с относительной редкостью этого гистологического варианта тактика лечения серозного рака матки разработана плохо. Обычно выполняют экстирпацию матки с придатками, хирургическое стадирование и проведение химиотерапии комбинацией платины и таксанов.

Серозный рак матки отличается по характеру молекулярных нарушений от эндометриодной аденокарциномы, при которой наиболее часто наблюдается нарушение функции гена PTEN. При серозном раке матки отмечается высокая частота мутации p53 и гиперэкспрессия HER2, наблюдаемая у большинства больных. Трастузумаб – моноклональное антитело, блокирующее активность рецептора HER2, – продемонстрировал свою эффективность у больных

раком молочной железы и желудка при гиперэкспрессии HER2. Поэтому выглядит логичным решение изучить эффективность комбинации химиотерапии и трастузумаба у больных серозным раком матки с гиперэкспрессией HER2 в рамках рандомизированного исследования II фазы.

В исследовании включались больные с морфологически подтвержденным диагнозом серозного рака тела матки с изначально диссеминированным процессом или прогрессирующим заболеванием после ранее выполненной операции, лучевой терапии и химиотерапии. У всех больных имелась гиперэкспрессия HER2 3+ по данным иммуногистохимии или амплификация гена HER2 по данным FISH. Все больные, включенные в исследование, не могли получать более 3 линий химиотерапии, интервал между последним введением химиопрепарата и началом лечения в исследовании должен превышать 6 месяцев. В случае лечения доxorubicinom его кумулятивная доза должна быть менее 320 мг/м<sup>2</sup> при нормальной сократительной функции левого желудочка по данным эхокардиографии. Все больные, включенные в исследование, получали химиотерапию

карбоплатином в дозе AUCx5 и паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели 6 циклов только или в сочетании с трастузумабом в начальной дозе 8 мг/кг с последующим введением 6 мг/кг каждые 3 недели до признаков прогрессирования или токсичности. При рандомизации учитывались следующие стратификационные факторы: первично диссеминированные рецидивы, наличие резидуальной болезни при выполнении операции. Основным критерием эффективности терапии была медиана времени до прогрессирования.

В исследование было включено 58 больных: 28 – в группу химиотерапии и 30 – в группу химиотерапии и трастузумаба. Диссеминированный процесс при постановке диагноза и рецидив после ранее проведенного лечения был зафиксирован у 41 и 14 пациенток. Среди всех пациенток медиана времени до прогрессирования составила 8,0 мес. в группе химиотерапии и 12,6 мес. в группе химиотерапии и трастузумаба, что соответствует достоверному снижению относительного риска прогрессирования на 56% (HR=0,44; p=0,005). У больных III-IV стадией заболевания проведение подобной терапии в пер-

вой линии привело к увеличению медианы времени до прогрессирования при добавлении трастузумаба с 9,3 мес. до 17,9 мес. (HR=0,40; p=0,013). У больных с рецидивами заболевания эти показатели были соответственно 6,0 мес. и 9,2 мес. (HR=0,14; p=0,003). Объективный ответ зарегистрирован у 74% больных в группе трастузумаба и химиотерапии и у 44% больных в группе химиотерапии только. Добавление трастузумаба не привело к увеличению токсичности проводимой химиотерапии.

Таким образом, данное исследование убедительно демонстрирует необходимость добавления трастузумаба к планируемой химиотерапии у больных серозным раком матки с гиперэкспрессией или амплификацией HER2.

## Литература:

Fader A.N., Roque D.M., Siegel E., et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel versus carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in uterine serous carcinomas that overexpress human epidermal growth factor receptor 2/neu. *J. Clin. Oncol.* Published online March 27, 2018.

# АПАТИНИБ В КОМБИНАЦИИ С ПЕРОРАЛЬНЫМ ЭТОПОЗИДОМ В ЛЕЧЕНИИ ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНОГО/РЕФРАКТОРНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ. ИССЛЕДОВАНИЕ AEROC

Комбинация ингибитора тирозинкиназы апатиниба и перорального этопозиды позволяет добиться объективного ответа и стабилизации болезни более чем у половины интенсивно предлеченных больных с платинорезистентным или платинорефрактерным рецидивом рака яичников. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 8,1 месяца, медиана длительности ответа – 7,4 месяца.

В исследовании 2 фазы AEROC приняли участие 35 больных платинорезистентным или платинорефрактерным раком яичников ПСС (57%) или IVB (24%) стадии. Средний возраст составил 55 лет. У большинства пациентов была серозная аденокарцинома high-grade (77%), 63% получили от 3 до 6 линий химиотерапии (ХТ). Все они получали апатиниб 500 мг ежедневно длительно и этопозид 50 мг перорально 1-14 дни каждые три недели. Этопозид пациенты принимали максимально до 6 курсов, все лечение продолжали до прогрессирования или непереносимой токсичности. Первичной конечной точкой была частота объективных ответов (ЧОО) по RECIST v.1.1. Медиана длительности наблюдения на момент анализа составила 4,5 месяца. К этому времени 15 па-

циентов продолжали получать лечение, а 20 пациентов (57%) вышли из исследования. Половина из них (10 человек) завершила исследование из-за прогрессирования заболевания, 4 пациента – по причине токсичности (нейтропения, анемия, артериальная гипертензия и ладонно-подошвенный синдром). Другие пациенты прекратили испытание по причинам, не имеющим отношения к лечению.

Объективные ответы удалось зарегистрировать у 19 из 35 пациентов (54%), которые были включены в исследование изначально (intention-to-treat), и у 19 из 31 (61%), которые участвовали в протоколе. Стабилизация болезни была зарегистрирована у 30 человек (86%). Медиана ВБП составила 8,1 месяца. Медиана длительности ответа составила 7,4 месяца.

Наиболее частыми нежелательными явлениями 3-4 ст. были нейтропения (17 человек, 50%), слабость (11 человек, 32%), анемия (10 человек, 29%), мукозит (8 человек, 24%), тромбоцитопения (18%), ладонно-подошвенный синдром (15%) и рвота (15%). Серьезные нежелательные явления, требующие госпитализации, были зарегистрированы у двух пациенток: у одной – анемия и ано-

рекция, у второй – асцит вследствие прогрессирования заболевания. Во время лечения никто из пациентов не погиб.

«Применение при раке яичников препаратов, направленных на VEGF или VEGFR, уже не ново, – пишет в комментарии к оригинальной статье Charlie Gourley из Nicola Murray Ovarian Cancer Research Centre, University of Edinburgh (Эдинбург, Великобритания). – Но это первая успешная комбинация у такой интенсивно предлеченной популяции пациентов, к тому же – с платинорефрактерным рецидивом».

Самые первые исследования с бевацизумабом, как пишет Charlie Gourley, были связаны с большим количеством перфораций ЖКТ. Тенденция была такова, что чем больше линий ХТ получили пациенты, тем больше была вероятность перфорации. Как следствие, в исследовании AURELIA (на основании которого одобрили применение бевацизумаба при платинорефрактерных рецидивах) пациентов отбирали весьма тщательно: не более двух линий ХТ, отсутствие кишечной непроходимости или вовлечения ЖКТ в ананамнезе. Примерно так же было и с исследованием MITO 11 (пазопа-ниб + паклитаксел).



«Это всегда казалось удивительным, что антиангиогенную терапию, которая эффективна при резистентности к платине, нельзя использовать у интенсивно предлеченных пациентов, – недоумевает Charlie Gourley. – Тем не менее, в исследовании Lan и соавт. участвовало 77% пациентов, которые получили от 3 до 6 линий ХТ, и никаких эпизодов перфорации ЖКТ не было отмечено. Видимо, селективные VEGFR2 ингибиторы тирозинкиназы имеют меньшую предрасположенность для серьезных осложнений со стороны ЖКТ, чем моноклональные анти-VEGF антитела».

