

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ
ТЕРАПИЯ РМЖ

C.3

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ
ОПЕРАЦИИ
В ОНКОГИНЕКОЛОГИИ

C.4

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ
ИММУНОТЕРАПИИ
НМРЛ

C.7

НОВОСТИ
ОНКОЛОГИИ.
КОНГРЕССЫ

C.10

МЫШЕЧНО-
ИНВАЗИВНЫЙ РАК
МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

C.12



RUSSCO

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Официальная газета общества | Выпуск 12 • 2018

КАКОЕ СОБЫТИЕ В ОНКОЛОГИИ ВЫ СЧИТАЕТЕ САМЫМ ЗНАЧИМЫМ В 2018 ГОДУ?

отвечают члены Правления RUSSCO



**Жуков
Николай Владимирович**

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

Для меня, пожалуй, наиболее значимым явились два исследования, показавшие значимо худшие результаты в отношении общей и безрецидивной выживаемости при использовании «минимально-инвазивной» хирургии по сравнению с обычными открытыми операциями при раке шейки матки (Ramirez, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. N Engl J Med. 2018; Melamed, et al. Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. N Engl J Med. 2018). Несмотря на явно негативные результаты исследований, которые многие эксперты называют «шокирующими», с моей точки зрения они могут иметь долгосрочный позитивный эффект для системы онкологической помощи в целом. Мы ранее уже писали о том, что в отличие от лекарственного лечения, подвергаемого сверхтщательному (иногда даже избыточному) контролю в рамках многочисленных исследований, хирургические и лучевые методики часто приходят в клиническую практику лишь на основании полурекламных заяв-

лений о «революционных преимуществах» в отношении удобства, малой инвазивности, точности и обещаний огромных выигрышей для пациентов в отношении всего и вся [<https://rosoncweb.ru/news/oncology/2018/04/09-1/>]. Однако проверка подобных обещаний либо не проводится вообще, либо проводится уже после внедрения их в широкую клиническую практику, где эти «прорывные и революционные» методики начинают активно вытеснять ранее существовавшие стандарты. Иногда все обходится только лишними затратами – т.е. в итоге оказывается, что новая значимо более дорогостоящая методика (которая уже внедрена и активно используется) на самом деле не имеет тех сказочных преимуществ, которые обещали ее разработчики и продавцы, как это, например, произошло с робот-ассистированной хирургией и протонной терапией. Да, некоторые преимущества есть, но далеко не у всех, не всегда, и это в большинстве случаев не «жизненно-важные» преимущества, которые могли бы оправдать значимое повышение цены. А как мы все понимаем, в условиях ограниченного бюджета нерациональные затраты очень «токсичны», т.к. потраченные даром деньги отнимаются у тех, кому они могли бы действительно спасти жизнь. Но это все же косвенная связь между неэффективными затратами на одних и гибелью от недостатка ресурсов других пациентов, и эту связь достаточно сложно доказать. Теперь же появилось прямое доказательство того, что «революционные» хирургические (и, думаю, лучевые тоже) методики как бы красиво и убедительно не звучали теоретические преимущества их применения, должны СНАЧАЛА тестироваться в рамках клинических исследований, а лишь затем внедряться в клинику. А не наоборот...

Гладков



Олег Александрович
Директор клиники «ЭВИМЕД»,
доктор медицинских наук,
Челябинск

Самым значимым событием в 2018 году, на мой взгляд, следует считать результаты исследования PRODIGE 24/CCTG PA.6 представленные на ASCO 2018. В этом исследовании проводилось сравнение комбинации mFOLFIRINOX со стандартной терапией гемцитабином в качестве адьювантной терапии у пациентов после радикального хирургического лечения рака поджелудочной железы. Медиана безрецидивной выживаемости была больше в группе mFOLFIRINOX, чем в группе гемцитабина (21.6 по сравнению с 12.8 мес.), так же как и медиана общей выживаемости (54.4 по сравнению с 35 мес.). Разница в общей выживаемости составила 19,4 мес.



**Владимирова
Любовь Юрьевна**
Руководитель отдела лекарственно-
го лечения опухолей ФГБУ «Ростов-
ский научно-исследовательский

онкологический институт», доктор
медицинских наук, Ростов-на-Дону

Включение в Программу RUSSCO «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики онкологических заболеваний в Российской Федерации» тестирования на PD-L1 может претендовать на событие года в отечественной онкологии. Иммуноterapia все больше входит в нашу практику, расширяется спектр иммунопрепаратов в нашей стране, регистрируются новые показания. Однако, как отобрать больных, у которых иммуноterapia будет максимально эффективна, как правильно распорядиться средствами с экономической стороны и как сделать доступной диагностику на новый маркер, который, как известно, и в мире не имеет унифицированной тест-системы? Все это стало возможным с помощью Программы RUSSCO, которая за 7 лет своего существования уже заслужила доверие как врачей и специалистов, так и больных. Это тот важный шаг, который даёт оправданный шанс соотечественникам с онкопатологией не просто на лечение, но и на излечение, учитывая уникальные долгосрочные показатели выживаемости больных, получивших иммуноterapia.



**Болотина
Лариса Владимировна**
Заведующая отделением химиоте-
рапии МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»,
доктор медицинских наук, Москва

Считаю наиболее значимыми результатами 2018 года данные из исследований с добавлением все тех же иммуно-онкологических препаратов. В первую очередь наметились реальные сдвиги в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи, где добавление пембролизумаба к химиотерапии позволило сдвинуть застывший на долгие годы рубеж медианы общей выживаемости с 10 до 13 месяцев. Токсичность при этом абсолютно сопоставима. Надеюсь, что детальные поданализы помогут выделить подгруппы больных, которым также будет индивидуализовано лечение как сейчас при раке легкого. Ну и, конечно, сформировавшееся "дерево принятия решения" в отношении немелкоклеточного рака легкого без мутаций в зависимости от экспрессии PD-L1.



**Стаценко
Галина Борисовна**
Заместитель главного врача по
клинико-экспертной работе БУЗОО
«Клинический онкологический дис-
пансер», врач высшей категории,
Омск

Для меня самым ярким событием стала конференция RUSSCO «Восток», честь проведения которой в 2018 году была предоставлена нашему онкологическому диспансеру г. Омска. Трудно переоценить значение этой конференции для Омска. Это была самая крупная конференция из всех, которые проходили на базе нашего учреждения. Было зарегистрировано около 200 участников, причем 85 - из других городов. Слушателям были представлены самые свежие и актуальные достижения онкологии по материалам международных конференций и симпозиумов 2018 года. Были обсуждены все направления специального лечения: успехи хирургии, лучевой терапии и лекарственного лечения. Все без исключения доклады были яркими и насыщенными по содержанию, ведь практически все авторы явля-

Продолжение на стр. 2

Начало на стр. 1

ются ведущими в нашей стране учеными, экспертами, и они не только были участниками международных конференций, но и сами выступали там с результатами своих исследований. Обсуждение многих вопросов, волнующих онкологов, продолжалось и в неформальной обстановке. Онкологи Сибири посмотрели наш онкологический диспансер, познакомились с Омском. Эта конференция помогла многим завязать профессиональную дружбу. Конечно, мы, как принимающая сторона, очень волновались и постарались сделать все от нас зависящее, чтобы нашим гостям, и слушателям, и экспертам, было комфортно работать и находиться в нашем городе. От всех врачей нашего диспансера еще раз хочу поблагодарить RUSSCO за предоставленную нам честь проведения этой конференции и за те знания, которые были донесены до наших врачей ведущими онкологами России.



**Семиглазова
Татьяна Юрьевна**

Заведующая научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», профессор кафедры ГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», доктор медицинских наук, Санкт-Петербург

2018 год богат чрезвычайно важными юбилейными событиями: 30 лет Пациентскому Движению онкологических больных в России, 30 лет первой Пациентской организации «Надежда» и 10 лет «Движению против рака»! Ассоциация социально-психологической поддержки больных раком молочной железы «Надежда» была создана 16 ноября 1988 года сотрудниками НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова: врачом-онкологом Евгением Владимировичем Деминым и медицинским психологом Валентиной Алексеевной Чулковой. В 1992 году ассоциация «Надежда» получила сертификат члена Международной программы «Reach to Recovery». Организаторы ассоциации «Надежда» Е.В. Демин и В.А. Чулкова удостоены именных медалей этой программы. В состав Ассоциации «Надежда» вошли женщины, прошедшие курс лечения по поводу рака молочной железы и решившие добровольно оказывать социально-психологическую поддержку другим женщинам с такой же болезнью. Волонтеры «Надежды» прошли отбор и специальное обучение. Волонтеры, посещая больных в клиниках, помогали им преодолеть чувства отчаяния, безнадежности и неопределенности, сами являясь примером адекватного отношения к болезни и лечению.

Традиции, заложенные в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова более 30 лет назад, как никогда актуаль-

ны и по сей день. В день 30-летия «Надежды» - первой Пациентской организации онкологических больных в России - 16 ноября 2018 года, на следующий день после завершения Российского онкологического конгресса в Москве, в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова при поддержке Межрегионального общественного движения «Движения против рака» была проведена ежемесячная Школа пациентов для онкологических больных и их родственников «Рак молочной железы. Путь к выздоровлению», посвященная 30-летию Пациентского Движения онкологических больных в России!



**Деньгина Наталья
Владимировна**

Заведующая радиологическим отделением ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», доцент кафедры лучевой диагностики и онкологии медицинского факультета Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета, кандидат медицинских наук, Ульяновск

Исследования в онкологии могут демонстрировать столь неожиданные, порой даже обескураживающие результаты, которые далеко не всегда означают прорыв в лечении опухолей различных локализаций, но которые однозначно повлияют на стандартную практику. На мой взгляд, результаты двух исследований, представленные в один день, 22 октября 2018 года, но по разные стороны Атлантического океана – на конгрессе ESMO в Мюнхене и конгрессе ASTRO в Сан-Антонио – и уже опубликованные в журнале Lancet [Mehanna, 2018; Gillison, 2018], могут претендовать на звание события года в онкологии и, в частности, в лучевой терапии. Вопросы, касающиеся лечения ВПЧ-ассоциированных опухолей, приобретают все большую популярность и активно обсуждаются на любом онкологическом мероприятии. Вероятнее всего, подтверждение ВПЧ-позитивности у больных с опухолями различных локализаций может значительно отразиться на выборе лечебной тактики, причем это касается любого вида противоопухолевого лечения. В частности, в отношении орофарингеального рака речь идет об уменьшении объемов оперативного вмешательства, де-эскалации доз лучевой терапии, но при этом более широкого применения индукционной химиотерапии. В отличие от рекомендаций NCCN по лечению орофарингеального рака в российских рекомендациях пока не содержится информации о необходимости определения экспрессии p-16 как суррогатного маркера или ДНК вируса, но, вероятнее всего, ситуация изменит-

ся. Намеренно или случайно, но в один и тот же день, 22 октября, были представлены результаты двух крупных исследований по химиолучевому лечению ВПЧ-позитивного плоскоклеточного орофарингеального рака с использованием цисплатины или цетуксимаба, продемонстрировавших схожие и весьма обескураживающие результаты. Оба исследования преследовали одну благую цель: подтвердить, что химиолучевая терапия с цетуксимабом в когорте больных с ВПЧ-ассоциированным раком ротоглотки продемонстрирует такие же высокие результаты выживаемости, как и ХЛТ с традиционным цисплатином, но при меньшей токсичности лечения. В европейское исследование De-ESCALaTE HPV (H.Mehanna, et al.) было включено 334 пациента с низким риском рецидива по классификации Ang, которые получали стандартную лучевую терапию в дозе 65-70 Гр на фоне цисплатина 2-3 введения или цетуксимаб (до 8 доз). В целом частота всех осложнений 1-5 степени оказалась практически одинаковой в обеих группах, хотя тяжелые нежелательные явления чаще встречались в группе цисплатина. Но показатели 2-летней общей выживаемости оказались значительно хуже у пациентов, получавших цетуксимаб: 97,5% против 89,4%, $p=0.001$, и частота рецидивов была более высокой именно в этой группе (6,0% против 16,1%, $p=0.0007$). Это же было одновременно подтверждено и результатами исследования RTOG 1016 (A.Trotti et al.), и даже на большем количестве больных (805 пациентов). По всем показателям цетуксимаб проиграл старине цисплатину: общая выживаемость – 78% против 85%, $p=0.02$, выживаемость без прогрессирования – 67% против 78%, $p<0.001$, риск локорегионарного рецидива – 17% против 10%, $p<0.001$, риск отдаленного метастазирования – 12% против 9%, $p=0.09$.

Эти данные позволяют сделать вывод, что для больных ВПЧ-позитивным орофарингеальным раком низкого риска именно цисплатин остается стандартом химиолучевой терапии, поэтому изначально крайне важно иметь информацию о ВПЧ статусе пациентов, чтобы не ухудшить результаты лечения.



**Тимофеев
Илья Валерьевич**

Директор Российского общества клинической онкологии, директор Бюро по изучению рака почки, Москва

Несомненно, результаты исследования CARMENA, представленные на пленарной сессии конгресса ASCO, удивили многих. На протяжении последних 20 лет считалось, что выполнение циторедуктивной нефрэктомии

у больных метастатическим почечно-клеточным раком и первичной опухолью значимо улучшает результаты последующего лекарственного лечения. Этот стандарт считался незыблемым; даже мысли, что не нужно оперировать пациентов до назначения лекарственной терапии, не возникало. Крупные мета-анализы и ретроспективные исследования с участием тысяч пациентов в один голос утверждали, что удаление первичной опухоли до назначения таргетных препаратов представляется жизненно необходимым. Одно рандомизированное исследование разрушило стандарт. Циторедуктивная нефрэктомия не улучшила ни продолжительность жизни больных (в группе промежуточного и плохого прогноза), ни выживаемость без прогрессирования, ни ответ на последующее лекарственное лечение и, более того, была сопряжена с возможными хирургическими осложнениями и дополнительной нагрузкой на бюджет.



**Артамонова
Елена Владимировна**

Заведующая отделением химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доктор медицинских наук, Москва

Самое значительное событие в онкологии 2018 - комбинированная иммуно/химиотерапия метастатического тройного негативного рака молочной железы увеличила медиану продолжительности жизни в популяции PD-L1-положительных пациентов на 9,5 мес. по сравнению с одной химиотерапией (исследование Impassion 130). Результаты доложены на Президентском симпозиуме ESMO 2018 (LBA1).

Два последних года ознаменовались настоящей иммунологической революцией в онкологии, однако эта революция долгое время не затрагивала рак молочной железы. И вот, наконец, на последнем конгрессе ESMO были представлены впечатляющие результаты рандомизированного международного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы Impassion130, в котором оценили эффективность анти-PD-L1 моноклонального антитела атезолизумаба в комбинации с паклитакселом в первой линии лечения метастатического тройного негативного рака молочной железы (ТНРМЖ).

В исследование были включены 902 пациентки, которые ранее не получали лечения по поводу метастатической формы болезни. Средний возраст составил 55-56 лет, 60% имели статус ECOG 0, 63% ранее получали нео/адьювантную химиотерапию. Стратификацию проводили с учетом предшествующего применения таксанов, на-

личия метастазов в печени и статуса PD-L1. Экспрессию PD-L1 определяли на инфильтрирующих опухоль иммунных клетках, к положительным относили случаи с >1% PD-L1+ иммунных клеток. Пациентки были рандомизированы 1:1 в группы атезолизумаба 840 мг дни 1, 15 (или плацебо) + наб-паклитаксел 100 мг/м² в дни 1, 8, 15 каждые 28 дней, лечение проводили до прогрессирования болезни. Первичными конечными точками были выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) во всей популяции и в популяции пациенток PD-L1+.

