



ВОЗРОСШИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛИТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ МЕТАСТАЗОВ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ



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

Метастазы в головной мозг часто диагностируются у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и меланомой и являются частой причиной быстрого прогрессирования и смерти. Анализ двух проведенных исследований демонстрирует возросшие терапевтические возможности современной лекарственной терапии у этой трудной и прогностически неблагоприятной группы пациентов. В рандомизированном исследовании FLAURA проводилось сравнение эффективности и токсичности первой линии системной терапии ингибитором тирозинкиназы третьего поколения осимертинибом в дозе 80 мг внутрь ежедневно и ингибиторами первого поколения гефитинибом в дозе 250 мг или эрлотинибом в дозе 150 мг у больных НМРЛ с наличием активирующих мутаций гена EGFR. Осимертиниб в отличие от ингибиторов первого поколения способен блокировать активность в случае наличия как активирующих мутаций (делеция в 19 экзоне и замена в 21 экзоне L858R), так и мутации T790M, которая определяет резистентность к гефитинибу и эрлотинибу. В исследовании FLAURA разрешалось включение больных с бессимптом-

ными или клинически стабильными метастазами в головной мозг после проведенной лучевой терапии, не требующих назначения кортикостероидов [1]. Из 556 больных, включенных в исследование, у 128 (23%) больных обнаружены метастазы в головной мозг (в группе осимертиниба – у 61 больного, в группе гефитиниба/эрлотиниба – у 67 больных), из них измеряемые очаги диагностированы у 41 больного (22 и 19 соответственно). Ранее лучевая терапия была проведена 15 и 16 больным соответственно.

При медиане наблюдения 15 мес. у больных с наличием метастазов в головной мозг медиана времени до прогрессирования не была достигнута в группе осимертиниба и составила 13,9 мес. в группе гефитиниба/эрлотиниба. Это соответствует достоверному снижению относительного риска прогрессирования на 52% (HR=0,48; p=0,014). Прогрессия метастазов в головной мозг зарегистрирована у 20% больных в группе осимертиниба и у 39% больных в группе гефитиниба/эрлотиниба. У больных с измеряемыми проявлениями болезни в ЦНС частота объективного эффекта составила 66% в группе осимертиниба и 43% в группе гефитиниба/эрлотиниба, при этом полный эффект отмечен у 23% больных в группе осимертиниба и ни у одного больного в группе ингибиторов первого поколения. Регрессия метастазов в головной мозг сочеталась с регрессией очагов вне ЦНС у 73% больных при приеме осимертиниба и у 58% при назначении гефитиниба и эрлотиниба. В общей популяции больных, включенных в исследование, прогрессия в головной мозг в процессе лечения и последующего наблюдения отмечена у 17 (6%) больных из 279 получавших осимертиниб и у 42 (15%) из 277 больных в группе ингибиторов первого поколения. Не отмечено существенных различий в частоте и выраженности побочных эффектов в сравниваемых группах.

Результаты проведенного анализа убедительно доказывают способность осимертиниба эффективно контролировать метастазы в головной мозг у больных НМРЛ с активирующими мутациями. Это данные подтверждают ранее полученные свидетельства о высокой эффективности осимертиниба по контролю метастазов в головной мозг у больных с прогрессирующим на фоне лечения ингибиторами тирозинкиназы первого/второго поколений за счет лучшей пенетрации через гематоэнцефалический барьер. Эта способность осимертиниба позволяет не только с большей эффективностью контролировать имеющиеся метастазы, но и профилактировать их появление у больных НМРЛ. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности назначения осимертиниба в первой линии системной терапии НМРЛ с наличием активирующих мутаций в гене EGFR, особенно при наличии метастатического поражения головного мозга.

Меланома обладает высокой способностью метастазирования в головной мозг. Все существующие сегодня методы лечения, включая стереотаксическую и дистанционную лучевую терапию и химиотерапию, обладают минимальной клинической активностью при метастатической меланоме. Ни один из этих методов лечения не способен профилактировать появление клинически значимых церебральных метастазов. Низкая эффективность лучевой терапии объясняется радиорезистентностью клеток опухоли, малая эффективность химиотерапии – низкой чувствительностью опухоли к современным противоопухолевым средствам и их низкой концентрацией в ЦНС вследствие гематоэнцефалического барьера. Только недавно появившиеся BRAF-МЕК ингибиторы продемонстрировали свою способность контролировать метастазы меланомы с наличием BRAF мутации.