Апатиниб – пероральный ингибитор

тирозинкиназы, который избирательно угнетает рецептор 2 VEGF. Впервые эффективность сочетания антиангиогенной и химиотерапии было показано в исследовании AURELIA, в котором изучали бевацизумаб + ХТ. Тогда у пациентов с платинорезистентным или платинорефрактерным раком яичников ЧОО составила 27,3%, медиана ВБП – 6,7 месяца. В исследовании MITO 11 комбинация пазопаниба и еженедельного паклитаксела позволила достичь ЧОО 56%, медианы ВБП – 6,35 месяца.

## Источники:

1. Chun-Yan Lan, Yin Wang, et al. Apatinib combined with oral etoposide in patients with platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer (AEROC): a phase 2, single-arm, prospective study. *Lancet Oncol* 2018. Published online: August 3, 2018. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30349-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30349-8).

2. Charlie Gourley. Apatinib and etoposide: surprising efficacy of an oral combination. *Lancet Oncol* 2018. Published online: August 3, 2018. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30444-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30444-3).

3. Matthew Stenger. Apatinib and Oral Etoposide in Platinum-Resistant/Refractory Ovarian Cancer. *The ASCO Post*. Posted: August 14, 2018.

# ОНЛАЙН СЕРВИС ПО НАПРАВЛЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ В ИССЛЕДОВАНИЯ



**Д.А. Носов,**  
член Правления RUSSCO

Совсем недавно в России начал работать онлайн сервис по направлению пациентов в клинические исследования. Основными его пользователями являются практикующие врачи-онкологи, но создавался он в первую очередь для пациентов. С его помощью планируется расширить доступ пациентов к инновационным противоопухолевым препаратам, которые изучаются в рамках международных и отечественных клинических исследований, проводимых в ведущих онкологических учреждениях на территории РФ. При этом, для больного консультация, обследование и лечение в рамках клинического исследования являются абсолютно бесплатными вне зависимости от того в каком учреждении данное исследование проводится. Внедрение онлайн сервиса в общую клиническую практику является совместным проектом RUSSCO и «Агентства Клинических Исследований» (АКИ).

Для обсуждения особенностей работы сервиса корреспондент Газеты RUSSCO беседовал с членом правления RUSSCO проф. Д.А.Носовым и Генеральным директором «Агентства Клинических Исследований» Алексеем Гурочкиным.

**- Что такое клиническое исследование и почему создание подобной функционирующей электронной платформы очень важно?**

Д.А. Носов: «Любое клиническое исследование является неотъемлемой частью изучения инновационных противоопухолевых лекарственных препаратов или новых лечебных подходов с целью повышения эффективности и/или безопасности лечения онкологических больных. Все клинические исследования проходят процедуру регистрации и одобрения национальными регуляторными органами (в России Министерство Здравоохранения РФ), а их проведение регламентируется специальными международными правилами. Как правило, в рамках исследования проводится сравнение нового инновационного препарата или подхода с уже существующим стандартом лечения. Для больного участие в исследовании - это возможность получить либо стандартное лечение с использованием не всегда доступных в рутинной практике дорогостоящих препаратов, либо дополнительный шанс получить новейшие лекарственные субстанции или комбинацию таргетных препаратов еще до их официальной регистрации в России. В США, например, совсем недавно был принят закон разрешающий доступ онкологических больных к



**А.Б. Гурочкин,**  
генеральный директор «АКИ»

незарегистрированным препаратам, прошедшим первые фазы клинических исследований и предварительно продемонстрировавших свою эффективность. Для лечебного учреждения это возможность уменьшить финансовое бремя, связанное с назначением дорогостоящих противоопухолевых препаратов за счет бюджета медицинского учреждения. RUSSCO планирует использовать данную платформу для организации и проведения отечественных многоцентровых кооперированных исследований. Тем более, что критерии включения больных постоянно усложняются и отбор пациентов в исследования осуществляется в зависимости от наличия того или иного молекулярного нарушения»

**- Каков принцип работы данного сервиса?**

А.Б. Гурочкин: «Практикующий врач-онколог во время визита к нему пациента заходит на сайт АКИ и в онлайн режиме проверяет на сайте есть ли в настоящий момент клиническое исследование, которое соответствует диагнозу пациента. Если такое исследование идентифицировано, то врач оценивает соответствует ли его пациент ключевым критериям отбора в данное клиническое исследование и доводит основную информацию об исследовании до пациента. Все это занимает несколько минут. В случае заинтересованности пациента участвовать в клиническом исследовании врач вносит в базу данных сайта АКИ информацию о больном, на основании которой далее врач-исследователь приглашает пациента на бесплатную консультацию и обследование в одно из специализированных лечебных учреждений, где данное исследование проводится. В случае соответствия больного всем критериям отбора в исследование, он включается в него и получает все необходимое лечение, основанное на международных стандартах»

**- Что необходимо сделать врачу-онкологу, чтобы направить больного на лечение в рамках клинического исследования через онлайн сервис АКИ?**

А.Б. Гурочкин: «Прежде всего врач-онколог должен зарегистрироваться и авторизоваться на сайте АКИ. Это позволит ему видеть список всех клинических исследований, которые открыты для набора пациентов, а также знакомиться с внутренними новостями сайта. После авторизации заинтересованному врачу-онкологу будет направлено предложение заключить договор с АКИ об оказании возмездных консультационных

услуг»

**- Требуется ли оформление какого-либо официального направления в клиническое исследование? И в каком объеме больной предварительно должен быть обследован?**

А.Б. Гурочкин: Для направления пациента в исследование не требуется оформления никакого официального документа от имени лечебного учреждения. Как правило, необходимой и достаточной информацией о заболевании является клинический диагноз, стадия процесса, гистологический вариант опухоли, наличие/отсутствие специфической терапии в анамнезе, некоторые показатели общего/биохимического анализа крови, а также в некоторых случаях данные о молекулярно-генетических особенностях опухоли.

**- Каким образом врач-онколог сможет понять есть ли подходящее исследование для конкретного пациента и внести информацию о пациенте в электронный сервис АКИ? И сколько времени это в среднем занимает?**

А.Б. Гурочкин: Практикующий врач может подобрать исследование в каталоге АКИ за несколько шагов: выбрать нозологию, стадию, морфологический вариант и/или биологический подтип (если есть), а также вид предполагаемой терапии. После этого он увидит перечень клинических исследований и заходя внутрь каждого из них сможет ознакомиться с основной информацией об исследовании, включая основные критерии отбора пациентов, предлагаемые для лечения препараты, режим лечения, частоту визитов к врачу для проведения обследований. Информация о пациенте загружается лично врачом-онкологом на сайт

АКИ в пределах своей персональной страницы, в среднем это занимает не более 5-10 мин. Страница каждого врача-онколога защищена от доступа других пользователей, кроме того предусмотрена идентификация пациента и возможно отслеживание его статуса. В случае позитивного решения о включении больного в клиническое исследование врач-онколог будет извещен через сайт АКИ и его услуга оплачена.

**- Как долго длится рассмотрение врачом-исследователем информации, предоставленной ему по конкретному пациенту – кандидату для лечения в клиническом исследовании?**

А.Б. Гурочкин: Длительность ожидания ответа, как правило, составляет не более 3 рабочих дней. Врач-онколог получит ответ напрямую от врача-исследователя через сайт АКИ.

**- Клиника, которая может принять пациента для лечения в рамках клинического исследования, находится в том же городе, где проживает сам пациент? И если нет, то помогает ли АКИ организовать поездки пациента в другой город?**

А.Б. Гурочкин: Клиники, проводящие клинические исследования, не всегда расположены в том же городе, где проживает пациент, но при наличии таковых всегда будет рассмотрена возможность предоставить больному возможность лечиться в городе максимально приближенном к месту его проживания. В отдельных клинических исследованиях поездки пациентов оплачивается компанией спонсором исследования, но подобную возможность необходимо обсудить дополнительно.

**- Как решается вопрос защиты персональных данных (врача-онколога, пациента)?**

А.Б. Гурочкин: В соответствии с применимым законодательством РФ врач-онколог и пациент подписывают соглашение об использовании их персональной информации, сервер АКИ выполняет необходимые меры защиты данных, которые полностью соответствуют законодательству.