Медиана наблюдения составила 12,9 мес. Медиана ВБП была достоверно выше в группе атезолизумаба по сравнению с плацебо как для всей популяции (7,2 мес. против 5,0 мес., отношение рисков 0,80; $p=0,0025$), так и в популяции PD-L1+ (7,5 мес. против 5,0 мес., OR 0,62; $p<0,0001$). На момент анализа более половины пациенток были живы, поэтому проведена только промежуточная оценка ОВ, которая показала численное преимущество атезолизумаба во всей популяции (медианы ОВ составили 21,3 мес. в группе атезолизумаба и 17,6 мес. в группе плацебо, OR 0,84; $p=0,0840$). Наиболее впечатляющий выигрыш в ОВ был зарегистрирован в подгруппе PD-L1+: медианы ОВ составили 25,0 мес. и 15,5 мес. соответственно (OR 0,62; $p=0,0035$). Таким образом добавление атезолизумаба к еженедельному наб-паклитакселу на 9,5 мес. увеличило продолжительность жизни больных метастатическим PD-L1+ ТНРМЖ, а снижение риска смерти в этой популяции достигло 38%.

Нежелательные явления, по большей части, были следствием химиотерапии и значительно не различались между группами, связанные с лечением серьезные нежелательные явления зарегистрированы в 12% и 7% случаев в группах атезолизумаба и плацебо соответственно. Из иммуноопосредованных побочных реакций наиболее часто исследователи отмечали развитие гипотиреоза (17,3% в группе атезолизумаба и 4,3% в группе плацебо).

Таким образом, комбинированная иммуно/химиотерапия при ТНРМЖ сокращает риск прогрессирования и смерти на 20%, а в популяции пациенток с экспрессией PD-L1 на иммунных клетках >1% по данным промежуточного анализа снижение риска смерти достигает 38%.

На только что прошедшем конгрессе по раку молочной железы в Сан-Антонио SABCS2018 были доложены результаты подгруппового анализа биомаркеров в исследовании Impassion 130. Дополнительно оценивали экспрессию PD-L1 на опухолевых клетках, а также CD8+ Т-лимфоциты, инфильтрирующие стромальные Т-лимфоциты и влияние мутаций BRCA1/2. Показано, что наиболее значимым предиктором выигрыша от применения атезолизумаба является экспрессия PD-L1 на иммунных клетках. Различий в эффективности атезолизумаба в зависимости от мутаций BRCA1/2 не отмечено.

ИЗМЕНЕНИЕ ПОДХОДОВ И ОТНОШЕНИЯ К НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ HER2-ПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. САН-АНТОНИО 2018



Жукова
Людмила Григорьевна
ГБУЗ «Московский
клинический научный центр
имени
А.С. Логинова ДЗМ»,
доктор медицинских наук,
Москва

Доложенные доктором Charles E. Geyer 5 декабря 2018 г. на конференции в Сан-Антонио результаты исследования KATHERINE могут изменить не только наши подходы в лечении раннего HER2-позитивного рака молочной железы, но и наше отношение к значению неоадьювантной терапии этой подгруппы больных.

В международное открытое исследование III фазы KATHERINE было включено 1486 пациентов HER2-позитивным раком молочной железы (РМЖ), имеющих резидуальную опухоль после проведения не менее 16 недель (6 курсов) неоадьювантной терапии. Неоадьювантная терапия должна

была предусматривать по меньшей мере 9 недель применения таксанов и анти-HER препаратов. Допускалось дополнительное использование антрациклинов и алкилирующих препаратов, а также дополнительного анти-HER агента. В течение 12 недель после хирургического лечения пациенты рандомизировались в соотношении 1:1 в группу терапии T-DM1 в дозе 3,6 мг/кг внутривенно каждые 3 недели (n=743) либо получали стандартное адьювантное лечение трастузумабом (n=743). Адьювантная терапия предусматривала 14 циклов лечения. Лучевая терапия и гормонотерапия назначались согласно рутинной практике в зависимости от исходной распространенности опухоли и гормонального статуса. Группы были хорошо сбалансированы по возрасту, расе, географическому региону. Гормонопозитивные опухоли имелись у 71,9% (n=534) в группе терапии T-DM1 и у 72,7% (n=540) больных в группе терапии трастузумабом. Антрациклины в неоадьювантном режиме получили 75,9% (n=564) пациентов в группе стандартной терапии трастузумабом и 77,9% (n=579) в группе терапии T-DM1. В качестве анти-HER терапии трастузумаб в комбинации с пертузумабом получили 133 пациента (17,9%) в группе терапии T-DM1 и 139 (18,7%) пациентов в контрольной группе адьювантной терапии трастузумабом.

Первичная цель – выживаемость без инвазивного рака молочной железы (iDFS) – подразумевала время от рандомизации до одного из следующих событий: рецидив

инвазивного рака в оперированной железе, локорегионарный рецидив, инвазивный рак в контрлатеральной молочной железе, отдаленные метастазы или смерть по любой причине. На момент анализа при медиане наблюдения за больными 41,4 мес. в группе терапии T-DM1 и 40,9 мес. в группе терапии трастузумабом инвазивный рак в любом из вышеперечисленных вариантов был зафиксирован у 91 пациентки (12,2%) в экспериментальной группе, в то время как в контрольной группе стандартной терапии трастузумабом – у 165 пациенток (22,2%). Ожидаемая 3-летняя iDFS составила 88,3% и 77,0% соответственно (HR 0,50; 95% ДИ 0,39-0,64; p<0,001). При этом отдаленные метастазы как первое проявление прогрессирования болезни были выявлены у 118 больных (15,9%), получивших в адьювантном режиме трастузумаб, в то время как в группе терапии T-DM1 – только у 78 (10,5%) пациенток (HR 0,60; 95% ДИ 0,45-0,79). Достоверность различий в отношении iDFS зарегистрирована вне зависимости от коэкспрессии в опухоли рецепторов эстрогенов и/или прогестерона, вовлеченности лимфоузлов, наличия резидуальной опухоли в молочной железе или лимфоузлах, а также варианта неоадьювантной анти-HER терапии, в том числе и у получивших в неоадьювантном режиме комбинацию трастузумаба с пертузумабом.

Ни медиана времени до развития инвазивного РМЖ, ни медиана общей выживаемости не достигнуты. Тем не менее, в группе стандартного адьювантного лечения

трастузумабом на момент анализа зафиксировано 56 смертей, в то время как в группе терапии T-DM1 – только 42 случая.

Ожидаемо переносимость терапии трастузумабом была достоверно лучше: в группе терапии T-DM1 133 больным (18%) потребовалось изменение адьювантной терапии на трастузумаб в связи с нежелательными явлениями (прежде всего тромбоцитопения в 4,2% случаев и повышение уровня билирубина – в 2,6%), в то время как в группе стандартного лечения – только 15 больных (2,1%) прекратили досрочно адьювантное лечение вследствие токсичности.

Таким образом, с одной стороны, выигрыш в 11,3% в 3-летней выживаемости без инвазивного рака молочной железы позволяет нам говорить о новой оптимальной тактике лечения больных HER2-позитивным раком, имеющих резидуальную опухоль после проведенного неоадьювантного лечения, в том числе и с включением пертузумаба. С другой стороны, результаты данного исследования подтверждают необходимость начала лечения этой группы больных именно с неоадьювантного, включая и группу больных с так называемым первично-операбельным ранним раком молочной железы. Достижение или недостижение полного лечебного патоморфоза приобретает не только прогностическое, но и предиктивное (в отношении оптимального выбора варианта адьювантной терапии в пользу применения T-DM1) значение.

Длительное время начиная лече-

ние с неоадьювантной терапии мы не имели эффективного варианта адьювантной терапии у больных с резидуальной опухолью. А начиная с хирургического вмешательства и назначая после него адьювантную терапию, даже самую эффективную (например, с использованием комбинации пертузумаба и трастузумаба), мы не имели возможности определить выигрывающую популяцию. Полученные в исследовании KATHERINE результаты не только меняют стандартный подход в терапии раннего HER2-позитивного рака молочной железы в пользу максимально широкого применения неоадьювантной терапии, позволяют нам на основании выраженности лечебного патоморфоза, т.е. in vivo, отобрать больных, нуждающихся в адьювантной терапии, но и дают нам оптимальный вариант этого лечения – назначение трастузумаб-эмтанзина.

Результаты исследования опубликованы в журнале The New England Journal of Medicine 5 декабря 2018 г.: «Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer». G. von Minckwitz, C.-S. Huang, M.S. Mano, S. Loibl, E.P. Mamounas, M. Untch, N. Wolmark, P. Rastogi, A. Schneeweiss, A. Redondo, H.H. Fischer, W. Jacot, A.K. Conlin, C. Arce Salinas, I.L. Wapnir, C. Jackisch, M.P. DiGiovanna, P.A. Fasching, J.P. Crown, P. Wülfing, Z. Shao, E. Rota Caremoli, H. Wu, L.H. Lam, D. Tesarowski, M. Smitt, H. Douthwaite, S.M. Singel and C.E. Geyer, Jr., for the KATHERINE Investigators*. DOI: 10.1056/NEJMoa1814017.



31 ЯНВАРЯ - 1 ФЕВРАЛЯ 2019

МОСКВА

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO
РАК МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ

www.rosoncweb.ru

ПРОЩАЙ, ОРУЖИЕ! ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ В ОНКОГИНЕКОЛОГИИ



**Тюляндина
Александра Сергеевна**
ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России, Москва

Совсем недавно внедрение миниинвазивных хирургических вмешательств рассматривалось как перспективное направление в лечении гинекологических опухолей. Причины, приведшие к вышеизложенной тенденции, очевидны и связаны с попыткой улучшить качество хирургического лечения, переносимость оперативного вмешательства самой пациенткой, уменьшение длительности пребывания на койке, снижение кровопотери во время операции. Эти благие намерения привели к появлению многочисленных исследований II фазы, а также публикаций собственных наблюдений после лапароскопических и робот-ассистированных операций в онкогинекологии.

Еще совсем недавно лапароскопические вмешательства внедрялись при распространенном раке яичников. Только после публикации работ, которые показали достоверное снижение продолжительности жизни больных, эксперты полностью отказались от хирургических вмешательств из минидоступа при данной патологии [1]. Полученные результаты связаны с несколькими причинами, это отсутствие возможности выполнить адекватную ревизию брюшной полости с целью удаления всех видимых очагов болезни, что приводит к снижению числа полных оптимальных циторедукций. Лапароскопическая операция при раке яичников имеет ценность только как диагностическая манипуляция для подтверждения диагноза и оценки распространенности процесса. За редким исключением обсуждается вопрос использования лапароскопических вмешательств у больных ранним раком яичников при органосохраняющих операциях. Лапароскопические операции «second look», популярные в 90-х годах XX столетия, сейчас вспоминаются как историческое наследие прошлого.

С потерей широкого распространения миниинвазивных современных методик при раке яичников активное развитие лапароскопической и робот-ассистированной хирургии продолжилось при лечении рака шейки матки и эндометрия. У больных раком шейки матки это казалось обоснованным при ранних стадиях заболевания.

Проведенные ранее ретроспективные анализы по сравнению расширенных доступов и лапароскопий демонстрировали равнозначную эффективность обоих методов [2]. На основании полученных данных было инициировано рандомизированное проспективное исследование LAAC, под эгидой которого прошли все гинекологические сессии и конгрессы 2018 года [3]. Работа посвящена сравнению открытой хирургии и операций из миниинвазивных доступов с использованием лапароскопических (84,4%) или робот-ассистированных (15,6%) вмешательств. Дизайн исследования был спланирован как non-inferiority с целью доказать, что миниинвазивная техника не уступает в эффективности обычному хирургическому вмешательству. В работу включена 631 пациентка с IA1, IA2, IB1 стадиями рака шейки матки. Участие приняли 33 центра, находящиеся в большинстве случаев на территории США, а также в нескольких странах Латинской Америки. Перед включением в исследование все центры проходили аккредитацию, которая включала оценку качества выполнения операций в объеме River II и III лапаротомным и миниинвазивным доступами.

Набор в исследование завершился досрочно после промежуточного анализа. В марте 2018 года были доложены неожиданные результаты исследования, которые привели к многочисленным обсуждениям данной работы на всех последующих конференциях.

Конечной точкой являлось 4,5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ), в группе открытой хирургии данный показатель составил 96,5% и в группе миниинвазивной хирургии – 86%. При проведении superiority анализа было получено достоверное увеличение 3-летней БРВ в группе лапаротомии по сравнению с группой миниинвазивных вмешательств: 97,1% и 91,2% соответственно (HR=3,74; p=0,002). Та же тенденция наблюдалась и при оценке выживаемости больных: 99,0% против 93,8% (HR 6,00; 95% CI 1,77-20,30). Частота локорегиональных рецидивов была достоверно выше в группе лапароскопических вмешательств. При этом авторы не нашли взаимосвязи с определенными центрами участниками, все возникшие рецидивы распределились между 14 центрами. Даже при опухолях менее 2 см не было получено преимуществ от использования миниинвазивных операций.

Любопытные факты по оценке качества жизни были доложены на конференции IGCS 2018 в Киото. Оказалось, что качество жизни при использовании лапароскопических и робот-ассистированных вмешательств было достоверно выше только в первые 6 дней после операции, а в течении последующих 6 месяцев наблюдения качество жизни было сопоставимо в обеих исследуемых группах. Очевидно, что расширенные операции в объеме River III при любой методике, если выполнены качественно, будут

иметь одинаковую частоту осложнений. Это было озвучено в исследовании LAAC: частота хирургических осложнений отмечалась в одинаковом проценте случаев при лапароскопическом (10,5%) и лапаротомном (11,4%) доступах.

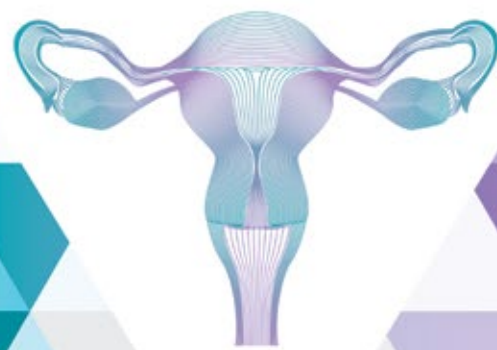
Главные координаторы исследования P. Ramirez, M. Frumovitz и A. Obermaier, являющиеся ведущими специалистами в хирургическом лечении рака шейки матки и сделавшие ставку на миниинвазивную хирургию, не ожидали полученных результатов. Детально проанализировав выводы ретроспективных работ, они нашли множество погрешностей в выполнении этих анализов, начиная от небольшой прослеженности отдаленных результатов, что могло привести к отсутствию статистических различий между группами открытой и лапароскопической хирургии. Другим объяснением может быть то, что при выполнении лапароскопической хирургии использование маточного манипулятора может увеличить вероятность «разрывания» опухолевых клеток в малом тазу. Второй причиной может быть инфуфляция CO₂ – этот газ может потенцировать деление опухолевых клеток, что было показано в нескольких исследованиях [4].

Данные LAAC опубликованы в NEJM в октябре 2018 года и привели к отказу от лапароскопических операций большинством экспертов. Уже в последней версии рекомендаций NCCN 2019 года прописано, что лапароскопические вмешательства



22-23 МАРТА 2019
МОСКВА

КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO
ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ



www.roncoweb.ru

ства при ранних стадиях рака шейки матки не исключаются, однако должны обсуждаться с пациентками возможные риски и польза от такого подхода. Вероятнее всего в ближайшее время в большинстве рекомендаций эксперты откажутся от рутинных лапароскопических вмешательств при раке шейки матки.

Сразу же за результатами исследования LAAC на ASCO 2018 были опубликованы результаты оценки 5-летней выживаемости больных раком шейки матки с IB1 стадией по данным национального регистра США [5]. В анализ включено 2830 женщин, 982 пациентки в группе открытых операций и 910 – в группе лапароскопий. 5-летняя ОВ была достоверно выше в группе лапаротомий.

Сегодня начинает казаться, что лапароскопическая и робот-ассистированная хирургия сохраняет свои позиции только при раке эндометрия. Однако в октябре 2018 года Cochrane публикует результаты большого анализа по сравнению лапароскопий и лапаротомий при раннем раке эндометрия [6]. Анализ 9 включенных исследований и 4389 пациенток показал, что оба метода имеют одинаковую безрецидивную и общую выживаемость. Не было получено статистически значимых различий по частоте хирургических осложнений. Авторы делают выводы о низкой достоверности в пользу преимущества лапароскопических операций. Безусловно, это ретроспективный анализ, но в будущем он приведет к инициации проспективных исследований, посвященных этой проблеме.