Поэтому огромный интерес вы-

зывает использование иммуноонкологических подходов для активации собственного иммунитета. Иммунокомпетентные клетки способны легко преодолевать гематоэнцефалический барьер и имеют шанс реализации противоопухолевого иммунного ответа в случае его активации. В ранних клинических исследованиях было показано, что моноклональное антитело к рецептору CTLA4 ипилимумаб и моноклональное антитело к рецептору PD-1 ниволумаб вызывают клиническую регрессию метастазов в головной мозг у больных меланомой. В исследовании II фазы была изучена комбинация ниволумаба в дозе 1 мг/кг и ипилимумаба в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели 4 введения с последующим введением ниволумаба в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели до признаков прогрессирования или непереносимой токсичности [2]. В исследование включались больные диссеминированной меланомой с наличием измеряемых, но клинически незначимых (нет необходимости в назначении глюкокортикоидов) метастазов в головном мозге. Измеряемые очаги не должны были подвергаться ранее проведенной лучевой терапии. Критерием исключения был прием глюкокортикоидов для купирования общемозговой симптоматики метастазов в ЦНС.

В рамках исследования лечение, медиана продолжительности которого составила 3,4 мес., получил 101 больной. Медиана проведенных введений на этапе индукции составила 3 (только 35% больных получили запланированные 4 введения), поддерживающую терапию ниволумабом получали 59% больных, медиана проведенных введений препарата составила 15. При медиане наблюдения 14 мес. эффект терапии оценен у 94 больных. Радиологическая прогрессия наблюдалась у 33 (35%) пациентов: у 17 – только за счет метастазов в головной мозг, у 4 – за счет экстракраниальных метастазов и у 12 – одновременное прогрес-

сирование интра- и экстракраниальных метастазов. Полный и частичный эффект со стороны метастазов в головной мозг отмечен у 24 (26%) и 28 (30%) больных соответственно. Еще у 2 больных отмечена стабилизация процесса, которая продолжается более 6 мес. Таким образом, клиническая польза от назначения ниволумаба и ипилимумаба отмечена у 57% больных. Похожая частота объективного эффекта (50%) и клинической пользы (56%) отмечена и со стороны экстракраниальных проявлений болезни. Большой эффект от терапии был отмечен у больных с нормальным уровнем ЛДГ (67% vs 51%) и экспрессией PD-L1 более 5% (76% против 48%). Среди 52 больных с объективным эффектом со стороны метастазов в головной мозг у 47 нет признаков прогрессирования на момент анализа. Показатели 6- и 12-месячной выживаемости без прогрессирования составили 64% и 59,5% соответственно. Ожидаемая годовая общая выживаемость составит 81,5%.

Частота побочных эффектов 3-4 степени наблюдалась у 55% пациентов. Наиболее частыми проявлениями токсичности были повышение активности печеночных трансаминаз (16%) и липазы (9%), колит (7%), диарея (6%), гипопизит (5%). У 19 (20%) больных лечение было прекращено досрочно по причине токсичности.

Результаты исследования свидетельствуют о высокой активности комбинации ниволумаба и ипилимумаба в отношении метастазов в головной мозг. Частота объективного эффекта комбинации (57%) значительно превосходит эффективность каждого в отдельности препарата (ниволумаб – 20%, ипилимумаб – 24%), зарегистрированную в ранее проведенных исследованиях. Эффективность изученной комбинации сравнима с эффективностью комбинации BRAF-ингибитора дабрафениба и

Начало на стр. 1

МЕК-ингибитора триметиниба у больных с метастазами в головной мозг меланомы с мутацией BRAF V600, которая составила 58% объективного противоопухолевого эффекта [3]. Однако продолжительность ответа при назначении комбинации дабрафениба и тра-

метиниба составила только 6,5 мес., что существенно уступает комбинации иммуноонкологических препаратов (медиана не достигнута при сроке наблюдения 14 мес.). Кроме того, эффект иммуноонкологической комбинации отмечается у всех больных, независимо от статуса мутации BRAF, в то время как комбинация дабра-

фениба и траметиниба показана только 40-50% больных метастатической меланомой, у которой диагностируется данная мутация. Таким образом, проведенные исследования демонстрируют возросшие возможности длительного контроля метастазов в головной мозг при использовании современных препаратов.