**- Для каких именно пациентов есть в настоящий момент возможность получить лечение в рамках клинического исследования?**

А.Б. Гурочкин: В настоящее время на сайте зарегистрировано 450 онкологов и уже представлена информация о 19 клинических исследованиях, которые проходят в 12 лечебных учреждениях. География исследовательских центров постоянно расширяется: Москва, С-Петербург, Владимир, Архангельск, Иваново, Калуга, Челябинск. Уже сейчас можно найти подходящие исследования для пациентов раком легкого, раком молочной железы, уротелиальным раком, раком щитовидной железы, колоректальным раком, гепатоцеллюлярным раком. Список исследований и соответственно возможности выбора будут постоянно расширяться.

На XXII Российском онкологическом конгрессе (13-15 ноября 2018, Москва) для врачей и исследователей будет организован обучающий семинар (workshop), в ходе которого можно будет обсудить механизмы улучшения взаимодействия между практикующими врачами и врачами-исследователями на платформе данного электронного сервиса. Контактная информация АКИ: [www.ctagency.ru](http://www.ctagency.ru)

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕЖИМА NEPA В ПРЕДОТВРАЩЕНИИ РАЗВИТИЯ ТОШНОТЫ И РВОТЫ, ИНДУЦИРОВАННЫХ ПРОВЕДЕНИЕМ ВЫСОКОЭМЕТОГЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ (результаты рандомизированного исследования III фазы)

Одним из способов лечения тошноты и рвоты, индуцированных проводимой высокоэметогенной химиотерапией/таргетной терапией, является одновременное назначение нескольких групп антиэметиков. В одном из исследований, опубликованном не так давно в журнале *Annals of Oncology*, было показано, что комбинация NEPA (нетупитант, высокоселективный антагонист NK1 рецептора, в дозе 300 мг + палонсетрон [PALO], блокатор серотониновых 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов, в дозе 0,50 мг) обладает большей эффективностью, чем PALO, в способности предотвращать развитие тошноты и рвоты у больных, получающих режимы терапии на основе цисплатина и антрациклинов/циклофосфамида. Данное исследование является первым анализом, позволяющим напрямую сравнить комбинацию NEPA с апрепитантом/гранисетроном. Основной целью этого рандомизированного двойного слепого исследования III фазы, проведенного в странах Азии, было показать, что однодневный режим NEPA является не менее эффективным, чем 3-дневный режим апрепитант/гранисетрон. Сравнение было выполнено у больных, которым впервые была назначена высокоэметогенная химиотерапия на основе цисплатина. Помимо сравниваемых антиэметиков, все участники получали таблетированный дексаметазон в 1-14 дни. Основным критерием эффективности была частота полного ответа (отсутствие рвоты/необходимости назначения дополнительных лекарств) в течение первых 120 часов. Помимо этого в целом оценивались отсутствие рвоты и выраженной тошноты, а также необходимость назначения дополнительных лекарств на протяжении всего лечения. В общей сложности были проанализированы 828 больных. Большинство из них (71%) были мужчинами. Медиана возраста составила 54,5 года. Практически у всех участников общесоматический статус по шкале ECOG составил 0-1. У 58% пациентов был рак легкого. Согласно полученным результатам режим NEPA оказался не менее эффективным, чем контрольный режим, при оценке полного ответа. Его частота составила 73,8% в первой группе и 72,4% во второй группе (95% ДИ -4,5...7,5%). Аналогичными были результаты, касающиеся частоты отсутствия рвоты (75,0% и 74,0% соответственно; 95% ДИ -4,8...6,9%) и выраженной тошноты (75,7% и 70,4% соответственно; 95% ДИ -0,6...11,4%). В группе исследуемого режима большее число больных не получало дополнительные антиэметики (96,6% и 93,5% соответственно; 95% ДИ 0,2-6,1%). Профиль безопасности режима NEPA был схож с контрольным антиэметическим режимом.

Источник: L Zhang, S Lu, J Feng, et al. *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue 2, 1 February 2018, Pages 452-458.

# КОНГРЕСС ASCO 2018

## СОРАФЕНИБ В ЛЕЧЕНИИ ДЕСМОИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ И ФИБРОМАТОЗА. ИССЛЕДОВАНИЕ ALLIANCE A091105

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 3 фазы показало, что пациенты с нерезектабельными десмоидными опухолями хорошо переносят сорафениб, а риск прогрессирования снижается в 7 раз. В группе плацебо также регистрировали частичные ответы.

В проспективное исследование включили 87 больных с нерезектабельными десмоидными опухолями и без отдаленных метастазов. Средний возраст пациентов составил 37 лет. Почти три четверти включенных – женщины, 62% никогда не получали химиотерапию, 8% получали ранее лучевую терапию. Больные были рандомизированы 2:1 в группы сорафениба и плацебо, стратификацию проводили в зависимости от локализации опухоли и выражен-

ности болевого синдрома. Пациенты в экспериментальной группе получали сорафениб 400 мг внутрь один раз в день. Пациенты с прогрессирующим были расслеплены. В случае если они ранее получали плацебо, им предлагали сорафениб.

Первичной конечной точкой в исследовании была выживаемость без прогрессирования (ВБП), вторичными – частота объективных ответов (ЧОО), общая выживаемость и токсичность. Медиана ВБП в группе плацебо составила 9,4 месяца, в группе сорафениба не была достигнута (отношение рисков 0,14;  $p < 0,0001$ ). ЧОО составила 21% для плацебо и 33% для сорафениба ( $p = 0,3$ ). Нежелательные явления 3-4 степени чаще встречались в группе сорафениба (33% против 14%), в основном это

были сыпь, артериальная гипертензия, слабость и болевой синдром.

«Важно, что мы включали в исследование только тех больных, которые в самом деле нуждались в лечении, – говорит Mrinal Gounder, один из авторов исследования. – Это были либо неоперабельные опухоли (или противопоказания к операции), либо бурное прогрессирование: увеличение очагов более чем на 10% по RECIST в последние полгода. Также мы включали пациентов с симптомной болезнью по данным опросников, которые помогли оценить, насколько выражена боль и как она влияет на повседневную активность или сон». «Мы получили интересные результаты, когда анализировали ответы, – продолжает Mrinal Gounder. – ЧОО для сорафениба составила 33%. Как

правило, пациенты отвечали на лечение после двух месяцев терапии.

На данный момент все пациенты, которым помогает сорафениб, продолжают все еще получать его. То, что мы увидели в группе плацебо, даже более любопытно: в то время как большинство пациентов в этой группе прогрессировало, 20% ответили на лечение. Самый ранний частичный ответ на плацебо составил 9 месяцев. Это первые проспективные данные, которые свидетельствуют, что некоторые пациенты выигрывают от динамического наблюдения».

Десмоидные опухоли – редкий вид злокачественного заболевания соединительной ткани, возникает в основном у молодых людей с частотой примерно 1000 человек в

год. Десмоидные опухоли имеют инфильтративный характер, часто сопровождаются болью, потерей подвижности, обструкцией кишечника и компрометируют внутренние органы. Часто связаны с семейным аденоматозным полипозом и синдромом Гарднера. Основной метод лечения – хирургический, но высока частота рецидивов и периперационной летальности. В отношении системной терапии до сих пор нет единого стандарта первой линии. Небольшие исследования свидетельствуют об эффективности режимов на основе доксорубина, метотрексата, винбластина и иматиниба.

### Источники:

1. Gounder MM, Mahoney MR, Van Tine BA, et al. Phase III, randomized, double blind, placebo-controlled trial of sorafenib in desmoid tumors (Alliance A091105). 2018 ASCO Annual Meeting, abstract 11500, presented June 4, 2018.
2. NCI Press Release. NIH-funded study shows sorafenib improves progression-free survival for patients with rare sarcomas. National Cancer Institute, posted March 28, 2018.