В заключение хочется отметить, что все развивается по синусоиде. Мы наблюдали активный тренд по внедрению лапароскопических операций в онкогинекологии за последнее десятилетие. Теперь, наоборот, отмечено явное снижение

интереса и моды к этому виду хирургии. Безусловно, нельзя полностью исключать миниинвазивные вмешательства из списка возможных хирургических опций. Этот подход показан определенной группе больных с большим индексом массы тела, декомпенсированной сопутствующей патологией и не должен становиться рутинным стандартом в онкологических клиниках, как это распространено во многих стационарах России.

Таким образом, 2018 год прошел под эгидой большого разочарования в миниинвазивной хирургии в онкогинекологии.

Бросаем оружие, ведь золотые руки хирурга бесценны.

Литература:

1. Mettler I, Meinhold-Heerlein I. The value of laparoscopic surgery to stage gynecological cancers: present and future. *Minerva Gynecol.* 2009; 61: 319-337.
2. Wang YZ, Deng L, Xu HC, et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage cervical cancer. *BMC Cancer.* 2015; 15: 928.
3. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *NEJM.* 2018; 379(20): 1895-1904.
4. Lin F, Pan L, Li L, et al. Effects of a simulated CO2 pneumoperitoneum environment on the proliferation, apoptosis, and metastasis of cervical cancer cells in vitro. *Med Sci Monit.* 2014; 20: 2497-2503.
5. Margui DJ, Yang J, Seagle BL, et al. Outcomes and cost of open, robotic, and laparoscopic radical hysterectomy for stage IB1 cervical cancer. *JCO*; 36 (15) Suppl., abstr. 5502.
6. Galaal K, Donkers H, Bryant A, et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 10: CD006655.

ОПДИВО® (НИВОЛУМАБ) В ТЕРАПИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Колоректальный рак занимает 3-е место по распространенности и 4-е в структуре онкологической смертности в мире¹.

В России в 2017 году было зарегистрировано 72000 новых случаев колоректального рака. Он занимает второе место в структуре онкологической смертности и 3-е место в структуре заболеваемости².

Колоректальный рак является значимой медико-социальной проблемой в России. Обследования с целью раннего выявления данного заболевания были включены Министерством здравоохранения РФ в программу диспансеризации населения³.

Высокий уровень микросателлитной нестабильности встречается примерно у 4% пациентов с метастатическим колоректальным раком и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Клинические результаты лечения данной группы пациентов хуже в сравнении с общей популяцией⁴.

Определение уровня микросателлитной нестабильности у пациентов с колоректальным раком рекомендовано европейскими и американскими обществами онкологов (рекомендации NCCN, ASCO, ESMO) и может осуществляться методами ПЦР или ИГХ⁵⁻⁹.

У пациентов с метастатическим колоректальным раком после предшествующей стандартной терапии медиана общей выживаемости не превышает 13 месяцев, тогда как на терапии Опдиво® медиана общей выживаемости не достигнута.

При назначении Опдиво® у пациентов с высоким уровнем микросателлитной нестабильности годовичная общая выживаемость составила 78%, а частота объективных ответов – 34%. Среди ответивших на терапию пациентов у 80% ответ сохранялся на момент финального сбора данных, а у 64% ответ сохранялся в течение 12 и более недель^{10,12}.

В июле 2018 года компания Бристол-Майерс Сквипб зарегистрировала в России новые показания для препарата Опдиво® (ниволумаб), в том числе для терапии пациентов с метастатическим колоректальным раком:

В качестве монотерапии метастатического колоректального рака с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) после терапии с использованием фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана у взрослых пациентов¹¹.

«Иммуноонкология уже изменила перспективы лечения пациентов с метастатической меланомой, раком легкого, раком почки и другими злокачественными новообразованиями. Теперь и в России ниволумаб может назначаться пациентам с колоректальным раком с высоким уровнем микросателлитной нестабильности. Эффективность ниволумаба у данной группы пациентов впечатляющая. В этой связи проведение ИГХ или ПЦР для определения микросателлитной нестабильности у российских пациентов с колоректальным раком видится крайне целесообразным».



ТРИАКИН

Алексей Александрович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, национальный представитель России в ESMO

Источники:

1. Ferlay, et al. Accessed 24/01/2017.
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году. Под редакцией А.Д. Каприна и др.
3. Приказ от 26 октября 2017 г. №869н.
4. Goldstein, et al., 2014.
5. NCCN 2017.
6. Sepulveda, et al., 2017.
7. Van Cutsem, et al., 2016.
8. Watanabe, et al., 2013.
9. Umar, et al., 2004.
10. Overman M, et al. ASCO GI 2017.
11. Инструкция по медицинскому применению препарата Опдиво.
12. Overman MJ, et al. Oral presentation at ASCO-GI 2018.

Информация предоставлена компанией BMS. Публикуется в редакции авторов.



12-13 АПРЕЛЯ 2019
МОСКВА

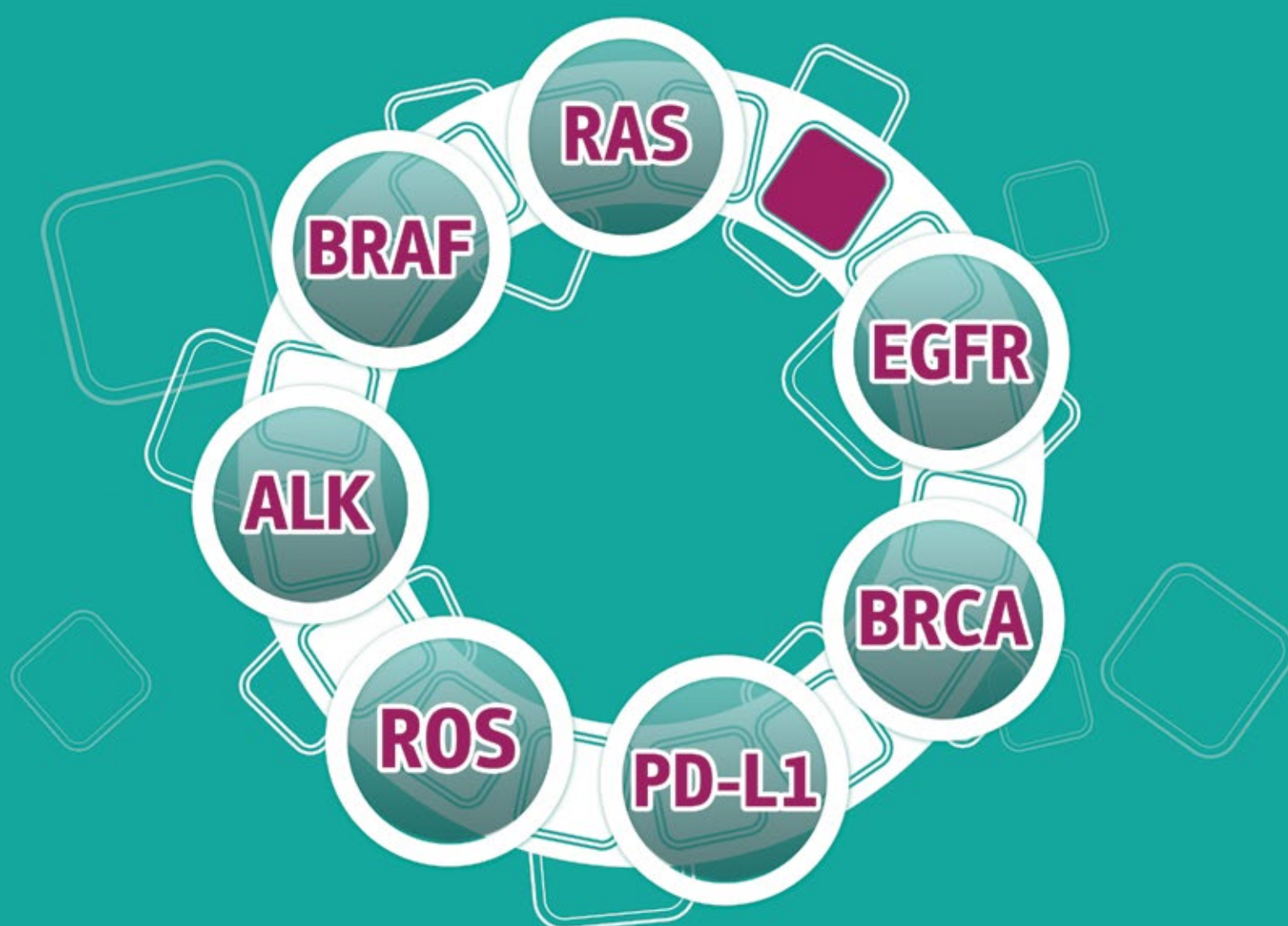
КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO
ОПУХОЛИ ЖКТ



www.rusoncweb.ru



Национальная программа
Российского общества клинической онкологии
**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ
ДИАГНОСТИКИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**



WWW.CANCERGENOME.RU



СМЕНА ПРИОРИТЕТОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО



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

ПЕМБРОЛИЗУМАБ

После того, как ингибиторы контрольных точек продемонстрировали свое преимущество перед химиотерапией доцетакселем во второй линии, началось изучение их терапевтических возможностей в качестве первой линии системной терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Наибольших успехов в этом продемонстрировал ингибитор PD-1 пембролизумаб.

В декабре 2016 года в New England of Medicine были опубликованы результаты исследования KEYNOTE-024 [1], целью которого было оценить эффективность и токсичность пембролизумаба в сравнении с химиотерапией в качестве первой линии у больных НМРЛ с экспрессией PD-L1 на мембране 50% и более опухолевых клеток. Больные были рандомизированы в группу пембролизумаба, который назначали в/в в дозе 200 мг каждые 3 недели до признаков прогрессирования или токсичности, или химиотерапию по выбору врача. Разрешалось использовать комбинации карбоплатин-гемцитабин, цисплатин-гемцитабин, карбоплатин-паклитаксел каждые 3 недели 4-6 курсов. Для больных с аденокарциномой разрешалось назначать карбоплатин или цисплатин в сочетании с пеметрекседом каждые 3 недели 4-6 курсов с последующей поддержкой пеметрекседом до признаков прогрессирования или токсичности. Больные в группе химиотерапии в случае прогрессирования заболевания могли получать пембролизумаб в качестве терапии второй линии. Основным критерием эффективности была медиана времени до прогрессирования, в качестве дополнительных критериев оценивали общую продолжительность жизни, частоту объективного эффекта и его продолжительность, токсичность проводимой терапии.

В исследование было включено 305 больных с экспрессией PD-L1 на мембране более 50% опухолевых клеток. Для этого в скрининг было включено 1635 больных, из которых у 500 (30,2%) была обнаружена высокая экспрессия PD-L1. При медиане наблюдения за всеми пациентами 11,2 мес. медиана времени до прогресси-

рования составила 10,3 мес. в группе пембролизумаба и 6,0 мес. в группе химиотерапии (HR=0,50; p<0,001) [2]. Частота объективного эффекта составила 44,8% и 27,8% в группе пембролизумаба и химиотерапии соответственно. При подгрупповом анализе преимущество пембролизумаба отмечено во всех анализируемых группах. Медиана продолжительности жизни составила 30 мес. и 14,2 мес., что соответствует снижению относительного риска смерти в группе пембролизумаба по сравнению с химиотерапией на 37% (HR=0,63; p=0,002). Частота побочных эффектов 3-4 степени составила 53,3% в группе химиотерапии и 26,6% в группе пембролизумаба. Таким образом, авторы сделали вывод, что в популяции больных НМРЛ с высокой экспрессией PD-L1 проведение системной терапии первой линии пембролизумабом обеспечивает выигрыш в безрецидивной и общей выживаемости с одновременным снижением токсичности лечения по сравнению со стандартной химиотерапией.

В исследовании KEYNOTE 189 изучалась целесообразность добавление пембролизумаба к химиотерапии по сравнению с химиотерапией только в качестве первой линии у больных аденокарциномой независимо от уровня экспрессии PD-L1 [3]. В исследование включались больные с аденокарциномой и отсутствием мутаций EGFR и ALK, ранее не получавшие лечение по поводу метастатического процесса, которые были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу химиотерапии и пембролизумаба в дозе 200 мг каждые 3 недели в течение 2 лет или химиотерапии только. Химиотерапия включала цисплатин в дозе 75 мг/м² или карбоплатин AUC₅ и пеметрексед 500 мг/м² каждые 3 недели 4 курса. Стратификация проводилась в зависимости от экспрессии PD-L1 (менее и более 1%), выбора платинового составляющего и статуса курения. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Больные в группе химиотерапии могли получать поддержку пеметрекседом и в случае прогрессии могли получать пембролизумаб. Основными критериями эффективности были время до прогрессирования и общая выживаемость.

В исследование было включено 616 больных, из которых 410 были рандомизированы в группу химиотерапии и пембролизумаба, а 206 больных – в группу химиотерапии и плацебо. Медиана возраста составила 64 года, 88% курят или курили ранее, 72% больных в качестве платинового компонента получали карбоплатин и экспрессия PD-L1 более 1% диагностирована у 63% больных. Запланированные 4 курса химиотерапии получили 82% в группе химиотерапии и пембролизумаба и 76% в группе химиотерапии и плацебо. Из 206 больных в группе химиотерапии 67 (32,5%) пациентов получили пембролизумаб в случае прогрессирования заболевания. Одногодичная выживаемость составила 69,2% в группе химиотерапии и пембролизумаба и 49,4% в группе химиотерапии и плацебо, медиана продолжительности – не достигнута в

группе комбинации и 11,3 мес. в группе химиотерапии. Это соответствует достоверному снижению относительного риска смерти на 51% (HR=0,49; p<0,001). Выигрыш в увеличении продолжительности жизни при назначении химиотерапии и пембролизумаба отмечен во всех анализируемых подгруппах. Снижение риска смерти в группе больных с отсутствием экспрессии PD-L1 (менее 1%) составило 41%, при экспрессии 1-49% опухолевых клеток – 45% и при выраженной экспрессии (более 50%) – 58%. Медиана времени до прогрессирования составила 8,8 мес. в группе химиотерапии и пембролизумаба и 4,9 мес. в группе химиотерапии только, достоверное снижение риска прогрессирования на 48% отмечено в группе пембролизумаба (HR=0,52; p<0,001). Снижение риска прогрессирования отмечено во всех анализируемых подгруппах, включая экспрессию PD-L1. Добавление пембролизумаба к химиотерапии увеличило частоту объективного эффекта с 18,9% до 47,6%, при этом не привело к существенному увеличению токсичности. Частота побочных эффектов 3-4 степени составила 67,2% в группе химиотерапии и пембролизумаба и 65,8% в группе химиотерапии, что послужило причиной отмены лечения у 20% и 11% больных соответственно. Основными проявлениями токсичности 3-4 степени были анемия (16,3% и 15,3% соответственно), нейтропения (15,8% и 11,9%), астения (6,2% и 3,5%), диарея (5,2% и 3,0%). Частота иммуноопосредованных побочных эффектов в группе химиотерапии и пембролизумаба составила 22,7%, из них 3-4 степени – 13,4%. Иммуноопосредованный пневмонит был причиной смерти у 3 больных. Всего погибло на фоне терапии 27 (6,7%) больных в группе химиотерапии и пембролизумаба и 12 (5,9%) больных в группе химиотерапии только.

Таким образом, исследование KEYNOTE 189 убедительно демонстрирует, что комбинация химиотерапии и пембролизумаба достоверно улучшает отдаленные результаты больных аденокарциномой легкого. Остается нерешенным вопрос о выборе терапии у больных с высокой экспрессией. Что следует предпочесть у данной группы больных: назначение химиотерапии и пембролизумаба или только пембролизумаба? В исследовании Keynote 024 в группе неплюскоклеточного рака снижение относительного риска прогрессирования составило 45% в группе пембролизумаба, в то время как в Keynote 189 этот показатель составил 58% в группе химиотерапии и пембролизумаба. Показатель одногодичной выживаемости был примерно одинаков и составил 73% и 70% соответственно. Вероятно, для ответа на этот вопрос придется проводить рандомизированное исследование. Пока же у больных с высокой экспрессией PD-L1 отдается предпочтение только пембролизумабу.