## ТЕМОЗОЛОМИД + КАПЕЦИТАБИН У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ. ИССЛЕДОВАНИЕ ECOG-ACRIN CANCER RESEARCH GROUP (E2211)

Рандомизированное исследование 2 фазы показало, что у больных метастатическими/нерезектабельными нейроэндокринными опухолями (НЭО) комбинация темозоломида + капецитабин увеличивает выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ). На сегодня это лучшие результаты в терапии НЭО.

В исследовании E2211 приняли участие 144 пациента (средний возраст 62 года, 44% – женщины). У всех больных были метастатические или нерезектабельные НЭО низкого или среднего риска. Никто из них ранее не лечился темозоломидом, капецитабином, дакарбазином или 5-фторурацилом. Первая группа получала темозоломид 200 мг/м<sup>2</sup> внутрь 1 раз в сутки дни 1-5, вторая – темозоло-

мид 200 мг/м<sup>2</sup> внутрь 1 раз в сутки 10-14 дни и капецитабин 750 мг/м<sup>2</sup> внутрь дважды в день дни 1-14 каждые 28 дней.

Первичной конечной точкой исследования была ВБП, вторичными – ОВ, частота объективных ответов и токсичность. Медиана длительности наблюдения составила 29 месяцев. Медиана ВБП составила 22,7 месяца в экспериментальной группе, 14,4 месяца в группе монотерапии темозоломидом (отношение рисков 0,58;  $p = 0,023$ ). Медиана ОВ составила 38 месяцев для темозоломида, а в группе темозоломид-капецитабин не была достигнута (ОР 0,41;  $p = 0,012$ ). Уровень нежелательных явлений был ожидаемо выше в экспериментальной группе, но они были управляемыми.

David H. Ilson, ответственный редактор NEJM Journal Watch Oncology and Hematology, включил E2211 в рейтинг исследований, которые способны изменить существующие клинические рекомендации. Но некоторые эксперты предпочитают высказываться более осторожно.

«Интересно, что частота объективных ответов не изменилась при добавлении капецитабина к темозоломиду, в обеих группах она была примерно одинаковой, – пишет Jeffrey J. Kirshner, член Hematology Oncology Assoc of Central New York и директор по исследованиям HOACNY Community Clinical Oncology Program. – Это не может не вызывать вопросов относительно валидности полученных данных. Посмотрим, что покажут более зрелые

результаты».

Лечебных опций, позволяющих добиться ответа у больных распространенными НЭО, не очень много. Аналоги соматостатина, эверолимус и сунитиниб увеличивают медиану ВБП, но имеют низкий уровень ответа. До недавнего времени только ретроспективные и небольшие проспективные исследования изучали терапию на основе темозоломида и темозоломида в комбинации с капецитабином.

Темозоломид – пероральный алкилирующий агент, одобренный для лечения анапластической астроцитомы и глиобластомы. Предполагают, что недостаток экспрессии Об-метилгуанин-ДНК-трансферазы (МГДТ) может служить маркером эффективности ответа на темозоло-

мид. Капецитабин нарушает целостность МГДТ, усиливая эффект темозоломида.

### Источники:

1. Kunz PL, Catalano PJ, Nimeiri H, et al. A randomized study of temozolomide or capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2211). 2018 ASCO Annual Meeting, abstract 4004, presented Monday, June 4, 2018.
2. Temodar label. Last updated Feb 2011.
3. David H. Ilson. ASCO 2018 Report – Gastrointestinal Cancer. NEJM Journal Watch, June 15, 2018.
4. Jeffrey J. Kirshner. Ten Practice Changes That I Will Make After Attending ASCO 2018. Expert Opinion/Commentary. PracticeUpdate, June 7, 2018.

## РАМУЦИРУМАБ ВО ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПЕЧЕНИ. ИССЛЕДОВАНИЕ REACH-2

По данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 3 фазы, рамудирумаб после сорафениба в терапии метастатического гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) у пациентов с высоким уровнем АФП снижает риск смерти почти на 30%. В исследование были включены 292 пациента с гистологически/радиологически верифицированной гепатоцеллюлярной карциномой, у которых по BCLC диагностирована стадия С или В, по Child-Pugh класс А, ECOG 0-1, биохимические маркеры функции печени были без значимых отклонений, а изначальный уровень АФП составил  $\geq 400$  нг/мл. Все они получали сорафениб в качестве терапии первой линии. Далее больные были рандомизированы 2:1 в группы рамудирумаб или плаце-

бо. Пациенты в экспериментальной группе получали рамудирумаб 8 мг/кг один раз в две недели внутривенно, вторая группа – плацебо в таком же режиме.

Первичной конечной точкой была общая выживаемость (ОВ), вторичными – выживаемость без прогрессирования (ВБП) и частота объективных ответов (ЧОО) по данным RECIST v1.1. ОВ в группе рамудирумаба составила 8,5 месяца, в группе плацебо – 7,3 месяца (отношение рисков 0,71;  $p = 0,0199$ ), ВБП – 2,8 против 1,6 месяца соответственно (ОР 0,452;  $p < 0,0001$ ). ЧОО составила 4,6% против 1,1% ( $p = 0,1156$ ), а уровень контроля болезни (ЧОО + стабилизация) – 59,9% против 38,9% ( $p = 0,0006$ ). Нежелательные явления 3 степени в экспериментальной группе встре-

чались у  $\geq 5\%$  пациентов, чаще всего это была гипертензия (12,2%) и гипонатриемия (5,6%).

В июле 2014 года были опубликованы результаты первого исследования REACH, в котором так же сравнивали рамудирумаб и плацебо у пациентов с ГЦР. Медиана ОВ в экспериментальной группе составила 9,2 месяца, а в группе плацебо – 7,6 месяца. Численную разницу в 1,6 месяца не сочли статистически значимой (ОР 0,87;  $p = 0,14$ ).

Позднее удалось выделить подгруппу пациентов, у которых был наибольший выигрыш в лечении – это были пациенты с высоким изначальным уровнем АФП. У пациентов с АФП более 400 нг/мл медиана ОВ составила 7,8 месяца в группе рамудирумаба и 4,2 месяца в группе плацебо

(ОР 0,674;  $p = 0,0059$ ). Напротив, у пациентов с АФП менее 400 нг/мл медиана ОВ в экспериментальной группе составила 10,1 месяца, а в контрольной группе – 11,8 месяца.

Рамудирумаб – человеческий IgG1, подавляет активацию VEGFR2 и ангиогенез в целом. В настоящее время FDA одобрило рамудирумаб для лечения рака легкого, колоректального рака, рака желудка и аденокарциномы пищевода-желудочного перехода.

ГЦР занимает второе место в мире в числе причин смертности. Высокий уровень АФП связан, как правило, с неблагоприятным прогнозом. На данный момент в качестве терапии первой и второй линии одобрены сорафениб и регорафениб. Ниволумаб одобрен в качестве терапии второй

линии в США. Определенное преимущество демонстрируют ленватиниб и кабозантиниб.

### Источники:

1. Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J, et al. REACH-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib. 2018 ASCO Annual Meeting, abstract 4003, presented June 4, 2018.
2. Jason Harris. Ramucirumab Improves Survival in Second-Line HCC. OnLive, published Apr 4, 2018.
3. Zhu AX, Park JO, Ryoo B-Y, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015; 16(7): 859-70.

# БОЛЬНЫМ УРОТЕЛИАЛЬНЫМ РАКОМ ПОТРЕБУЕТСЯ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ PD-L1 ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ АТЕЗОЛИЗУМАБА И ПЕМБРОЛИЗУМАБА. КАКОЙ МЕТОД ОЦЕНКИ ВЫБРАТЬ? ИССЛЕДОВАНИЕ RUSSCO-RSP



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

В конце августа 2018 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) изменило инструкцию по применению двух препаратов – пембролизумаба и атезолизумаба – у больных местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком, которые ранее не получали лекарственное лечение и не являются кандидатами для цисплатин-содержащей химиотерапии. Теперь этим пациентам потребуются определение экспрессии PD-L1 перед назначением атезолизумаба или пембролизумаба.

## Половина больных уротелиальным раком не может получать цисплатин-содержащую химиотерапию в первой линии

Более 50% всех пациентов не способны получить весьма токсичную терапию на основе цисплатина в первой линии в связи с неудовлетворительным общим состоянием и наличием сопутствующих заболеваний. Замена цисплатина на карбоплатин не дает желаемого результата по эффективности. Кроме того, 20% больных не могут получить или прерывают лечение карбоплатином тоже.

## Атезолизумаб как вариант терапии первой линии у больных с экспрессией PD-L1

Атезолизумаб – первый ингибитор контрольных точек, одобренный для лечения уротелиального рака. Одобрение атезолизумаба в первой линии терапии больных, которые не подлежат лечению цисплатином, было основано на результатах крупного исследования 2 фазы IMvigor210. В нем приняли участие 123 пациента в 47 центрах. Атезолизумаб назначался в стандартном режиме (1200 мг, внутривенно, каждый 21 день до прогрессирования). Главным критерием в исследовании была оценка частоты объективных ответов, как в общей группе пациентов, так и в группе с экспрессией PD-L1. При медиане наблюдения 17,2 мес. частота объективных ответов достоверно превысила

исторические значения и составила 23%, а в группе с выраженной экспрессией PD-L1 – 28%. Ответы были длительными, медиана продолжительности не достигнута. Медиана общей выживаемости составила 15,9 мес.

Под экспрессией PD-L1 в этом исследовании подразумевалось количество окрашенных иммунных клеток, инфильтрирующих опухоль,  $\geq 5\%$ , определяемое методом иммуногистохимии с использованием клона антител SP142 (Ventana).

На основании позитивных результатов исследования FDA расширило показания к назначению атезолизумаба в первой линии терапии распространенного уротелиального рака, рекомендовав его пациентам с экспрессией PD-L1 5% и более.

## Пембролизумаб как вариант терапии первой линии у больных с экспрессией PD-L1

Решение об ускоренном одобрении пембролизумаба в качестве первой линии терапии было принято больше года назад и основывалось на результатах клинического исследования 2 фазы KEYNOTE-052. В данном исследовании приняли участие 370 больных, которым невозможно было проведение химиотерапии на основе цисплатина. Все больные получали пембролизумаб (200 мг, внутривенно, каждые 3 недели). Первичной конечной точкой была частота объективных ответов в общей группе и у больных с экспрессией PD-L1. При медиане наблюдения 5 мес. частота объективных ответов составила 24%, а медиана длительности ответа не была достигнута. Частота ответов была существенно выше у пациентов с экспрессией PD-L1 и составила 39%. Под экспрессией PD-L1 в этом исследовании подразумевалось соотношение суммы окрашенных опухолевых клеток и инфильтрирующих опухоль лимфоцитов к числу инфильтрирующих опухоль лимфоцитов  $\geq 10\%$ , определяемое методом иммуногистохимии с использованием клона антител 22C3 (Dako).

Учитывая высокую частоту объективных ответов в группе PD-L1-положительных больных, FDA добавило в инструкцию возможность оценки статуса PD-L1 до назначения препарата с последующим применением пембролизумаба у больных с экспрессией 10% и более, не способных получать терапию цисплатином. Обновления коснулись только первой линии терапии. В отношении применения ингибиторов контрольных точек во второй линии терапии показания не изменились.

Замена химиотерапии на ингибиторы контрольных точек со всех позиций оказалась удачной

В исследованиях только 5% и 8% больных перестали получать пембролизумаб и атезолизумаб соответственно в связи с развитием неприемлемой токсичности.

Частота серьезных нежелательных явлений составила 16% для обоих препаратов. Применение атезолизумаба и пембролизумаба позволило не только снизить токсичность, но и увеличить эффективность, повысив частоту ответов в 2 раза по сравнению с химиотерапией, а у пациентов, экспрессирующих PD-L1, – в 3 раза. Следовательно, как это бы ни казалось парадоксальным, больные, которые ранее вовсе не могли получить какое-либо лечение, теперь его получают, и оно окажется более эффективным, чем терапия больных, имеющих физический ресурс для цисплатин-содержащей химиотерапии, назначаемой им по стандартам.

## Какой метод оценки экспрессии PD-L1 выбрать?

В настоящее время вопрос о том, в каких клетках необходимо оценивать экспрессию PD-L1 – только в опухолевых, только в иммунных или и в опухолевых, и в иммунных, однозначно не решен. Для разных иммуногистохимических тестов в настоящее время применяются различные подходы. Как описывалось выше, принципы оценки экспрессии PD-L1 в исследованиях IMvigor210 и KEYNOTE-052 совершенно различались. Можно ли использовать клон SP142 для оценки экспрессии PD-L1 перед назначением пембролизумаба, а клон 22C3 – для селекции пациента на атезолизумаб?

Задачей совместного исследования Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) и Российского общества патологов (RSP) была оценка взаимозаменяемости тестов. Результаты исследования были опубликованы в старейшем медицинском журнале Virchows Archiv. Согласно этим результатам, использование систем с антителами SP142 и 22C3 показало, что при негативном статусе пациента по одному тесту он будет иметь негативный статус и по любому другому тесту с высокой вероятностью – 97-100%. При обнаружении позитивного статуса по одному тесту пациент может иметь отрицательный статус с другими тестами с вероятностью 44-57%, что позволяет рекомендовать использовать повторное тестирование, особенно в пограничных случаях, с тестом, рекомендованным для предполагаемого для лечения препарата.

## Источники:

1. The ASCO Post. FDA Updates Prescribing Information for Pembrolizumab and Atezolizumab in Urothelial Carcinoma. Posted: August 20, 2018.
2. FDA website: [www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm617378.htm](http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm617378.htm).
3. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic

urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2017 Jan 7; 389(10064): 67-76.

4. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study.

Lancet Oncol. 2017 Nov; 18(11): 1483-1492.

5. Zavalishina L, Tsimafeyeu I, Povilaitite P, et al. RUSSCO-RSP comparative study of immunohistochemistry diagnostic assays for PD-L1 expression in urothelial bladder cancer. Virchows Arch. 2018. <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2453-7>.

## FDA ОДОБРИЛО ЛЕНВАТИНИБ ПРИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОМ РАКЕ ПЕЧЕНИ В КАЧЕСТВЕ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ

FDA одобрило применение ленватиниба при нерезектабельном или метастатическом гепатоцеллюлярном раке (ГЦР) в первой линии лечения. Ленватиниб оказался не хуже сорафениба в отношении общей выживаемости (ОВ), в то же время он снижает риск прогрессирования на 36%.

Одобрение основано на результатах рандомизированного открытого исследования REFLECT с дизайном non-inferiority. В исследовании приняли участие 954 пациента с метастатическим или нерезектабельным ГЦР, которые ранее не получали лечение. Средний возраст пациентов составил 62 года, статус ECOG 0 (63%). По шкале Child-Pugh пациенты чаще имели класс А (99%), по BCLC – стадию С (79%). У каждого пятого пациента было более трех очагов, у половины – хронический гепатит В. Средний изначальный уровень АФП составил 133,1 нг/мл в группе ленватиниба и 71,2 нг/мл в группе сорафениба. Пациенты были рандомизированы 1:1 в группы ленватиниба 12 мг внутрь ежедневно (для пациентов больше  $\geq 60$  кг) или 8 мг внутрь (если вес  $< 60$  кг) или сорафениба 400 мг внутрь ежедневно. Лечение продолжали до радиологически зафиксированного прогрессирования или нереносимости токсичности.

Исследование REFLECT показало, что ленватиниб не хуже, чем сорафениб, в отношении ОВ. Медиана ОВ составила 13,6 месяца в группе ленватиниба и 12,3 месяца в группе сорафениба (отношение рисков 0,92). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,3 месяца в группе ленватиниба и 3,6 месяца в группе сорафениба (ОР 0,64;  $P < 0,001$ ) по данным модифицированного RECIST для ГЦР (mRECIST). Частота общих ответов была выше в группе ленватиниба по сравнению с сорафенибом: 41% против 12% по mRECIST и 19% против 7% по RECIST 1.1. Медиана длительности ответа составила 5,7 месяца для ленватиниба и 3,7 месяца для сорафениба.