Оставалась лишь одна группа больных, для которой не удалось определить эффективность иммунотерапии в первой линии. Это больные с плоскоклеточным раком и экспрессией

PD-L1 менее 50%. Значит ли это, что для этой группы больных единственным выбором лечения остается химиотерапия? Ответ на этот вопрос пытались получить при выполнении исследования KEYNOTE-407, предварительные итоги которого были доложены на прошедшем конгрессе ASCO. В исследование включались больные IIIb-IV стадией плоскоклеточного рака независимо от уровня экспрессии PD-L1, которая определялась у всех включенных пациентов и служила фактором стратификации (менее и более 1%). Больных рандомизировали в группу химиотерапии (карбоплатин AUC₆ каждые 3 недели и паклитаксел 200 мг/м² каждые 3 недели или наб-паклитаксел 100 мг/м² еженедельно) или химиотерапии и иммунотерапии, где к вышеуказанной комбинации добавляли пембролизумаб в дозе 200 мг каждые 3 недели. Проводили 4 курса химиотерапии, пембролизумаб вводили в течение 2 лет (35 введений). Разрешалось назначение пембролизумаба в качестве второй линии терапии у больных, которые прогрессировали в группе химиотерапии только. Основными критериями эффективности были медианы времени до прогрессирования и общей выживаемости.

В исследование было включено 559 больных с медианой возраста 65 лет. Бессимптомные метастазы в головной мозг определялись у 44 (7,8%) больных, экспрессия PD-L1 более 1% диагностирована у 63%, паклитаксел был выбран для проведения химиотерапии у 60% пациентов. Частота экспрессии PD-L1 менее 1% определена у 35%, 1-49% – у 37%, 50% и более – у 26% больных, включенных в исследование. У 2% пациентов экспрессия PD-L1 не была определена.

Медиана наблюдения составила только 8 месяцев. На этот срок в группе пембролизумаба из 278 больных лечение продолжает 121 пациент, 157 – прекратили лечение в связи с прогрессией заболевания (99 больных), токсичностью (48 больных) и по другим причинам. В группе химиотерапии из 281 больных продолжают лечение 72 пациента, 208 больных прекратили лечение по причине прогрессирования (166 больных) и токсичности (25 больных). Из числа прекративших лечение 89% пациентов получают пембролизумаб в качестве второй линии терапии. Медиана общей выживаемости составила 11,3 мес. в группе химиотерапии только и 15,9 мес. в группе пембролизумаба, что соответствует достоверному снижению относительного риска смерти на 36% (HR=0,64; p=0,0008). Увеличение продолжительности жизни при добавлении пембролизумаба наблюдалось во всех анализируемых подгруппах, в том числе и при различной экспрессии PD-L1. Снижение относительного риска смерти составило 39% при экспрессии PD-L1 менее 1%, 43% – при 1-49% и 36% – при 50% и более. Медиана времени до прогрессирования составила 6,4 мес. и 4,8 мес. в группе пембролизумаба и химиотерапии только, что соответствует снижению относительного риска прогрессирования на 44% (HR=0,56; p<0,0001). Выигрыш в увеличении ме-

дианы времени до прогрессирования от добавления пембролизумаба отмечен во всех анализируемых подгруппах, включая подгруппы с различным уровнем экспрессии PD-L1. Добавление пембролизумаба достоверно увеличило частоту объективного эффекта с 38,4% до 57,9%, в основном за счет частичных регрессий опухоли. Частота побочных реакций 3-4 степени составила 61,5% и 61,8% в группе пембролизумаба и химиотерапии, что послужило причиной прекращения лечения у 23,4% и 11,8% больных соответственно. Летальные исходы на фоне терапии зарегистрированы у 8,3% больных в группе пембролизумаба и у 6,4% пациентов в группе химиотерапии. Частота иммуноопосредованных побочных эффектов и инфузионных реакций 3-4 степени составила 10,4% и 2,8% соответственно.

Авторы делают предварительный вывод, что при коротком сроке наблюдения добавление пембролизумаба к химиотерапии достоверно и существенно улучшает отдаленные результаты лечения больных плоскоклеточным раком легкого независимо от уровня экспрессии PD-L1. Полученные результаты являются серьезным аргументом для регистрации комбинации пембролизумаба и химиотерапии в качестве предпочтительной первой линии системной терапии у больных плоскоклеточным раком. Таким образом, круг замкнулся, и проведенные исследования показывают, что пембролизумаб один или в сочетании с химиотерапией демонстрирует лучшие результаты лечения по сравнению с одной химиотерапией независимо от гистологии опухоли и экспрессии PD-L1. При высокой экспрессии PD-L1 достаточно назначения только пембролизумаба, при более низких значениях или ее отсутствии целесообразно комбинировать пембролизумаб с химиотерапией. Только больные НМРЛ с наличием активирующих мутаций в качестве первой линии лечения должны получать таргетные препараты, все остальные больные будут выигрывать от назначения пембролизумаба.

Литература:

1. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (19): 1823-1833.
2. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Dec; 18(12): 1600-1609.
3. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. KEYNOTE-189: randomized double-blind, phase 3 study of pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum as first-line therapy for metastatic NSCLC. *AACR* 2018.
4. Paz-Ares L, Luft A, Tafreshi A, et al. KEYNOTE-407: phase 3 study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel with

Начало на стр. 7

or without pembrolizumab for patients with metastatic squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO 2018.

НИВОЛУМАБ

Следует напомнить, что ниволумаб, как и пембролизумаб и атезолизумаб, был зарегистрирован для проведения второй линии системной терапии у больных НМРЛ, продемонстрировав примерно равную эффективность как у больных с плоскоклеточным, так и с неплакоклеточным раком легкого. Однако существует разница в селекции больных между пембролизумабом и двумя другими препаратами. Для первого была показана четкая взаимосвязь между выраженностью экспрессии PD-L1 и эффективностью лечения, в связи с чем препарат показан больным с экспрессией PD-L1 более 1% опухолевых клеток. Для ниволумаба и атезолизумаба не было обнаружено убедительной зависимости противоопухолевого эффекта от экспрессии PD-L1, в связи с чем их можно назначать всем больным НМРЛ без определения экспрессии. Важно помнить, что для каждого изученного препарата существует свой диагностический набор для определения экспрессии PD-L1 в опухоли с различной связывающей способностью диагностических моноклональных антител к лиганду и различной методологией оценки экспрессии. Возможно, особенности определения экспрессии PD-L1 для каждого препарата оказали существенное влияние на селекцию больных в исследования и результаты лечения в первой линии.

Ниволумаб в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели был изучен в сравнении с цисплатин-содержащими комбинациями в качестве первой линии системной терапии у больных НМРЛ с экспрессией PD-L1 более 1% в рамках рандомизированного исследования CheckMate 026 [1]. Включались больные IV стадией болезни, разрешалось включение больных с бессимптомными метастазами в головной мозг после ранее проведенного адекватного локального лечения. Не разрешалось включение больных с наличием активизирующих мутаций EGFR и ALK в опухолевых клетках. Ниволумаб вводили до признаков прогрессирования или непереносимой токсичности, но не более 2 лет; больные в группе химиотерапии получали 4-6 курсов лечения каждые 3 недели. В случае прогрессирования болезни пациентам из группы химиотерапии разрешалось получать ниволумаб. Основным критерием эффективности была медиана времени до прогрессирования у больных с экспрессией PD-L1 более 5%. Вторичными критериями были медиана времени до прогрессирования для всех рандомизированных больных с PD-L1 экспрессией более 1%, общей продолжительности жизни в когорте с экспрессией более 5% и более 1%, токсичность проведенной терапии.

В исследование было включено 423 больных с экспрессией PD-L1 более 5% опухолевых клеток, из них у 214 больных отмечалась экспрессия более 50%. При медиане наблюдения 13,7 мес. в группе больных с экспрессией PD-L1 более 5% медиана времени до прогрессирования составила 4,2 мес. в группе ниволумаба и 5,9 мес. в груп-

пе химиотерапии (HR=1,15; p=0,25), медиана общей продолжительности жизни – 14,4 мес. и 13,2 мес. соответственно (HR=1,02). Не отмечено улучшения результатов лечения от использования ниволумаба и в группе с высокой (более 50% опухолевых клеток) экспрессией PD-L1: медиана времени до прогрессирования составила 5,4 мес. и 5,8 мес. соответственно, медиана продолжительности жизни – 15,9 мес. и 13,9 мес. При подгрупповом анализе не получено свидетельств преимущества ниволумаба в сравнении с химиотерапией ни в одной изученной подгруппе.

Был проведен незапланированный анализ эффективности ниволумаба и химиотерапии в зависимости от величины мутационной нагрузки (tumor mutational load). Мутационная нагрузка является количественным показателем, характеризующим число мутаций в 1 мегабазе кодирующего генома опухолевых клеток. Показано, что ниволумаб был более эффективен, чем химиотерапия, в группе больных с высокой (более 10 мутаций на 1 мегабазу кодирующего генома) мутационной нагрузкой: медиана времени до прогрессирования составляла 9,7 мес. и 5,8 мес. соответственно (HR=0,62). Показатель общей выживаемости был одинаков для ниволумаба и химиотерапии. Следует учесть, что 68% больных с высокой мутационной нагрузкой получали ниволумаб в случае прогрессирования, что могло нивелировать влияние препарата на общую продолжительность жизни. В группе с низкой мутационной нагрузкой химиотерапия демонстрировала лучшие результаты по сравнению с ниволумабом.

Частота побочных эффектов 3-4 степени составила 18% в группе ниволумаба и 51% в группе химиотерапии. Это послужило причиной для отмены лечения у 10% и 13% больных соответственно. В процессе проведения лечения умерли от осложнений 2 больных в группе ниволумаба (мультиорганная недостаточность и пневмония) и 3 больных в группе химиотерапии (сепсис и фебрильная нейтропения).

Авторы сделали вывод, что назначение ниволумаба в первой линии системной терапии больных НМРЛ с экспрессией PD-L1 более 5% не приводит к увеличению медианы времени до прогрессирования и общей продолжительности жизни в сравнении с химиотерапией. При этом ниволумаб обладает лучшей переносимостью в сравнении с химиотерапией.

Следующая попытка интеграции ниволумаба в первую линию системной терапии НМРЛ связана с изучением комбинации ниволумаба и ипилимумаба. Оба препарата обладают синергией в реализации противоопухолевого иммунного ответа, что было убедительно продемонстрировано у больных меланомой. Ипилимумаб способствует передаче информации о наличии опухолевого антигена от дендритной клетки к Т-лимфоциту в лимфатическом узле. В свою очередь, ниволумаб защищает рецептор PD-1 на мембране цитотоксического Т-лимфоцита от ингибирующего эффекта лиганда PD-L1, продуцируемого опухолевыми клетками, способствуя этим реализации противоопухолевого иммунного ответа. В исследовании CheckMate 227 изучалась целесообразность назначения ниволумаба или его комбинации с

ипилимумабом в первой линии у больных НМРЛ [2]. Больные с экспрессией PD-L1 более 1% рандомизировались в группу ниволумаба 3 мг/кг каждые 2 недели, ниволумаба и ипилимумаба 1 мг/кг каждые 6 недель или в группу цисплатин-содержащей химиотерапии 4 курса в зависимости от гистологического типа. Для больных с неплакоклеточным раком проводили лечение комбинацией цисплатина или карбоплатина с пеметрекседом, у больных с плоскоклеточным раком использовали комбинацию гемцитабина и цисплатина. Больных НМРЛ с экспрессией PD-L1 менее 1% рандомизировали в группу ниволумаба и химиотерапии, ниволумаба и ипилимумаба и химиотерапии только. Кроссовер в случае прогрессии не был разрешен. У всех больных определяли мутационную нагрузку с помощью единственного зарегистрированного коммерческого теста FoundationOne CDx. Из исследования исключались больные с наличием мутаций EGFR и ALK транслокации. Основным критерием эффективности была медиана времени до прогрессирования в зависимости от проведенной терапии и характера мутационной нагрузки, а также медиана общей выживаемости в зависимости от проведенной терапии и экспрессии PD-L1. В апрельском номере New England of Medicine представлена часть исследования эффективности комбинации ниволумаба и ипилимумаба в сравнении с химиотерапией у больных с высокой (более 10 мутаций/мегабазу) мутационной нагрузкой.

В исследование было включено 1739 больных с известной экспрессией PD-L1, из них мутационная нагрузка была определена лишь у 1004 (58%) больных. Высокая мутационная нагрузка имела место у 444 больных, включая 139 больных, получавших ниволумаб и ипилимумаб, и 160 больных, получавших химиотерапию. По своим демографическим и клиническим характеристикам группы между собой не отличались: медиана возраста – 64 года, 66-70% – мужчины, более 90% – курильщики, плоскоклеточный рак диагностирован у 32-34% пациентов, экспрессия PD-L1 более 1% – у 70-72%.

Для всех больных, независимо от мутационной нагрузки, назначение комбинации ниволумаба и ипилимумаба сопровождалось увеличением медианы времени до прогрессирования по сравнению с химиотерапией с 4,9 мес. до 5,5 мес., одногодичной выживаемости без прогрессирования с 17% до 30,9%, что соответствует снижению относительного риска прогрессирования на 17%. У больных с высокой мутационной нагрузкой медиана времени до прогрессирования составила 7,2 мес. для комбинации и 5,5 мес. для химиотерапии, одногодичная выживаемость без прогрессирования – 42,6% и 13,2%, что соответствует достоверному снижению относительного риска прогрессирования на 42% (HR=0,58; p<0,001). У больных с высокой мутационной нагрузкой комбинация была эффективнее химиотерапии независимо от экспрессии PD-L1 (более или менее 1%) и гистологического строения опухоли. У больных с высокой мутационной нагрузкой и экспрессией PD-L1 более 1% назначение ниволумаба не имеет преимуществ перед химиотерапией: медиана времени до прогрессирования составила 4,2 мес. и 5,6 мес. соот-

ветственно.

Комбинация ниволумаба и ипилимумаба обладает серьезной токсичностью. Хотя частота побочных эффектов 3-4 степени была сопоставимой с химиотерапией (31% и 36%), лечение чаще прекращали по причине токсичности в группе иммунотерапии (17% и 9%). Основными побочными эффектами комбинации были кожная токсичность любой степени (34%) и аутоиммунные гепатиты 3-4 степени (8%).

Другая часть исследования, которая была посвящена больным с экспрессией PD-L1 менее 1%, была доложена на прошедшем конгрессе ASCO [3]. В эту часть было включено 550 больных, которые получали только химиотерапию, химиотерапию в сочетании с ниволумабом или комбинацию ниволумаба и ипилимумаба. Медиана возраста больных составила 64 года, плоскоклеточный рак диагностирован у 24-25% больных, высокая мутационная нагрузка (более 10 мутаций на 1 мегабазу) определялась у 42-45% пациентов.

Для всех больных, включенных в исследование независимо от мутационной нагрузки, комбинация ниволумаба с химиотерапией увеличивала продолжительность одногодичной выживаемости без прогрессирования с 14% до 26%, что соответствует недостоверному снижению относительного риска прогрессирования на 21%. У больных с высокой мутационной нагрузкой наибольшая одногодичная выживаемость без прогрессирования отмечена при назначении комбинации ниволумаба и ипилимумаба (45%) в сравнении с комбинацией ниволумаба и химиотерапии (27%) и химиотерапии только (8%). У больных с низкой мутационной нагрузкой все 3 метода лечения были одинаково малоэффективны, с медианой времени до прогрессирования 3,1 мес., 4,7 мес. и 4,7 мес. соответственно и одногодичной выживаемостью без прогрессирования 16-18%. Побочные эффекты 3-4 степени чаще наблюдали в группе ниволумаба и ипилимумаба (52%) в сравнении с ниволумабом и химиотерапией (25%) и химиотерапией только (35%).