Наиболее частыми нежелательными явлениями в группе ленватиниба были артериальная гипертензия, слабость, диарея, снижение аппетита, костные и мышечные боли, потеря веса, боли в животе, ладонно-подошвенный синдром.

Впервые результаты исследования REFLECT были представлены на ASCO 2017. Главный автор исследования, Ann-Lii Cheng из National Taiwan University Hospital, сказал тогда, что ГЦР занимает второе место в мире среди причин онкологической смертности. На тот момент сорафениб был единственным одобренным препаратом, который достоверно увеличивал ОВ в первой линии. «За последние 10 лет четыре больших исследования 3 фазы не доказали преимущества или сравнимой с сорафенибом эффективности в отношении ОВ, – сказал Ann-Lii Cheng. – Все изменилось с результатами исследования REFLECT».

Рекомендуемая доза ленватиниба для пациентов с ГЦР составляет 12 мг внутрь однократно, если пациент весит больше 60 кг, или 8 мг внутрь, если пациент весит менее 60 кг.

## Источники:

- FDA website. FDA approves lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma. The ASCO Post. FDA Approves Lenvatinib for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Posted: August 16, 2018.
- Jason M. Broderick. FDA Approves Lenvatinib for Frontline HCC. OncLive. August 16, 2018.
- Nick Mulcahy. FDA Approves Lenvatinib (Lenvima) for Liver Cancer. Medscape. August 16, 2018.

# ЗНАЧЕНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ ИММУНОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ. ВЗГЛЯД ОНКОЛОГА, ИММУНОЛОГА, ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА И МИКРОБИОЛОГА

Семиглазова Т.Ю.<sup>1,2</sup>, Бриш Н.А.<sup>1</sup>, Галунова Т.Ю.<sup>1</sup>, Бернацкий А.С.<sup>1</sup>, Семиглазов В.В.<sup>1,3</sup>, Балдуева И.А.<sup>1,2</sup>, Проценко С.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; <sup>2</sup> ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России; <sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Современная концепция симбиотических взаимоотношений между макроорганизмом и микробиотой кишечника не вызывает сомнений. На состав микробиоты прежде всего влияют факторы окружающей среды, генетические и иммунные факторы организма хозяина. Дисбиоз кишечника может привести к доминированию некоторых видов бактерий, способствующих активации механизмов канцерогенеза и развитию злокачественных опухолей толстой кишки за счет хронического воспаления или местной иммуносупрессии. В эру иммуноонкологии роль кишечной микробиоты в формировании ответа на иммунотерапию злокачественных новообразований представляет большой интерес для медицинского сообщества. Учитывая, что состав кишечной микробиоты является индивидуальным для каждого человека, ее исследование как нельзя лучше вписывается в набирающую силу концепцию персонализированного медицинского подхода.

## Введение

Роль кишечной микробиоты в различных аспектах лечения онкологических заболеваний с каждым годом становится все более значимой темой для медицинского сообщества. Это имеет свое отражение в количестве научных публикаций: при поиске работ, содержащих указание на связь состава микробиоты с онкологическими заболеваниями, представлено более 1500 статей. Разрабатываются новые методы использования микробиоты в диагностике, лече-

нии и прогнозировании отдельных злокачественных новообразований. Изучением роли количественного и качественного состава микрофлоры в формировании ответа на различные терапевтические агенты в настоящее время занимаются исследователи во многих странах мира. Большой интерес представляют научные работы, посвященные области иммунотерапии онкологических заболеваний. Также определение состава кишечной микробиоты является одной из перспективных задач, которая в будущем позволит оценивать клинический ответ на применение таргетных препаратов.

## Симбиотические взаимоотношения Макроорганизма и микробиоты кишечника

Микробиом желудочно-кишечного тракта в представлении современной науки рассматривается как гетерогенный набор разнообразных микроорганизмов, количественно и качественно отличающийся у каждого индивида и играющий значительную роль в биохимическом, метаболическом и иммунном гомеостазе макроорганизма, а также представляющий собой неспецифический барьер от экзогенных факторов агрессии. Условия среды в толстой кишке способствуют нормальной жизнедеятельности микроорганизмов, и численность 36000 видов бактерий достигает пиковых значений – 1010-1013 КОЕ/мл (1011 бактерий на грамм кишечного содержимого) именно в этом отделе

кишечника [1-3]. Анаэробные бактерии преобладают над аэробами в соотношении 1000:1 [1-3]. На основании данных научных исследований общей популяции в Америке (клиническое исследование HMP) и в Европе (клиническое исследование MetaHit) было показано, что доминантными типами микроорганизмов в составе микробиоты являются Bacteroidetes и Firmicutes [4-6]. Колонизация желудочно-кишечного тракта микроорганизмами начинается сразу же после рождения, а точнее уже при прохождении плода через родовые пути матери [7-9]. На разнообразии микробиома оказывает влияние большое количество факторов, таких как диета, половая и этническая принадлежность [10-14]. Способ родоразрешения при этом оказывается очень важным фактором, который обуславливает получение новорожденным первичной микробиоты. В нескольких зарубежных исследованиях доказана корреляция между кесаревым сечением и становлением иммунной системы [15-18]. Это означает, что состав комменсальной микрофлоры может играть роль в иммунном ответе и, таким образом, возможно, определяет уровень восприимчивости организма к различным заболеваниям [8, 19]. Дисбиоз кишечника, как проявление нарушения равновесия в бактериальной экосистеме, приводит к превалированию количества некоторых видов бактерий над другими. Это может с большой степенью вероятности способствовать активации механизмов канцерогенеза и, как следствие, возникновению злокачественных новообразований [20-24].

Следует учитывать, что кишечный микробиом – модифицируемая единица, что может быть залогом хороших результатов восстановления благоприятного микробиоценоза у онкологических больных. С началом развития методов иммунотерапии в последние годы стала рассматриваться также тема роли кишечной микробиоты в формировании ответа на воздействие различных классов противоопухолевых препаратов. Результаты достаточно большого количества исследований показывают, что при внесении бактериальных образцов от доноров в организм пациентов, страдающих от онкологических заболеваний, стимулируется рост собственной микробиоты у реципиентов, увеличение ее разнообразности, что в свою очередь повышает способность организма осуществлять контроль над механизмами канцерогенеза [25-31]. Это дает основание дальнейшему исследованию корреляции между использованием иммунотерапевтических методов лечения злокачественных новообразований и значением состава микрофлоры кишечника. Некоторые исследователи говорят о том, что

микробиота кишечника оказывает влияние на распространенность опухоли и, следовательно, продолжительность жизни пациентов путем воздействия на процессы молекулярного окислительного стресса [32-33] и системную генотоксичность периферических лейкоцитов [31], что приводит к снижению активности процессов системного воспаления, играющего основную роль в развитии злокачественных новообразований. Учитывая, что состав кишечной микробиоты индивидуален для каждого отдельного человека, можно говорить о том, что необходимость его изучения соответствует принципам персонализированной медицины.

## Кишечная микробиота как модулятор ответа На иммунотерапию злокачественных опухолей

Большинство работ, посвященных определению ключевой роли микробиома кишечника, были выполнены на мышиных моделях. В подавляющем большинстве исследований было показано, что ответ опухоли на терапию химиопрепаратами и checkpoint ингибиторами (ингибиторами иммунных «точек контроля») [25, 34-38] был обусловлен накоплением опухолеспецифических Т-клеток CD8+ [37, 39-41]. Также в некоторых исследованиях было освещено участие дендритных клеток в активации данных механизмов, при этом установлено увеличение накопления и прайминга CD8+ Т-лимфоцитов в микроокружении опухоли [37, 42]. Мнение о том, бактерии каких преимущественно типов могут опосредовать наилучший ответ на противоопухолевую иммунотерапию, до сих пор не стало единым. Имеются данные о том, что наиболее выраженную эффективность показывают анти-PD-1 препараты, применяющиеся для пациентов, у которых обнаруживается преобладание бактерий рода Ruminococcaceae в фекальных образцах [43]. Однако исследователи других крупных лабораторий сообщают о том, что относительное превалирование Clostridiales [38] связано с более высокой эффективностью проводимой терапии, а также есть сведения, говорящие, что у когорт пациентов с преобладанием Faecalibacterium значительно повышает показатель выживаемости без прогрессирования (PFS) [44]. При этом пациенты, в образцах которых отмечалось повышенное содержание Bacteroidales, имели меньшую PFS по сравнению с группой пациентов со сниженным количеством этих бактерий в образцах.