Авторы делают вывод, что у больных с высокой мутационной нагрузкой назначение в первой линии комбинации ниволумаба и ипилимумаба улучшает результаты лечения в сравнении с химиотерапией независимо от экспрессии PD-L1. Подчеркивается, что высокая мутационная нагрузка является полезным предиктивным биомаркером эффективности иммунотерапии. С ее помощью выявляется группа больных с низкой экспрессией PD-L1 и высоким шансом ответа на иммунотерапию. У больных с низкой экспрессией PD-L1 и низкой мутационной нагрузкой иммунотерапия обладает низкой эффективностью. Вместе с тем, нельзя замалчивать трудности использования этого теста в рутинной практике. Сегодня для определения мутационной нагрузки существует лишь один зарегистрированный дорогостоящий коммерческий тест и лишь две лаборатории (в США и Германии), которые его выполняют. Для его выполнения требуется большой образец опухолевой ткани. В исследовании CheckMate мутационную нагрузку удалось определить лишь у 58% больных, главным образом, по причине недостаточного объема опухолевой ткани. Все это делает ближайшие пер-

спективы внедрения теста на мутационную нагрузку проблематичными. Таким образом, проведенные исследования CheckMate 026 и 227 не смогли доказать преимущество ниволумаба перед химиотерапией в качестве первой линии системной терапии у больных НМРЛ. Комбинация ниволумаба и ипилимумаба оказалась достоверно более эффективной по сравнению с химиотерапией у больных с высокой мутационной нагрузкой, однако отсутствие доступного для широкой клинической практики теста в ближайшей перспективе делает невозможной селекцию больных для лечения этой комбинацией. Показанием к назначению ниволумаба остается вторая линия терапии у больных НМРЛ с прогрессированием после цисплатин-содержащей химиотерапии.

Литература:

1. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. N. Engl. J. Med. 2017; 376: 2415-26.
2. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. N. Engl. J. Med. 2017; 378: 2093-2104.
3. Borghaei H, Hellmann MD, Paz-Ares LG, et al. Nivolumab (Nivo) + platinum-doublet chemotherapy (Chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment (Tx) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with <1% tumor PD-L1 expression: Results from CheckMate 227. ASCO 2018, abstr. 9001.

АТЕЗОЛИЗУМАБ

Если точкой приложения пембролизумаба и ниволумаба является рецептор PD-1 на мембране цитотоксического Т-лимфоцита, то атезолизумаб блокирует лиганд к этому рецептору – PD-L1. Атезолизумаб, как и два других препарата, был зарегистрирован для проведения второй линии системной терапии у больных НМРЛ независимо от экспрессии PD-L1. Для атезолизумаба существует свой диагностический набор моноклональных антител Ventana SP142 для определения экспрессии PD-L1 как в опухолевых клетках, так и в содержащихся в опухоли клетках иммунной системы. В проведенном исследовании Blueprint проведена оценка различных тест-систем для определения экспрессии PD-L1 и было обнаружено, что при использовании SP142 наиболее часто отмечено расхождение в результатах тестирования по сравнению с другими тестами за счет занижения выраженности экспрессии.

Первым исследованием по оценке эффективности атезолизумаба в первой линии НМРЛ было исследование iMpower 131, в которое включались больные метастатическим плоскоклеточным раком легкого независимо от уровня экспрессии PD-L1 [1]. Больные рандомизировались в группу комбинации атезолизумаба и карбоплатина/паклитаксела или комбинации атезолизумаба и карбоплатина/наб-паклитаксела. Контрольная группа получала только химиотерапию карбоплатином и наб-паклитакселом. Число курсов химиотерапии во всех группах составляло 4-6 каждые 3 недели, атезолизумаб в дозе 1200 мг каждые 3

недели вводили до признаков прогрессирования. Кроссовер между лечебными группами был запрещен. Основными критериями эффективности были медианы времени до прогрессирования и общей продолжительности жизни.

В исследование был включен 1021 пациент с медианой возраста 65 лет, отсутствие экспрессии PD-L1 определено у 47-50% больных, низкая экспрессия – у 34-38% и высокая – у 14-16%. При медиане наблюдения 17 мес. авторы представляют результаты сравнения комбинации атезолизумаба и карбоплатина/наб-паклитаксела и химиотерапии с включением карбоплатина/наб-паклитаксела. Медиана времени до прогрессирования в группе атезолизумаба составила 6,3 мес., в группе химиотерапии – 5,6 мес., что соответствует снижению относительного риска прогрессирования на 29% (HR=0,71; p=0,0001). Показатель одногодичной безрецидивной выживаемости составил 24,7% и 12% соответственно. При подгрупповом анализе выигрыш от добавления атезолизумаба был отмечен во всех изученных подгруппах. Наибольший выигрыш был получен в группе высокой экспрессии PD-L1, где добавление атезолизумаба увеличило медиану безрецидивной продолжительности жизни с 5,5 мес. до 10,1 мес., уменьшив относительный риск прогрессирования на 56%. У больных с негативной экспрессией медиана времени до прогрессирования составила 5,7 и 5,6 мес. соответственно, одногодичная безрецидивная выживаемость – 20% и 12%, что соответствует недостоверному уменьшению риска прогрессирования на 19%. Добавление атезолизумаба к химиотерапии не привело к улучшению общей выживаемости, медиана которой составила 14 мес. в группе атезолизумаба и 13,9 мес. в группе химиотерапии, одногодичная выживаемость была 56,9% и

55,6% (HR=0,96; p=0,69). Добавление атезолизумаба к химиотерапии незначительно увеличило частоту осложнений 3-4 степени с 57% до 68%, что послужило причиной прекращения лечения у 17% больных в группе химиотерапии и 29% в группе атезолизумаба и химиотерапии.

Авторы делают вывод, что добавление атезолизумаба к комбинации карбоплатина и паклитаксела у больных плоскоклеточным раком достоверно увеличивает медиану времени до прогрессирования и одногодичную выживаемость без прогрессирования. Для оценки влияния атезолизумаба на общую продолжительность жизни требуется дальнейшее наблюдение за больными и большее число событий.

Следующим исследованием с включением атезолизумаба было исследование iMpower 150 у больных с плоскоклеточным раком [2]. Оно было призвано ответить на вопрос, в какой степени мы можем улучшить результаты применения химиотерапии в комбинации с бевацизумабом за счет замены бевацизумаба на атезолизумаб или назначения комбинации атезолизумаба и бевацизумаба. Назначение химиотерапии совместно с комбинацией бевацизумаба и атезолизумаба основывается на способности бевацизумаба участвовать в активации дендритных клеток для лучшего распознавания опухолевого антигена. Одновременно бевацизумаб повышает проницаемость капилляров, способствуя транспорту цитотоксических Т-лимфоцитов в опухоль. И, наконец, бевацизумаб за счет индукции гипоксии в опухоли стимулирует выброс провоспалительных цитокинов (γ -интерферон, GM-CSF, IL-2), что облегчает реализацию противоопухолевого иммунитета. Все эти данные экспериментальных исследований свидетельствуют о возможном синергизме бевацизумаба и атезолизумаба. В опубликованном анализе не

представлены данные об эффективности комбинации карбоплатина/паклитаксела и атезолизумаба, поэтому мы исключаем ее описание в данной работе.

В исследование включались больные с IV стадией непилоскоклеточного рака легкого, ранее не получавшие химиотерапию, независимо от уровня экспрессии PD-L1, без противопоказаний к назначению бевацизумаба. Разрешалось включение больных с метастазами в головной мозг после проведения им локальной терапии со стабилизацией процесса. Также включались больные с наличием мутации EGFR или транслокации ALK с прогрессированием после первой линии лечения ингибиторами тирозинкиназы. Все больные получали лечение с включением карбоплатина AUC $\times$ 6, паклитаксела 200 мг/м² и бевацизумаба 15 мг/кг каждые 3 недели 4-6 курсов. В контрольной группе затем продолжали бевацизумаб до признаков прогрессирования или непереносимой токсичности. В экспериментальной группе больные также получали атезолизумаб в дозе 1200 мг каждые 3 недели и им после окончания химиотерапии проводили поддержку атезолизумабом и бевацизумабом. В случае прогрессирования болезни в контрольной группе запрещалось вводить больным пембролизумаб. Основным критерием эффективности было время до прогрессирования в популяции больных с отсутствием EGFR мутации и ALK транслокации в опухолевых клетках.

В исследование было включено 800 больных с медианой возраста 63 года, преимущественно мужчин (60%), с наличием EGFR мутации у 80 (10%) и ALK транслокации у 34 (4%) больных. При медиане наблюдения 9,5 мес. медиана времени до прогрессирования была увеличена с 6,8 месяцев в группе химиотерапии и бевацизумаба до 8,3 мес. в группе химиотерапии и бевацизумаба+атезолизумаба, что

соответствует достоверному снижению относительного риска прогрессирования на 38% (HR=0,62; p<0,001). Одногодичная выживаемость без прогрессирования заболелания составила 18,0% и 36,5% соответственно. Медиана общей продолжительности жизни составила 14,7 мес. в группе химиотерапии и бевацизумаба и 19,2 мес. в группе с атезолизумабом, что соответствует снижению относительного риска смерти на 22% (HR=0,78; p=0,02). Показатель 2-летней выживаемости составил 33,7% и 43,4% соответственно. Объективный противоопухолевый эффект был зарегистрирован у 63,5% больных в группе химиотерапии и бевацизумаба с атезолизумабом и у 48% больных в группе химиотерапии и бевацизумаба.

Улучшение результатов лечения при добавлении атезолизумаба было отмечено у всех больных, независимо от уровня экспрессии PD-L1. Снижение относительного риска прогрессирования составило: у больных с отсутствием экспрессии – на 23%, у больных с низкой экспрессией – на 44% и при высокой экспрессии – на 61%. В группе больных с наличием активирующих мутаций добавление атезолизумаба привело к достоверному улучшению медианы времени до прогрессирования с 6,1 мес. до 9,7 мес., что соответствует снижению относительного риска прогрессирования на 41% (HR=0,59).

Добавление атезолизумаба достоверно увеличило частоту побочных эффектов 3-4 степени с 47,4% до 55,7%. Наиболее частыми осложнениями 3-4 степени были нейтропения (13,7% в группе атезолизумаба и 11,2% в группе химиотерапии с бевацизумабом), фебрильная нейтропения (8,4% и 5,8%), гипертония (6,4% и 6,3%), анемия (6,1% и 5,8%). В группе атезолизумаба у 77,4% больных отмечены иммуноопосредованные побочные эффекты 1-2 степени, среди которых наиболее часто встреча-

лись кожная сыпь, гепатиты, гипер- и гипотиреоз, пневмониты и колиты. Ни один больной не умер от иммуноопосредованных реакций. В группе атезолизумаба было зафиксировано 11 (2,8%) смертельных исходов на фоне терапии, 9 больных погибли в группе химиотерапии и бевацизумаба.

Авторы делают вывод, что предложенная комбинация химиотерапии и бевацизумаба совместно с атезолизумабом в качестве системной терапии первой линии достоверно улучшает показатели безрецидивной и общей выживаемости у диссеминированных больных аденокарциномой независимо от экспрессии PD-L1 и наличия активирующих мутаций EGFR и ALK. Таким образом, добавление атезолизумаба к химиотерапии первой линии достоверно увеличило продолжительность времени до прогрессирования как у больных с плоскоклеточным раком, так и аденокарциномой. Этот позитивный эффект отмечен независимо от степени экспрессии PD-L1. Комбинация атезолизумаба и бевацизумаба совместно с химиотерапией оказалась эффективной у больных аденокарциномой с активирующими мутациями после прогрессирования на фоне тирозинкиназных ингибиторов. Эта интересная находка открывает новые возможности для этой группы больных.

Литература:

1. Jotte RM, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al. IMpower131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. ASCO 2018; abstract LBA9000.
2. Socinsky MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. N. Engl. J. Med 2018, published online June 4.



15-16 МАРТА 2019
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО



www.rusoncology.ru

НОВОСТИ ОНКОЛОГИИ. КОНГРЕССЫ

WCLC 2018: ПЕМБРОЛИЗУМАБ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ НМРЛ НА 36% СНИЖАЕТ РИСК СМЕРТИ. ИССЛЕДОВАНИЕ KEYNOTE-407

Добавление пембролизумаба к химиотерапии первой линии у больных метастатическим плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) на 36% снижает риск смерти. Результаты исследования 3 фазы KEYNOTE-407 были представлены на 19th World Conference on Lung Cancer в Торонто и одновременно опубликованы в The New England Journal of Medicine. В этом двойном слепом рандомизированном исследовании 3 фазы приняли участие 559 больных метастатическим плоскоклеточным НМРЛ, ранее не получавших лечение. Они были рандомизированы в соотношении 1:1. Изначальные характеристики пациентов были сбалансированы между группами. Уровень экспрессии PD-L1 более 1% был зарегистрирован у 63,1%, 19,0% были выходцами из Восточной Азии. Каждая группа получала химиотерапию по схеме карбоплатин

AUC 6 каждые 3 недели + паклитаксел 200 мг/м² каждые 3 недели (60% пациентов) или наб-паклитаксел 100 мг/м² дни 1, 8, 15 каждые 3 недели до 4 циклов. Экспериментальная группа также получала пембролизумаб 200 мг максимально до 35 циклов. Первичными конечными точками были общая (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП). Медиана наблюдения составила 7,8 месяца. В группе пембролизумаба ОВ составила 15,9 месяца, в группе плацебо – 11,3 месяца (отношение рисков 0,64; P<0,001). Выигрыш в ОВ не зависел от уровня экспрессии PD-L1. Рассчитанная 1-годичная выживаемость среди пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 <1% в группе пембролизумаба составила 64,2%, в группе плацебо – 43,3% (ОР 0,61). При уровне экспрессии PD-L1 от 1% до 49% – 65,9% и 50,0% соответственно; при PD-L1 ≥50% – 63,4% и 51,0% соответственно (ОР 0,64). Вы-

бор таксанов также не оказал значительного влияния на ОВ, отношение рисков для паклитаксела составило 0,67, для наб-паклитаксела – 0,59. Медиана ВБП в группе пембролизумаба составила 6,4 месяца, в группе плацебо – 4,8 месяца (ОР 0,56; P<0,001). Нежелательные явления 3-4 ст. одинаково часто встречались в обеих группах: 69,8% и 68,2% в экспериментальной и контрольной группе соответственно. Прекращение лечения в связи с токсичностью чаще отмечали в группе пембролизумаба: 13,3% против 6,4% соответственно.

«В этой конкретной подгруппе пациентов – больных плоскоклеточным НМРЛ – за многие годы не было значительного прогресса в лечении, несмотря на введение таргетных агентов (довольно редко используемых) и антиангиогенных препаратов, малоактивных в этом случае», – говорит докладчик **Balazs Halmos**

из Montefiore Medical Center (Нью-Йорк, США). «Это значительное событие – такой прогресс в первой линии лечения плоскоклеточного НМРЛ. Кроме того, речь идет не только о повышении частоты объективных ответов или выживаемости без прогрессирования, но и о значительном увеличении общей выживаемости», – заключает он.

Дискутант Antoinette Wozniak из Barbara Ann Karmanos Cancer Institute (Детройт, США) согласен с авторами исследования, что результаты KEYNOTE-407 должны поменять стандарты лечения. Ранее были доложены результаты другого исследования, которые также показали значительный выигрыш в группе пациентов, где долгие годы не было эффективных методов лечения. Речь идет о результатах IMpower133, в котором химиотерапия с добавлением атезолизумаба у больных метастатическим мелкоклеточным

раком легких значительно увеличила ОВ. По мнению экспертов, это также должно отразиться на существующих рекомендациях.

Источники:

1. Luis Paz-Ares, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England Journal of Medicine. Published: September 25, 2018.
2. Pam Harrison. "Transformational" Results in Squamous Cell Lung Cancer. Medscape Medical News. Published: October 02, 2018.
3. Leora Horn, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine. Published online: September 25, 2018.
4. Pam Harrison. After Decades, New Standard of Care in Small Cell Lung Cancer. Medscape Medical News. Published: September 28, 2018.

WCLC 2018: АТЕЗОЛИЗУМАБ В КОМБИНАЦИИ С ХИМИОТЕРАПИЕЙ НА 40% СНИЖАЕТ РИСК ПРОГРЕССИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ НМРЛ, НЕ ПОЛУЧАВШИХ РАНЕЕ ЛЕЧЕНИЕ. ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ IMPOWER132

Атезолизумаб в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины и пеметрекседа на 40% снижает риск прогрессирования у больных неплаоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) без мутаций EGFR или ALK, ранее не получавших лечение. Атезолизумаб также продемонстрировал увеличение общей выживаемости на 4,5 месяца, однако эта разница не достигла статистической значимости. Таковы промежуточные результаты исследования IMpower132, которые впервые были представлены в Торонто на World Conference on Lung Cancer.