В противоположность вышеупомянутым результатам имеется мнение,

что эффективность анти-CTLA-4 терапии взаимосвязано с наличием в составе кишечной нормобиоты различных представителей рода Bacteroidales. На базе мышиных моделей, для того чтобы убедиться в связи доминирования Bacteroidales spp. с противоопухолевым эффектом анти-CTLA-4-препаратов, были выполнены повторные колонизации желудочно-кишечного тракта фекальными образцами, полученными от доноров и содержащими изоляты представителей рода Bacteroidales. На основании полученных данных было установлено, что заселение кишечника сочетанием *B. fragilis* и *Burkholderia ceracia* было связано с более выраженной эффективностью анти-CTLA-4-препаратов, в отличие от всех других использованных изолятов [38]. По мнению авторов, формирование ответа на иммунотерапию могло быть обусловлено *Akkermansia muciniphila*, так как эти бактерии являются комменсалами, и их присутствие в фекальных образцах было чаще связано с наилучшим клиническим исходом заболевания [38].

В нескольких научных исследованиях было установлено, что повышение количества бактерий рода *Bifidobacterium* в составе кишечного микробиома формирует Т-клеточный противоопухолевый ответ [37, 39-40]. Также было показано, что обладание комменсальной флорой с превалированием рода *Bifidobacterium* может обуславливать повышение активности противоопухолевого иммунитета, что тем самым улучшает эффект анти-PD-L1-терапии [37].

И, конечно же, оценка взаимосвязи ответа на анти-CTLA-4-препараты с количественным и качественным составом микробиома кишечника в настоящее время также имеет большую ценность. Анализ ряда зарубежных исследований показал, что имеются веские доказательства наличия изменений на уровне рода микроорганизмов сразу же после инициации лечения злокачественных новообразований с применением CTLA-4-ингибиторов. Так, было зафиксировано быстрое уменьшение представительства как Bacteroidales, так и Burkholderiales, с относительным преобладанием содержания Clostridiales при использовании ипилимумаба [38, 46].

Из всего вышеизложенного можно сделать заключение, что CTLA-4-ингибиторы могут влиять на количественный состав рода Bacteroides spp. в кишечнике, обладающего иммуногенными свойствами, что, в свою очередь, влияет на эффективность препаратов данной группы.

## Эффективность иммунотерапии

Продолжение на стр. 12

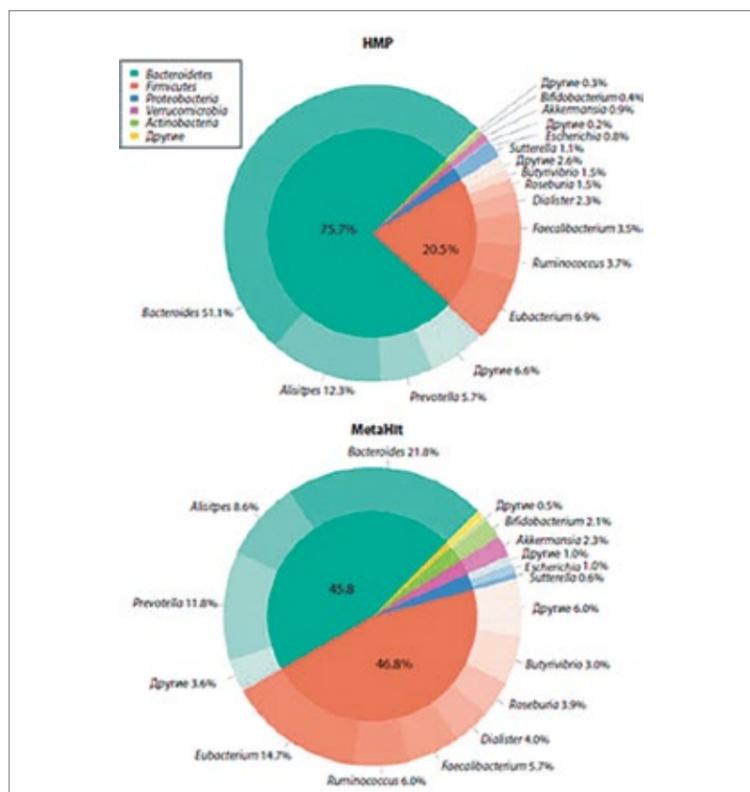


Рисунок 1. Сравнение качественного состава кишечной микробиоты по данным проектов исследования микробиоты здоровой американской (HMP) и европейской (MetaHit) популяции. Адаптировано: Arora T., Backhed F. 2016 [5]

Начало на стр. 11

**онкологических заболеваний в условиях предшествующей антибиотикотерапии**

Из проанализированных данных следует, что наиболее выраженный эффект иммунотерапии злокачественных опухолей возможно ожидать у пациентов, имеющих более широкое представительство микроорганизмов в составе микробиома кишечника. Следовательно, встает вопрос о пользе изучения влияния антибиотиков, которое они оказывают на эффективность применения методов иммунотерапии онкологических заболеваний, например, checkpoint-ингибиторов. Тот факт, что использование антибактериальных препаратов влечет за собой резкое изменение количественного и качественного состава микробиоты, как патогенной, так и комменсальной, на настоящее время доказан во множестве исследований [47-49]. Антибиотики, независимо от пути введения их в организм, изменяют гомеостатическое равновесие бактериальной флоры кишечника [50-51], что существенно влияет на метаболизм всей совокупности микроорганизмов. В недавнем времени было установлено, что бактерии имеют значительное влияние на дифференцировку стволовых клеток. В свою очередь антимикробные препараты, изменяя состав микробиоценоза кишечника, приводят к различным модификациям путей развития клеток и, как следствие, к нарушениям физиологии на всех уровнях жизнедеятельности макроорганизма [52]. Кишечная микробиота играет важную роль в формировании иммунного ответа хозяина, поэтому необходимо учитывать то, что изменения ее состава могут приводить к негативным последствиям для макроорганизма [53]. Это было показано в ряде исследований, результаты которых говорят о том, что имеется определенная связь между составом микробиома и риском

развития некоторых аутоиммунных заболеваний [53-55]. Согласно имеющимся данным нескольких доклинических исследований, микробиота влияет на активность ингибиторов иммунных контрольных точек, а применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия приводит к снижению эффекта от их применения [56-57]. Существует мнение, что отрицательный эффект антибиотикотерапии на фоне использования checkpoint-ингибиторов связан исключительно с элиминацией комменсальной флоры. На ежегодном международном урологическом симпозиуме (Орландо, Флорида), который был проведен в феврале 2017 года, были представлены результаты ретроспективного анализа данных 80 пациентов (Lisa Derosa et al., 2017) [56], установившие отчетливое снижение эффективности применения checkpoint-ингибиторов у больных почечно-клеточным раком, подвергшихся эмпирической или этиологической антибактериальной терапии за месяц до начала специального лечения. Больным с диагнозом «метастатический почечно-клеточный рак» проводилась иммунотерапия ингибиторами иммунных «точек контроля»: монотерапия PD-1 или PD-L1 ингибиторами (n=67); комбинированная терапия PD-1 и CTLA-4 ингибиторами (n=10); комбинация PD-L1-ингибиторов и бевацизумаба (n=3). Из 80 пациентов почечно-клеточным раком (65% из которых являлись мужчинами) за месяц до начала иммунотерапии 16 больных (20%) получали антибактериальную терапию в основном антибиотиками широкого спектра действия (бета-лактамы, антибиотик и фторхинолоны). Большинству больных ПКР (80%) была ранее выполнена нефрэктомия. В исследовании показано, что более агрессивное течение почечно-клеточного рака после лечения ингибиторами точек иммунного контроля