В этом открытом рандомизированном исследовании 3 фазы приняли участие 578 больных неплаоскоклеточным НМРЛ, ранее не получавших лечение. В исследование не включали больных, у которых были обнаружены мутации EGFR или ALK, метастазы в ЦНС, аутоиммунные заболевания, или тех, кто получал иммунотерапию ранее. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1. Все группы получали химиотерапию первой линии по схеме карбоплатин AUC 6 или цисплатин 75 мг/м² + пеметрексед 500 мг/м² 1 раз в 3 недели до 4-6 циклов и далее – поддерживающую терапию пеметрекседом. Экспериментальная группа на протяжении всех циклов лечения, включая поддержку, получала атезолизумаб 1200 мг. Первичными конечными точками были медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ).

Медиана наблюдения составила 14,8 месяца. Медиана ВБП в группе атезолизумаба составила 7,6 месяца, в группе стандартной терапии – 5,2 месяца (отношение рисков 0,60; P<0,0001). Снижение риска зафиксировали во всех подгруппах пациентов, включая больных азиатского происхождения (ОР 0,42), некурящих (ОР 0,49), женщин (ОР 0,51), курильщиков – настоящих и бывших (ОР 0,61), пациентов без метастазов в печени (ОР 0,56). Медиана ОВ составила 18,1 месяца в

группе атезолизумаба, 13,6 месяца – в группе стандартного лечения, однако эта разница не достигла статистической значимости (ОР 0,81; P=0,0797). Уровень 1-летней выживаемости составил 59,6% в группе атезолизумаба и 55,4% в группе стандартного лечения. Подгрупповой анализ также показал, что наибольший выигрыш был у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 (ОР 0,46) и отсутствием экспрессии вообще (ОР 0,45).

«Одна из первичных конечных точек – ВБП по оценке исследователя – была достигнута. Мы показали, что риск прогрессирования или смерти снижается на 40%», – говорит **Vassiliki Papadimitrakopoulou** из MD Anderson Cancer Center (Хьюстон, США). Отдельно он подчеркнул, что тенденция четко прослеживалась во всех подгруппах пациентов. «Данные по ОВ еще не до конца созрели, – говорит он, – хотя количественные показатели уже существенно выше в экспериментальной группе».

Дискутант **Hossein Borghaei** из Fox Chase Cancer Center (Филадельфия, США) отметил другую интересную деталь: «Похоже, что 4 цикла химиотерапии несколько лучше, чем 6, при применении атезолизумаба». Медиана ВБП среди пациентов, которые получили 4 цикла химиотерапии, составила 7,8 месяца в группе атезолизумаба и 4,5 месяца в группе контроля (ОР 0,54). Среди тех, кто получил 6 циклов, медиана ВБП составила 7,6 и 5,6 месяца соответственно (ОР 0,71). Впрочем, на вопрос, нужно ли изучать это отдельно, эксперт ответил отрицательно: токсичность у пациентов, которые получили 4 и 6 курсов химиотерапии, значительно не различалась.

Borghaei, несмотря на данные ОВ, все же считает результаты IMpower132 позитивными. Во-первых, говорит он, исследователи показали, что риск прогрессирования снижается. Во-вторых, он обратил внимание на промежуточные результаты исследования KEYNOTE-189, в котором изучали

комбинацию пембролизумаба и химиотерапии в очень похожей группе пациентов. После 10,5 месяцев наблюдения в группе пембролизумаба уже отмечено значительное преимущество в ОВ и ВБП. Похоже, говорит эксперт, что выводы относительно ОВ в IMpower132 делать рано и стоит дожидаться окончательных результатов.

Источники:

1. IMpower132 Study Shows Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Pemetrexed Reduced the Risk of Disease Worsening or Death (PFS) in Stage IV Non-Squamous NSCLC. IASLC Press release.
2. Ian Ingram. Tecentriq Misses OS Mark in Nonsquamous NSCLC But study met co-primary endpoint of PFS improvement. MedPage Today. Published: September 27, 2018.
3. Practice Update. IASLC WCLC 2018: IMpower132 Study Showcases Efficacy and Safety of Atezolizumab for Stage IV Non-Squamous NSCLC. Published: September 26, 2018.

ESMO GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE

**SUMMIT
RUSSIA**

KAZAN RUSSIAN FEDERATION
10-11 JUNE 2019

Save the date!

ASTRO 2018: ТЕХНОЛОГИЯ МИНИМАЛЬНОГО ЛУЧЕВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ГИППОКАМП СНИЖАЕТ РИСК КОГНИТИВНОЙ ТОКСИЧНОСТИ

Технология минимального лучевого воздействия на гиппокамп при облучении головного мозга (ОГМ) в комбинации с нейропротекторным агентом мемантином почти на четверть снижает риск нарушения когнитивных способностей пациента. Таковы результаты исследования 3 фазы NRG Oncology CC001, которые были представлены на конгрессе American Society for Radiation Oncology 2018 в Сан-Антонио. Наиболее частыми нежелательными явлениями ОГМ являются нарушения кратковременной памяти, что выражается в дефиците внимания и способности к целенаправленной деятельности. Это значительно влияет на качество жизни тех пациентов, которые живут достаточно долго после ОГМ. «*Качество жизни пациентов с метастазами в головной мозг в значительной степени обусловлено сохранностью их когнитивных способностей*», – говорит автор исследования **Vinai**

Gondi из Northwestern Medicine Cancer Center (Иллинойс, США). – *И мы поняли, что ОГМ значительно снижает эти показатели. Поэтому мы и начали искать способы снижения риска этих нежелательных явлений*». В исследовании приняли участие 518 пациентов. Такие признаки, как возраст, пол, происхождение, уровень образования, локализация первичной опухоли, соматический статус и неврологические симптомы, были сбалансированы в обеих группах. Стратификацию проводили на основании прогностических факторов и предыдущего лечения по поводу вторичных изменений в головном мозге (радиохирургия или хирургическая резекция). Пациенты были рандомизированы в 2 группы. Группа контроля получала мемантин и ОГМ 30 Гр в 10 фракциях, экспериментальная группа – мемантин и ОГМ в том же режиме, но с применением технологии ми-

нимального воздействия на область гиппокампа. Первичной конечной точкой было время до появления когнитивных нарушений, которые оценивали с помощью ряда специальных тестов. Нарушение когнитивной функции оценивали как снижение суммы баллов по любому из использованных методов тестирования. После 6 месяцев наблюдения уровень снижения когнитивных функций составил 59,5% в экспериментальной группе и 68,2% в контрольной (отношение рисков 0,76; P=0,03). Разница составила 24%. При многофакторном анализе с учетом прогноза и возраста риск был ниже на 26% (ОР 0,74). Экспериментальный метод был одинаково эффективен у пациентов как старше 61 года, так и младше. Разница в сохранности когнитивных функций стала заметна уже после 3 месяцев и сохранялась на протяжении всего периода наблюдения. В обеих

группах не было отмечено различий в токсичности, выживаемости без прогрессирования по очагам в головном мозге и общей выживаемости. «*Более ранние исследования показали, что мемантин – нейропротекторный препарат, который применяют при болезни Альцгеймера, – снижает риск когнитивной токсичности на 22% при ОГМ*», – говорит автор исследования **Gondi**. – *То исследование сделало мемантин стандартом лечения. Наше исследование показало, что технология модулированной по интенсивности лучевой терапии (intensity-modulated radiotherapy, IMRT – прим.) в сочетании с мемантином на 26% снижает риск когнитивных нарушений по сравнению со стандартным ОГМ с мемантином. Таким образом, комбинация этих двух методов – применение мемантина и минимальное лучевое воздействие на гиппокамп – снижают риск когнитивной ток-*

сичности на 42% по сравнению с обычным ОГМ». Дискутант Christina Tsien из Washington University (Миссури, США) отметила, что поскольку нет никакого эффективного лечения, которое могло бы как-то поправить эти когнитивные нарушения, это исследование – крайне нужное. Однако, считает она, нужно тщательно отбирать пациентов, которые могут получать это лечение. У них должен быть хороший соматический статус и ожидаемая продолжительность жизни более 4 месяцев для того, чтобы клиническое преимущество данного метода было более значительным, чем потенциальная возможность воздействия на микрометастазы в области гиппокампа.

Источник:

1. Pam Harrison. New Radiation Technique Preserves Cognition During WBRT. Medscape Medical News. Published: October 30, 2018.

ASTRO 2018: СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ УВЕЛИЧИВАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ У НЕКУРАБЕЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ. ИССЛЕДОВАНИЕ SABR-COMET

На 60-м Ежегодном съезде American Society for Radiation Oncology (ASTRO) были представлены результаты исследования SABR-COMET, в котором авторы показали, что стереотаксическая абляционная лучевая терапия (SABR) на год увеличивает общую выживаемость (ОВ) у пациентов с олигометастатической болезнью по сравнению с паллиативной терапией. Результаты исследования одновременно были опубликованы в The International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. «*Традиционно считается, что если рак распространился в другие органы и ткани, болезнь приняла системный характер*», – говорит ведущий автор SABR-COMET, д-р **David Palma** из Lawson Health Research Institute (Лондон, Великобритания). – *Однако олигометастатическая*

теория гласит, что если у пациента есть несколько очагов, то их нужно удалить хирургическим или лучевым воздействием». В этом открытом рандомизированном исследовании 2 фазы приняли участие 99 пациентов. Все они ранее получали лечение по поводу рака, но на данном этапе их заболевание было признано некурабельным. Наиболее часто встречались рак молочной железы, легкого, колоректальный и рак простаты. У 92 пациентов было от одного до трех очагов метастазирования, максимальное число – пять. Средний возраст пациентов составил 68 лет, 59% – мужчины. У всех пациентов был хороший соматический статус и ожидаемая продолжительность жизни более 6 мес. Они были рандомизированы 1:2. Одна группа получала стандартное паллиативное лечение,

вторая – большие дозы облучения в течение 3-5 сеансов (SABR) на область вторичных изменений в комбинации со стандартным паллиативным лечением. Медиана наблюдения составила 27 мес. Медиана ОВ составила 28 мес. в группе паллиативной терапии и 41 мес. в группе SABR (P=0,09; это исследование 2 фазы может считаться положительным при значении P менее 0,20). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 6 мес. и 12 мес. соответственно (P=0,001). «*Мы были приятно удивлены и не ждали, что преимущество в выживаемости окажется таким большим*», – говорит David Palma. – *Впервые в рандомизированном исследовании нам удалось показать, что высокодозное облучение может эффективно лечить пациентов с*

ограниченным количеством вторичных очагов. Нам удалось увеличить медиану выживаемости на 13 месяцев». Нежелательные явления 2 ст. и выше ожидаемо чаще встречались в экспериментальной группе: 30% против 9% (P=0,022). Наиболее часто встречались слабость, диспноэ, боли в мышцах и суставах, костные боли. Три пациента из экспериментальной группы погибли от последствий лечения: один – от абсцесса легкого, второй – от лучевого пневмонита и третий – в периоперационном периоде после язвы желудка на фоне лучевой терапии. «*Стереотаксическую лучевую терапию следует проводить с большим вниманием, и лучше, если это делает опытная команда*», – утверждает David Palma. – *В этом случае риск серьезных нежелательных явлений,*

и тем более смерти, невероятно низкий». Кроме того, авторы отмечают, что им неизвестно, каким должен быть лимит очагов для облучения. В этом исследовании в ряде случаев при дальнейшем прогрессировании заболевания в виде появления новых очагов их тоже успешно облучали. David Palma и его коллеги планируют исследование, в котором примут участие пациенты с количеством метастазов до 10 (SABR-COMET-10).

Источники:

1. Pam Harrison. Precision RT May Prove Curative in Oligometastatic Cancer. Medscape Medical News. Published: October 19, 2018.
2. The ASCO Post. 2018 ASTRO: SABR-COMET: Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Oligometastatic Tumors. Published: October 30, 2018.

ASTRO 2018: ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ СНИЖАЕТ РИСК РЕЦИДИВА ПРОТОКОВОГО РМЖ IN SITU

Несмотря на то, что больные с протоковым раком молочной железы in situ (DCIS) с хорошим прогнозом имеют крайне низкую вероятность развития местного рецидива, лучевая терапия снижает его еще больше – особенно в сочетании с тамоксифеном. Таковы данные проспективного рандомизированного исследования с 12-летним периодом наблюдения. Результаты этого исследования были представлены на 60-й Ежегодной встрече American Society for Radiation Oncology (ASTRO) (abstract LBA1). В исследование NRG Oncology/ RTOG были включены 629 пациенток в период с 1999 по 2006 годы. Средний возраст составил 58 лет, 76% женщин были в постменопаузе. Средний размер опухоли был 0,6 см. У 44% были опухоли G1, у 56% – G2.

Тамоксифен принимали 58% пациенток в группе ЛТ и 56% в группе наблюдения (P=0,05). Медиана наблюдения составила 12,4 лет. После 12 лет кумулятивная встречаемость местных рецидивов составила 2,8% в группе ЛТ и 11,4% в группе наблюдения (отношение рисков 0,26; P=0,0001). 12-летняя кумулятивная встречаемость инвазивного местного рецидива составила 1,5% в группе ЛТ и 5,8% в группе наблюдения (ОР 0,34; P=0,016). При многофакторном анализе рецидивы реже встречались у тех пациенток, которые принимали тамоксифен (ОР 0,25; P=0,0003) и также получили ЛТ (ОР 0,50; P=0,024). Общая и безрецидивная выживаемость, количество мастэктомий не различались значительно в обеих группах.

В течение 5 лет после хирургического лечения уровень рецидивов различался незначительно: для тех, кто получал ЛТ, он составил 1%, в группе хирургического лечения – 3%. Для этой группы, однако, риск увеличивался с каждым дополнительным годом наблюдения и к 12 годам был равен 12%. «*Лучевая терапия снизила риск рецидива на 70%, и это гораздо лучше тех результатов, которые мы ждали*», – говорит ведущий автор исследования профессор **Beryl McCormick**, глава External Beam Radiotherapy Service в Memorial Sloan Kettering Cancer Center. – *Но следует признать, что этот тип рака в принципе не оказывает влияния на продолжительность жизни пациенток. Да, мы выяснили, что лучевая терапия значительно сни-*

жает риск рецидива, но мы изначально говорим о группе больных с крайне низким риском». «*У каждого из нас есть свое мнение, что такое допустимый риск*», – продолжает Beryl McCormick, – *а потому нужно обсуждать с пациентками, какие преимущества дает дополнительное лечение. Несмотря на низкий риск, некоторые пациентки могут желать продолжить лечение и получить лучевую терапию*». DCIS считают преинвазивными или предраковыми изменениями, которые не метастазируют в другие органы. До развития скрининговой маммографии DCIS диагностировали достаточно редко. Пациентки с хорошим прогнозом DCIS, что определяют как опухоль, которая была впервые обнаружена при маммографии или при биопсии молоч-

ной железы по другой причине, изначальным размером менее 2,5 см и краями резекции более 3 мм, G1-G2, имеют крайне низкий уровень рецидивов после консервативного хирургического лечения. Недавний мета-анализ базы данных SEER за 1998-2014 гг. показал, что адъювантная лучевая терапия позволяет добиться статистически значимого снижения уровня смертей, связанных с раком молочной железы, по сравнению с мастэктомией или люмпэктомией. Клиническое преимущество, однако, остается небольшим, а потому лучевая терапия в рутинной клинической практике не показана.

Источники:

1. The ASCO Post. 2018 ASTRO: Radiation After Breast-Conserving Surgery in «Good-Risk» DCIS. Published: October 29, 2018.
2. Roxanne Nelson. Radiation Therapy Cuts Recurrence in «Good Risk» DCIS. Medscape Medical News. Published: October 22, 2018.

ПО ИТОГАМ XXII РОССИЙСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО КОНГРЕССА: МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ



**Митин
Тимур**

Университет Здоровья и Науки
Орегона, Отделение радиационной
медицины, Портленд, США

Состоявшийся в ноябре 2018 года XXII Российский онкологический конгресс оставил немало ярких впечатлений. Одними из них стали сессия Европейской школы онкологии (ESO), посвященная мультидисциплинарному лечению мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИ РМП), а также мастер-класс по оконтуриванию при РМП для радиотерапевтов, в котором было представлено немало теоретической информации по применению различных подходов в мире и результаты предварительного опроса зарегистрировавшихся участников.

Тема мультидисциплинарного лечения МИ РМП была абсолютно уместна для обсуждения именно в рамках сессии ESO, поскольку Западная Европа традиционно лидирует в лечении больных раком мочевого пузыря с использованием органосохраняющих стратегий. Главная цель противоопухолевой терапии – излечить больного от злокачественной опухоли. Вторая важная цель – минимизировать влияние этого лечения на качество жизни пациента. И пока мы не овладели технологиями биоинжиниринга с созданием искусственных трансплантатов, способных заместить удаленный орган, именно органосохраняющие стратегии будут лидировать в области онкологии, позволяя достичь эти две цели одновременно.

В отличие от Европы, особенно Англии, где на протяжении многих лет минимум половина больных с МИ РМП получает органосохраняющее лечение с лучевой терапией в качестве базового компонента, в Северной Америке только в 2013 году сохранение мочевого пузыря появилось в рекомендациях NCCN в качестве альтернативы радикальной цистэктомии для больных, подходящих для оперативного лечения, но эта рекомендация попала в «постыдную» категорию IIb. Тем не менее, в 2018 году одновременная химиолучевая терапия уже обозначена в рекомендациях как более мощная альтернатива теперь уже новому стандарту – не-



**Гладков
Олег Александрович**

Директор клиники «ЭВИМЕД»,
Заслуженный врач РФ, член правления RUSSCO, главный редактор, автор и председатель рабочей группы по разработке Практических рекомендаций RUSSCO, доктор медицинских наук, Челябинск

оадьювантной химиотерапии (ХТ) с последующей цистэктомией. При этом для неоперабельных больных именно одновременная химиолучевая терапия (ХЛТ) является наилучшей возможной стратегией лечения.

Необходимо отметить невероятные усилия наших британских коллег в проведении рандомизированного клинического исследования по сравнению результатов подхода с сохранением мочевого пузыря против радикальной цистэктомии после 3 курсов неоадьювантной ХТ [1]. К сожалению, исследование было закрыто по причине плохого набора больных, прежде всего потому, что пациенты зачастую не хотели получать лечение, на которое они были рандомизированы: многие больные, направленные на цистэктомию, не желали лишиться мочевого пузыря, узнав, что в другой группе лечение проводилось с сохранением органа. Среди 45 все же прошедших лечение по протоколу больных разницы в выживаемости не было, частота салыважных цистэктомий составила 18%, а осложнения 3-4 степени встречались чаще в группе радикальных оперативных вмешательств. И действительно, цистэктомия представляет собой весьма сложную операцию для пациентов с точки зрения развития осложнений, вплоть до определенного процента осложнений наивысшей степени – смерти, особенно среди пожилых. В отсутствие данных успешно завершенных рандомизированных исследований мы можем сравнивать результаты самых крупных опубликованных серий из Северной Америки и Европы, демонстрирующих очень похожие результаты 5- и 10-летней общей выживаемости, а также оценить результаты уницентрических исследований, показавших схожие данные между радикальной цистэктомией и сохранением органа, даже несмотря на то, что больные в группе органосохраняющего лечения обычно более старшего возраста либо



**Деньгина
Наталья Владимировна**

Заведующая радиологическим отделением ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики медицинского факультета ИМЭиФК УлГУ, кандидат медицинских наук, Ульяновск

имеют больше сопутствующих проблем [2]. Более того, крупный мета-анализ, сравнивший результаты лечения более 3000 больных, прошедших через органосохраняющее лечение, и более 10000 пациентов после цистэктомии, показал статистически достоверную зависимость между сохранением мочевого пузыря и более значительной 5-летней выживаемостью [3].

Тем не менее, органосохраняющее лечение не так уж часто предлагается американским больным с МИ РМП, в основном из-за онкополитической ситуации в Северной Америке. Однако менее года назад Американская Ассоциация урологов выпустила новые рекомендации, в которых всем больным с впервые диагностированным МИ РМП рекомендуется обсуждение возможных вариантов лечения в мультидисциплинарной команде. Каждому пациенту необходимо встретиться с урологом, радиотерапевтом и медицинским онкологом, чтобы выбрать для себя наиболее подходящий вариант лечения. Вероятнее всего, нас ждет значительное увеличение частоты применения именно органосохраняющего подхода, поскольку наличие этих рекомендаций исключает предложение выполнения только радикальной цистэктомии без уведомления больного о существовании органосохраняющих опций: это становится не только не этичным, но и грозит судебным иском. Несмотря на то, что органосохраняющий подход признан стандартом лечения, существует много мифов и легенд, компрометирующих его. Эти мифы часто дезориентируют пациентов, склоняя их к тому, чтобы, как им зачастую предлагается, выбрать жизнь, нежели сохранить мочевой пузырь.

До мастер-класса по оконтуриванию при МИ РМП, состоявшегося в первый день конгресса 13 ноября 2018 года, мы провели опрос среди российских радиотерапевтов, чтобы понять, какова реальная практика в различных регионах



в отношении подходов к лечению МИ РМП. Сразу стоит отметить, что из 90 участников из 27 (!) регионов России, а также Казахстана и Украины, заполнивших анкеты, подавляющему большинству (почти 94%) доводилось или регулярно доводится лечить больных МИ РМП методом радикальной лучевой терапии, причем среди пациентов были и те, кто считался неоперабельным по медицинским причинам (41%), но вместе с ними также и те, кто были расценены как операбельные (59%). При этом 84% респондентов стараются проводить именно химиолучевое лечение и отказываются от подобной опции лишь в том случае, если пациент не подходит по медицинским показаниям. Разнообразие схем для химиолучевого лечения впечатлило; наиболее часто упоминался цисплатин в монорежиме при еженедельном введении (61%), а также гемцитабин 27 мг/м² дважды в неделю или комбинация цисплатина/5-фторурацила (по 30%). Большинство радиотерапевтов (61%) предпочитают не расщеплять радикальный курс, а подводить всю дозу облучения за одну госпитализацию, хотя при РМП 2-недельные перерывы вполне допустимы не только для стихания возможных ранних лучевых осложнений, но и для текущей оценки ответа на лечение методом цистоскопии.

Было также интересно узнать, насколько наши коллеги придерживаются существующих мифов в отношении лечения МИ РМП.

Миф №1: «Проведение тримодального органосохраняющего лечения возможно только в специализированных клиниках, имеющих значительный опыт использования такого подхода».

Этот миф поддерживается более чем половиной российских радиотерапевтов (63%), ответивших на вопросы до мастер-класса. При этом, как мы помним, большинство респондентов проводит тримодальное лечение в своих клиниках и для неоперабельных, и для операбельных пациентов, при этом будучи обязанными работать в

исторически создавшихся онкополитических рамках своих центров. Недавно опубликованный анализ продемонстрировал реальные результаты лечения 155 больных МИ РМП с 2010 по 2014 годы в маленьких частных клиниках в США [4]. Целью исследования было сравнить эти данные с результатами лечения по национальным протоколам RTOG, которые, как правило, проводились в крупных академических центрах, таких как Массачусеттский Главный Госпиталь в Бостоне. Не будем забывать, что основной целью протоколов RTOG с 1974 года было утвердить лечение с сохранением МП в качестве приемлемой альтернативы цистэктомии. Для этого нужно было установить очень жесткий отбор пациентов. Все больные по протоколам RTOG являлись операбельными, и все они получили ХЛТ. Как только появлялись данные о том, что лучшие результаты ассоциировались с меньшим размером опухоли, отсутствием гидронефроза, полнотой максимальной трансуретральной резекции опухоли – все эти ограничения сразу вносились в последующие протоколы RTOG. Однако ни для кого не секрет, что в реальности мы консультируем множество больных, не подходящих для хирургического лечения, не способных (или не желающих) получать ХТ, чье состояние изначально хуже.

Несомненно, отбор больных – это ключевой момент в получении хороших отдаленных результатов. Тем не менее, пациенты, пролеченные в частных маленьких клиниках, которые были признаны операбельными и получившие одновременную ХЛТ, в итоге имели результаты, схожие с таковыми, полученными по протоколам RTOG, как с точки зрения эффективности лечения, так и с точки зрения осложнений. Поэтому есть все основания полагать, что любой онкологический центр, имеющий отделение лучевой терапии, отделение химиотерапии и главное – урологов, которые согласны встать за штурвал органосохраняющего лечения и вести этих пациентов пожизненно с регулярным и тща-

тельным цистоскопическим контролем, способен проводить органосохраняющее лечение больным с МИ РМП. Мы надеемся, что состоявшийся мастер-класс был полезен в техническом плане и придал уверенности российским радиотерапевтам в продвижении органосохраняющего подхода.

Подобный аргумент – доступность выполнения в любых центрах – не может быть высказан в отношении радикальной цистэктомии, являющейся очень сложной операцией, не только технически, но и по причине длительной и серьезной реабилитации, требующей значительных усилий в послеоперационном периоде. В результате процент послеоперационной летальности среди больных в высокотехнологичных академических центрах значительно ниже, чем в центрах с маленьким объемом таких операций.

Миф №2: «Функционирующий мочевой пузырь удаётся сохранить только у 25% больных, так как половине все равно требуется выполнение сальважной цистэктомии: или мочевого пузыря нормально не функционирует, или развиваются мышечно-инвазивные рецидивы в разные сроки после операции».

Действительно ли половине этих пациентов требуется сальважная цистэктомия? Согласно данным рандомизированного клинического исследования из Англии, опубликованного в NEJM, почти 500 больных с МИ РМП были рандомизированы либо на лучевую терапию, либо на ХЛТ с одновременным введением митомицина и 5-фторурацила [5]. Больные были прослежены почти 5 лет. Инвазивные рецидивы возникли у 11% больных, получивших ХЛТ, и у 19% – после только ЛТ. Частота рецидивов была наибольшей в течение первых 12 месяцев, затем снижа-

лась. Частота сальважных цистэктомий у больных после ХЛТ была 11%, после ЛТ – 17%.

Эти цифры сопоставимы с 10-летней частотой инвазивных рецидивов у пациентов, пролеченных по протоколам RTOG [6] и прошедших курс ХЛТ, – 14%, но никак не 50%. При этом важно отметить, что риск неинвазивных рецидивов был достаточно высок, поэтому пациентам, прошедшим органосохраняющее лечение, необходимо тщательное пожизненное цистоскопическое наблюдение, что позволит неинвазивным рецидивам оставаться неинвазивными. Очень важно при этом убедить курящих больных отказаться от курения, поскольку оно увеличивает риск как неинвазивных, так и инвазивных опухолей. Среди российских радиотерапевтов лишь половина настойчиво рекомендует своим пациентам с РМП бросить курить. Есть надежда (по данным поста-теста), что после прошедшего мастер-класса эта цифра значительно увеличится.

Миф №3: «Мочевой пузырь часто не функционирует после лучевой терапии».

Как правило, в ответ на просьбу показать статьи, где представлены подобные данные, в ответ слышишь лишь одно – у нас есть свой многолетний опыт. Этот миф глубоко сидит в сознании практикующих российских радиотерапевтов: только 12% из них считают, что функция мочевого пузыря после облучения остается хорошая. Но в мировой литературе и на эту тему имеются интересные опубликованные результаты.

В исследовании по анализу качества жизни из Германии [7] после среднего периода наблюдения за операбельными пациентами сроком в 6 лет после органосохраняющего лечения, без сальважной

цистэктомии, отмечена хорошая функция мочевого пузыря и хорошие показатели уродинамики у 78%; у 85% не было постоянных или периодических ургентных дизурических симптомов. У половины мужчин сохранена эрекция – что однозначно нельзя сказать об эректильной функции после цистэктомии. Поздние осложнения III степени составили всего 7%, и почти 90% больных были удовлетворены функцией мочевого пузыря.

Миф №4: «Основная проблема состоит в очень небольшом числе больных, которые подходят для мультимодального лечения (с отсутствием гидронефроза, с единичной опухолью до 5 см, и т.д.)».

Отбор пациентов для органосохраняющего лечения – действительно очень важный момент. Как упоминалось ранее, исследователи RTOG намеренно пытались утвердить позицию органосохраняющего лечения в качестве лечебной альтернативы, поэтому отбор пациентов на протоколы RTOG был исключительно строг. Логично предположить, что маленькие опухоли, которые могут быть максимально удалены при трансуретральной резекции (ТУР), имеют низкий риск рецидива. Однако в мультивариантном анализе протоколов RTOG ни одна из подобных характеристик опухоли не была достоверно ассоциирована с безрецидивной выживаемостью. То же самое и с гистологией опухоли: самые разные варианты уротелиального рака были выявлены у 20% больных, прошедших органосохраняющее лечение в этом анализе из 2 институтов, и результаты не отличались от таковых при обычном переходноклеточном раке.

Между тем очень важно рассмотреть возможность сохранения мочевого пузыря у больных, которые не попадают под ранее принятые узкие рамки параметров протоко-

лов RTOG – такие как солитарная опухоль, полностью удаленная во время ТУР, и отсутствие гидронефроза. Возможно, эти тщательно отобранные больные будут действительно иметь выигрыш в локальном контроле, и, более того, эти параметры приведут и к лучшим результатам после цистэктомии. Например, известно, что гидронефроз ассоциируется с большим риском развития отдаленных метастатических очагов после цистэктомии, соответственно, и с более низкой общей выживаемостью. При этом пациенты с обширными первичными опухолями, признаками гидронефроза, мультифокальными поражениями являются реальными кандидатами для органосохраняющего лечения. Новое рандомизированное североамериканское исследование – SWOG 1806 – при наборе не исключает больных с односторонним гидронефрозом, мультифокальным поражением и не дает ограничений по размерам первичного очага, а в британских исследованиях никогда не требовалась полная ТУР. Можно провести аналогию с раком анального канала, где органосохраняющая ХЛТ является стандартом для больных с опухолями любого размера, при этом частота сальважных операций варьирует от 10% при T1 до 50% при T4 стадии, но изначально органосохраняющий подход предлагается всем больным. На наш взгляд, главным критерием отбора должен стать ответ на вопрос: стоит ли сохранять мочевой пузырь в данной ситуации. Иногда больные после многочисленных рецидивов неинвазивного РМП, после многочисленных ТУР и введений БЦЖ вакцин имеют настолько плохую функцию мочевого пузыря, что просто не хотят больше сохранять орган.

Другой важный механизм отбора больных не прописан на данный

момент в рекомендациях NCCN и RUSSCO, хотя он интегрирован в нескольких больших академических центрах и в Англии, и в Северной Америке. И это – клинический ответ на неoadъювантную ХТ. Доказано, что неoadъювантная ХТ улучшает общую выживаемость: вероятно, более раннее начало эффективного системного лечения приводит к эрадикации микрометастазов, являющихся ведущей причиной смерти больных с РМП. Та ХТ, которая назначается одновременно с облучением таза во время проведения органосохраняющего лечения, не является мощным системным воздействием, она скорее субоптимальна. Поэтому есть реальная необходимость проведения адекватной системной терапии больным с МИ РМП, предпочитающим сохранение органа. В отсутствие рандомизированных данных время начала системной терапии при проведении органосохраняющего лечения являет собой тему для острых дебатов. Исследование RTOG 8903 изучало добавление 2 курсов MCV (метотрексат, цисплатин, винбластин) на неoadъювантном этапе, при этом не было обнаружено каких-либо улучшений в плане отдаленных результатов, хотя токсичность оказалась выше [8]. По этой причине неoadъювантный подход был полностью оставлен экспертами RTOG, и во всех последующих протоколах упор был сделан на адъювантную ХТ после химиолучевого лечения, которая прописывалась в протоколах как обязательный этап лечения.