**Таблица 1. Сравнительная оценка существующих методов изучения толстокишечной микробиоты [63].**

Метод	Достоинства	Недостатки
Культуральный [58-62]	Распространенность, относительная доступность, выделение чистой культуры	Трудоемкость, долговременность, изучаемый спектр 2-4% от общего количества микроорганизмов
ПЦР [58-62]	Высокая чувствительность и специфичность, автоматизация, быстрый результат	Высокая вероятность ложноположительных/ложноотрицательных результатов, констатация присутствия/отсутствия микробных тел
RT-Q-PCR [58-62]	Высокая точность, быстрый результат	Отсутствие полных баз данных для сравнения, дороговизна
Секвенирование 16S рРНК [58-62]	Простота выполнения, возможность проследить путь эволюции, наличие баз данных	Широкий разброс разнообразия видов, невозможность оценить биологические функции
Полногеномное секвенирование [58-62]	Определение биологических функций, качественно-количественное соотношение микроорганизмов	Высокая стоимость, сложность выполнения, отсутствие баз данных
Изучение метаболома [58]	Высокая чувствительность, быстрота	Высокая стоимость, многократные повторения, оценка только ранее секвенированных микроорганизмов

наблюдается у больных, подвергшихся антибактериальной терапии, в сравнении с пациентами, не получившими антибактериальные препараты (медиана времени до прогрессирования составила 2,3 и 8,1 месяца соответственно, p<0,001) [55, 56]. В марте 2018 года были представлены данные исследования о воздействии на показатель общей выживаемости больных почечно-клеточным раком легкого (НМРЛ) антибиотикотерапии, начатой до иммунотерапии checkpoint-ингибиторами. Были проанализированы когорты пациентов с распространенной формой почечно-клеточной карциномы (n=121) и пациенты с НМРЛ (n=239). В когорте ПКР 88% пациентов получали монотерапию анти-PD-1 или анти-PD-L1-препаратами. Остальные пациенты получали анти-PD-1 или анти-PD-L1-терапию в комбинации с анти-CTLA-4-препаратами (8%) или бевацизумабом (4%). В когорте пациенты НМРЛ получали либо только анти-PD-1 или анти-PD-L1-терапию (86%), либо в комбинации с анти-CTLA-4-терапией (14%). Шестнадцать пациентов (13%) в

группе ПКР и 48 (20%) в группе НМРЛ получали антибиотики в течение 30 дней после начала специального лечения. По сравнению с пациентами с ПКР, которые не получали антибиотики, пациенты, получившие курс антибиотикотерапии, имели более низкие показатели выживаемости: общей выживаемости (17,3 против 30,6 мес.; ОР 3,5 [95% ДИ 1,1-10,8]; p=0,03) и выживаемости без прогрессирования (1,9 против 7,4 мес.; ОР 3,1 [95% ДИ 1,4-6,9]; p<0,01) соответственно. В группе пациентов с НМРЛ, которые получали антибиотики, также отмечалась более низкая медиана общей выживаемости (7,9 против 24,6 мес.; ОР 4,4 [95% ДИ 2,6-7,7]; p<0,01), а также была низкой и медиана выживаемости без прогрессирования (1,9 против 3,8 мес.; ОР 1,5 [95% ДИ 1,0-2,2]; p=0,03) [56]. Бытует мнение о том, что отрицательное влияние антибиотиков на формирование ответа на иммунотерапию обусловлено их способностью подавлять «эссенциальную» микрофлору кишечника. Это также было подтверждено рядом работ, выполненных на мышиных моделях [53-55]. Именно поэтому подобные исследования являются очевидно перспективными и могут обосновать необходимость определения дефицитных энтеротипов и проведения фекальной микробной трансплантации для улучшения противоопухолевого ответа различных злокачественных заболеваний на иммунотерапию checkpoint-ингибиторами.

тивного локуса забора биоматериала;

- разработка методов забора, хранения, транспортировки биоматериала;
- разработка «банка микробиоты» (методы консервации культивируемых микроорганизмов, их последующее восстановление);
- синтезирование продуктов жизнедеятельности бактерий;
- изучение микробиоты после различных вмешательств, определение наиболее страдающего звена; донация макроорганизма.

Существующие методы изучения толстокишечной микробиоты (табл. 1) также разнятся по точности, чувствительности, специфичности, трудоемкости, стоимости и доступности выполнения метода в рутинной клинической практике [58-62].

**Заключение**

**Кишечная микробиота является потенциально модифицируемой единицей, поэтому различного рода вмешательства для восстановления благоприятной микрофлоры у онкологических больных будут благоприятно сказываться на прогнозе заболевания. Для этого научному медицинскому сообществу предстоит разрешить ряд важных задач, в том числе:**

- разработать стандарты изучения кишечной микробиоты;
- оценить факторы риска развития онкологических заболеваний (качественный и количественный состав кишечной микрофлоры) при нарушениях функционирования кишечной микрофлоры;
- обеспечить донацию «здоровой» (полноценной) микрофлоры кишечника с целью повышения эффективности иммунотерапии, в том числе, checkpoint-ингибиторами, особенно у онкологических пациентов после применения антибиотикотерапии.

**Список литературы представлен на сайте RosOncoWeb**

**Разработка стандартов изучения Кишечной микробиоты у онкологических больных**

**Определение состава кишечной микробиоты у онкологических больных сопряжено с рядом нерешенных вопросов:**

- определение наиболее информа-

**ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ В ПРЕДОТВРАЩЕНИИ РАЗВИТИЯ ДИАРЕИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ПРОВЕДЕНИЕМ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ**

По данным ряда доклинических исследований, профилактическое назначение пробиотиков является эффективным способом предотвращения развития диареи, индуцированной проведением противоопухолевой терапии. Авторами работы, опубликованной не так давно в журнале Current Opinion in Supportive and Palliative Care, был выполнен метаанализ рандомизированных контролируемых исследований. Его целью явилась оценка профилактического назначения пробиотиков в развитии диареи у больных злокачественными новообразованиями, получающих противоопухолевую терапию (цитостатики, таргетная терапия и иммунотерапия).

При поиске данных исследований были проанализированы базы данных PubMed, Embase, CINAHL и CENTRAL в период с 1 июня 2000 г. по 1 июня 2017 г. В общей сложности в метаанализ вошли 7 исследований, в которых принял участие 1091 больной. Согласно полученным результатам, в сравнении с плацебо профилактическое назначение пробиотиков не способствовало предотвращению или не снижало общую частоту развития диареи или тяжелой (≥3 степени) диареи (ОР=0,81; 95% ДИ 0,60-1,09; p=0,16; ОР=0,54; 95% ДИ 0,25-1,16; p=0,11). Аналогичным образом оно не влияло на частоту использования дополнительных противодиарейных препаратов (ОР=0,93; 95% ДИ 0,53-1,65; p=0,81).

Авторы метаанализа делают вывод о том, что на сегодняшний день нет доказательств широкого использования пробиотиков в профилактике диареи, индуцированной проведением цитостатической терапии и терапии ингибитором тирозинкиназы дакомитинибом. С целью поиска микроорганизмов, обладающих противодиарейной активностью, необходимо проведение дополнительных исследований, направленных на выделение отдельных форм гастроинтестинальной токсичности и характерной для них микрофлоры.

**Источник:** Wardill HR, Van Sebille YZA, Ciorba MA, et al. Prophylactic probiotics for cancer therapy-induced diarrhoea: a meta-analysis. Curr Opin Support Palliat Care. Published online 2018 Mar 14.

Газета  
 Российского общества  
 клинической онкологии

Издается 1 раз в месяц.  
 Выпуск 10. 2018 – тираж  
 3500 экз. Заказ 1000.

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов  
 необходимо получить  
 разрешение редакции.

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