Но если внимательнее присмотреться к исследованию RTOG 8903, можно заметить, что больные, рандомизированные на неoadъювантную ХТ, получали 2 курса MCV, а затем одновременную

Продолжение на стр. 14

5 АПРЕЛЯ 2019
МОСКВА

КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO
ИММУНООНКОЛОГИЯ

www.rosoncweb.ru

Начало на стр. 12

ХЛТ с 3 введениями цисплатина в дозе 100 мг/м². Изначально больные с ухудшенной функцией почек включались в исследование, но после обнаружения значительной частоты развития нейтропении и сепсиса параметры функции почек были изменены в критериях, и это значительно снизило токсичность лечения. Разницы в отдаленных результатах не было, но значительно меньше больных были способны пройти весь курс ХЛТ, если они получали трехкомпонентную неоадъювантную ХТ, в основном по причине осложнений лечения. Основной вывод авторов состоял в том, что неоадъювантная ХТ не улучшает результаты лечения, но при этом приводит к более высокой токсичности. Тем не менее, все последующие протоколы RTOG подразумевали назначение адъювантной ХТ по причине опасения возможного системного прогрессирования, однако врачи всегда ощущали сомнения в отношении клинической значимости подобной последовательности, особенно для тщательно отобранных больных с малыми Т2 опухолями, максимально удаленными в ходе ТУР. Если больные получали лечение по протоколам RTOG, обсуждение плана лечения было максимально простым: адъювантная ХТ требовалась протоколом. Но больным, получающим органосохраняющее лечение вне протокола, адъювантная ХТ часто и не предлагалась, даже если они могли ее перенести, так как не было клинических подтверждений целесообразности добавлять им еще несколько месяцев лекарственного лечения.

Но несмотря на стандартную практику RTOG и поддержку многими экспертами адъювантной ХТ, неоадъювантная ХТ в настоящее время возвращается. Это демонстрируют некоторые недавние исследования, в частности, Sridhar из

Princess Margaret Hospital в Канаде [9]. Все больные с впервые диагностированным МИ РМП проходили неоадъювантную ХТ перед органосохраняющим лечением, оценка эффекта проводилась мультидисциплинарной командой, и больным с плохим ответом, но без признаков метастазов, рекомендовалась радикальная цистэктомия, хотя они в любом случае имели право предпочесть лечение с сохранением МП. Больным с хорошим ответом предлагалось органосохраняющее лечение, но при этом они могли выбрать и цистэктомию. Пациенты обычно получали ЛТ на фоне ежедневного введения цисплатина, а до ХЛТ им проводилось 3-4 курса ХТ с гемцитабином/цисплатином, которые, как правило, хорошо переносятся. Большинство из проанализированных 57 пациентов имели опухоль Т2, но были и больные с более распространенным первичным поражением, а у 25% зарегистрирован гидронефроз. Все они смогли закончить полный курс лучевой терапии, и большинство получили 80% от изначально запланированной дозы одновременной химиотерапии. Частота спасительных цистэктомий составила 16%, и это абсолютно сопоставимо с ранее упоминавшимися цифрами из исследований RTOG и BC2001. При этом гидронефроз ассоциировался с более низкой общей выживаемостью, но не с локальным контролем, тогда как именно ответ на неоадъювантную ХТ был единственным фактором, связанным с дальнейшей эффективностью органосохраняющего лечения и локального контроля.

В настоящее время во многих центрах Великобритании, на основании положительного опыта с использованием неоадъювантной ХТ по протоколу GemX, общепринятым считается подход с назначением больным с хорошим статусом неоадъювантной ХТ с последующей ХЛТ, а больным со

сниженным статусом проводится только радикальная лучевая терапия. Есть основания полагать, что такой подход может иметь преимущества у больных МИ РМП, предпочитающих сохранение мочевого пузыря, которые, тем не менее, имеют такой же риск отдаленного метастазирования, как и больные, идущие на цистэктомию. Однако проведение неоадъювантной ХТ у операбельных больных МИ РМП с хорошим статусом может стать основой для всестороннего, взвешенного, мультидисциплинарного обсуждения всех лечебных опций вместе с пациентом, который уже не будет опасаться, что клиническая рекомендация основана на каких-либо предубеждениях конкретного врача, а логично основывается на биологии опухоли.

Надеемся, что в будущем биология опухоли будет еще более глубоко рассматриваться для отбора больных МИ РМП на тот или иной вариант лечения. Сейчас уже есть клинические данные из Великобритании об ассоциации экспрессии MRE11 с отдаленными результатами лечения у больных, прошедших через цистэктомию или органосохраняющее лечение [10], и эти данные были подтверждены другими европейскими группами. Вполне вероятно, что уровень маркера MRE11 может помочь в принятии решения о том, должны ли операбельные пациенты идти на радикальную цистэктомию или на ХЛТ лечение с сохранением МП. Революция персонализированного лечения с определением молекулярного профиля уже не за горами.

Одна революция в США уже случилась в прошлом году для больных МИ РМП, когда Американская ассоциация урологов публично одобрила мультидисциплинарную оценку и консилиум. Когда количество пациентов, получающих органосохраняющее лечение, во всем мире резко увеличится, что позволит изучить и валидировать большее количество

опухолевых маркеров, мы придем к следующему этапу революции – персонализированному лечению по молекулярному профилю.

Вполне возможно, что со временем и органосохраняющее лечение отойдет на задний план и будет предлагаться только неоперабельным пациентам – когда мы научимся создавать органы в лаборатории методом биоинжиниринга и имплантировать их больным. Но до того желанного момента подходы с сохранением мочевого пузыря могут и должны стать стандартом лечения, оставив радикальную цистэктомию в качестве приемлемой альтернативы.

Литература:

1. Huddart RA, et al. Clinical and patient-reported outcomes of SPARE – a randomised feasibility study of selective bladder preservation versus radical cystectomy. *BJU Int.* 2017 Nov; 120(5): 639-650.
2. Mitin T, et al. Trimodality therapy for bladder conservation in treatment of invasive bladder cancer. *Curr Urol Rep.* 2013 Apr; 14(2): 109-15.
3. Arcangeli G, et al. A systematic review and meta-analysis of clinical trials of bladder-sparing trimodality treatment for muscle-invasive bladder cancer (MIBC). *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015 Apr; 94(1): 105-15.
4. Ahamad A, et al. Routine bladder cancer treatment dictates divergence from trial-derived regimens: Results of treatment at 44 radiotherapy centers.

Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 36 (2018) 9.e19-9.e25.

5. Jamed ND, et al. Radiotherapy with or without Chemotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 1477-1488.

6. Mak RH, et al. Long-Term Outcomes in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer After Selective Bladder-Preserving Combined-Modality Therapy: A Pooled Analysis of Radiation Therapy Oncology Group Protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol.* 32: 3801-3809.

7. Zietman AL, et al. Organ conservation in invasive bladder cancer by transurethral resection, chemotherapy and radiation: results of a urodynamic and quality of life study on long-term survivors. *J Urol.* 2003 Nov; 170(5): 1772-6.

8. Shipley WU, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol.* 1998 Nov; 16(11): 3576-83.

9. Sridhar S, MD Princess Margaret Cancer Center. Abstract 417: GU ASCO January 2016, unpublished.

10. Choudhury A, et al. MRE11 expression is predictive of cause-specific survival following radical radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer Res.* 2010 Sep 15; 70(18): 7017-26. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1202.

Газета
Российского общества
клинической онкологии

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

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 12. 2018 – тираж
4000 экз. Заказ 1000.

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов
необходимо получить
разрешение редакции.



19-20 ИЮЛЯ 2019
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

РОССИЙСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ

РАК ПОЧКИ



www.rosoncweb.ru

FDA РАСШИРИЛО ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ GARDASIL 9: ВАКЦИНУ МОЖНО ПРИМЕНЯТЬ У ЛИЦ В ВОЗРАСТЕ ДО 45 ЛЕТ

FDA одобрило расширение показаний для 9-валентной человеческой вакцины от вируса папилломы человека (ВПЧ) Gardasil 9. Теперь ее можно применять у мужчин и женщин в возрасте от 27 до 45 лет.

«По данным Centers for Disease Control and Prevention (CDC), вакцинация против ВПЧ в случае, если еще нет инфекции, позволяет предотвратить до 90% онкологических заболеваний, ассоциированных с ВПЧ. Это порядка 31 200 случаев каждый год», – говорит **Peter Marks**, директор FDA's Center for Biologics Evaluation and Research.

Вакцина Gardasil впервые была одобрена в США в 2006 году и включала в себя штаммы ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов. Изначально вакцина была

одобрена только для применения у лиц в возрасте от 9 до 26 лет. В случае если человек уже заражен каким-либо штаммом ВПЧ, вакцина не будет эффективна. По этой причине долгое время считали, что прививать стоит только молодых людей до начала половой жизни. В настоящий момент в США вакцина Gardasil недоступна: ей на смену в 2014 пришла Gardasil 9, которая перекрывала 5 дополнительных штаммов – 31, 33, 45, 52 и 58. Кроме того, сейчас считают, что даже если у человека персистируют несколько штаммов вируса, но не все девять, вакцина может эффективно защитить от остальных.

По данным FDA, в исследовании, в котором приняли участие 3200 женщин в возрасте от 27 до 45 лет, эф-

фективность Gardasil составила 88% в отношении профилактики хронической инфекции, генитальных бородавок, предраковых изменений вульвы, влагалища или шейки матки, а также возникновения рака шейки матки, связанного со штаммами ВПЧ, присутствующими в вакцине. Учитывая то, что вакцины Gardasil и Gardasil 9 довольно похожи, в FDA посчитали эти результаты достаточным основанием для того, чтобы расширить возрастные рамки. Эффективность Gardasil 9 изучали в общей сложности у 13 000 женщин и мужчин. Наиболее частыми нежелательными явлениями были реакции в месте введения инъекции, отеки, покраснения, головные боли.

«Это отличные новости, – говорит

доктор **Lois M. Ramondetta**, профессор гинекологической онкологии в MD Anderson Cancer Center. – *Профилактическая вакцина все еще может защитить вас, даже если у вас уже есть какие-то штаммы вируса. Мы пропустили целое поколение людей, которые даже не знали об этом*». По ее словам, люди старше 26 лет часто задают вопросы насчет вакцинации. Некоторые из них просто вышли из моногамных отношений и сейчас хотят защитить себя от вируса. Теперь у них есть такая возможность.

По данным CDC, каждый год около 14 миллионов американцев инфицируются ВПЧ. Около 12 000 женщин заболевают раком шейки матки и около 4000 умирают от этого заболе-

вания, которое вызвано определенными штаммами вируса ВПЧ. Кроме рака шейки матки, ВПЧ связан и с другими видами рака. FDA рассматривало документы Gardasil 9 в приоритетном порядке в соответствии с программой, которая контролирует выпуск препаратов против серьезных или жизнеугрожающих состояний.

Источники:

1. FDA approves expanded use of Gardasil 9 to include individuals 27 through 45 years old. Official press release.
2. Denise Grady and Jan Hoffman. HPV Vaccine Expanded for People Ages 27 to 45. The New York Times. Published: October 5, 2018.

FDA ОДОБРИЛО НОВУЮ КОМБИНАЦИЮ BRAF И МЕК-ИНГИБИТОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ. ИССЛЕДОВАНИЕ COLUMBUS, ЧАСТЬ 1

FDA одобрило комбинацию энкорафениба (низкомолекулярный BRAF-ингибитор) и биниметиниба (низкомолекулярный MEK-ингибитор) для лечения больных метастатической/нерезектабельной меланомой с мутацией BRAF V600E или V600K.

Решение FDA основано на результатах рандомизированного контролируемого открытого исследования 3 фазы COLUMBUS (часть 1). В исследование были включены 577 больных местнораспространенной (American Joint Committee on Cancer стадии IIIB, IIIC, or IV), нерезектабельной или метастатической меланомой кожи или меланомой из невыявленного первичного очага с мутацией BRAF V600E или V600K, которые ранее не получали лечение или получили 1 линию иммунотерапии. Пациенты были рандомизированы в 3 группы (1:1:1): биниме-

тиниб + энкорафениб, энкорафениб и вемурафениб. Рекомендуемая доза биниметиниба составила 45 мг внутрь дважды в день, энкорафениба – 450 мг внутрь однократно, вемурафениба – 960 мг внутрь дважды в день.

Медиана наблюдения составила 16,6 мес. Первичной конечной точкой была медиана выживаемости без прогрессирования. Она равна 14,9 мес. для комбинации двух препаратов и 7,3 мес. в группе монотерапии вемурафенибом (отношение рисков 0,54; P<0,0001). Частота объективных ответов составила 63% и 40% соответственно. Медиана длительности ответа – 16,6 мес. и 12,3 мес. соответственно.

Наиболее частыми нежелательными явлениями 3-4 ст. в экспериментальной группе были повышение уровня ГГТ (9%), уровня креатинин фос-

фокиназы (7%), гипертензия (6%). В группе энкорафениба чаще встречались ладонно-подошвенная эритродизестезия (14%), миалгия (10%), артралгия (9%). В группе вемурафениба чаще встречалась артралгия (6%).

Отдельно компания заявляла, что комбинация двух ингибиторов снижает риск смерти по сравнению с вемурафенибом (ОР 0,61; P<0,001). Медиана общей выживаемости составила 33,6 мес. против 16,9 мес. соответственно. Более подробные данные будут опубликованы позднее.

В комментарии к статье, опубликованной в The Lancet Oncology, Jean Jacques Grob из Department of Dermatology and Skin Cancers, Aix-Marseille University and AP-HM, Hôpital de la Timone (Марсель, Франция) считает, что результаты исследования COLUMBUS уже не-

сколько неактуальны. Известно, что сейчас в лечении метастатической меланомы на первый план выходит иммунотерапия, и уже даже изучали триплеты иммунотерапии с ингибиторами BRAF и MEK. Но несмотря на это запоздалое открытие, пишет Jean Jacques Grob, выживаемость многих пациентов с метастатической меланомой все еще зависит от длительности лечения. Комбинация биниметиниба с энкорафенибом обладает более благоприятным профилем токсичности, чем две другие исследованные комбинации ингибиторов BRAF и MEK: лихорадка ограничивает применение комбинации дабрафениба-траметиниба, светочувствительность – вемурафениба и кобиметиниба. Поэтому вероятно, что именно благоприятный профиль токсичности позволит новой комбинации стать новым стандартом.

Источники:

1. Dummer R, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2018. Vol.19, Issue 5, P603-615. Published: 22 March 2018.
2. Nick Mulcahy. FDA Approves New Targeted Combo Therapy for Melanoma. Medscape Medical News. Published: 27 June 2018.
3. Pierre Fabre News. Encorafenib and binimetinib combination treatment demonstrates 33.6 month median overall survival (OS) in patients with BRAF-mutant melanoma in phase 3 COLUMBUS trial. Pierre Fabre. Published: 8 Feb, 2018.
4. Jean Jacques Grob. Is there any interest in a new BRAF-MEK inhibitor combination in melanoma? The Lancet Oncology. 2018. Vol.19, Issue 5, P580-5815. Published: 22 March 2018 (Sci Hub).

RUSSCO 2019



25 января 2019 Москва	«МЕЛАНОМА»
31 января – 01 февраля 2019 Москва	БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO «РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ»
15-16 марта 2019 Санкт-Петербург	«НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО»
22-23 марта 2019 Москва	«ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ»
5 апреля 2019 Москва	«ИММУНООНКОЛОГИЯ»
12-13 апреля 2019 Москва	«ОПУХОЛИ ЖКТ»
25-26 апреля 2019 Санкт-Петербург	ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ОНКОЛОГИЯ
10-11 июня 2019 Казань	ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ САММИТ ESMO В РОССИИ 2019
17-18 мая 2019 Санкт-Петербург	V РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ»
19-20 июля 2019 Санкт-Петербург	РОССИЙСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ «РАК ПОЧКИ»
18-19 октября 2019 Владивосток	«ЛУЧШЕЕ ПО МАТЕРИАЛАМ МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНФЕРЕНЦИЙ И СИМПОЗИУМОВ 2019: ВОСТОК»
12-14 ноября 2019 Москва	«XXIII РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС 2019»

БЕСПЛАТНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ • WWW.ROSONCOWEB.RU