Литература:

1. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, et al. CNS Response to osimertinib versus standard epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. Published at jco.org on August 28, 2018.
2. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al.

Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. N. Engl. J. Med 2018; 379: 722-30.
3. Davies MA, Saiag P, Robert C, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017; 18: 863-73.

ЭРЛОТИНИБ В КАЧЕСТВЕ АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО С НАЛИЧИЕМ АКТИВИРУЮЩЕЙ МУТАЦИИ ГЕНА EGFR

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) характеризуется ранним метастазированием. Больные с операбельным НМРЛ после радикальных оперативных вмешательств часто демонстрируют прогрессирование заболевания, что свидетельствует о необходимости проведения системной адъювантной терапии. Современная адъювантная химиотерапия платиновыми дуплетами обладает скромной эффективностью, увеличивая 5-летнюю общую выживаемость лишь на 5%. Это не вызывает удивления, зная более чем скромные результаты химиотерапии при лечении НМРЛ на стадии метастатического процесса.

Прошло почти 15 лет после того, как была отмечена высокая результативность ингибиторов тирозинкиназы у больных метастатическим НМРЛ с наличием активирующей мутации гена EGFR. Три поколения препаратов этой группы стали стандартной первой линией системной терапии, увеличив продолжительность жизни с 8-10 месяцев до 24-36 месяцев. Удивительно, но за все эти годы не было получено убедительных свидетельств о пользе назначения ингибиторов тирозинкиназы в качестве адъювантной терапии у больных НМРЛ с наличием активирующей мутацией гена. В последнем номере JCO опубликованы результаты исследования II фазы SELECT, изучавшего назначение ингибитора первого поколения эрлотиниба у больных операбельным НМРЛ в качестве адъювантной терапии [1].

В исследование включались больные IA-IIIА стадиями НМРЛ после выполнения радикальной операции при наличии в опухоли активирующей мутации гена EGFR. Всем больным назначали эрлотиниб в начальной дозе 150 мг ежедневно в течение 22 месяцев (24 курса по 28 дней). Разрешалось включение больных в течение 6 месяцев после выполнения операции в случае проведения адъювантной химиотерапии или в течение 9 месяцев после проведения адъювантной химиолучевой терапии. Обследование больных проводили каждые 3 месяца в процессе приема препарата и каждые 6 месяцев после его отмены. Основным критерием эффективности была 2-летняя безрецидивная выживаемость. Согласно статистической гипотезе, при включении 100 больных исследование имеет 90% шанс зафиксировать 10% улучшение 2-летней безрецидивной выживаемости (с 76% в группе исторического контроля до 86% в исследуемой группе).

В исследование было включено 100 пациентов, в основном женщин (77%), никогда не куривших (59%), с наличием делеции в 19 экзоне (62%) или замены в 21 экзоне (35%). Среди включенных больных I стадия заболевания отмечена у 45, II – у 27 и IIIА – у 28 пациентов. Запланированное лечение закончили 69% больных. У 40 больных потребовалось снижение ежедневной дозы до 100 мг и еще 16 потребовалось повторная редукция до 50 мг. Больные испытывали типичную для эрлотиниба токсичность: кожная сыпь, диарея, слабость, стоматит, воспалительные изменения ногтей. Не отмечено токсичности 4-5 степени, только у одного больного отмечено развитие легочного фиброза.

При медиане наблюдения 5,2 года рецидив заболевания зарегистрирован у 40 больных, 17 из них умерли по причине прогрессирования. Показатель 2-летней безрецидивной выживаемости составил 88%, что значительно лучше таковой в группе исторического контроля (p=0,0047). Этот показатель варьировал в зависимости от стадии болезни и составил для больных I стадии – 96%, II стадии – 78% и IIIА стадии – 91%. Показатели 5-летней безрецидивной и общей выживаемости составили 56% и 86% соответственно. Только 4 рецидива заболевания отмечены на фоне приема эрлотиниба, у 36 больных прогрессирование от-

мечено в средние сроки 25 месяцев после отмены препарата. У 8 больных отмечено появление метастазов в головной мозг как единственное проявление прогрессирования. У 24 (60%) из 40 больных с прогрессированием была выполнена ребиопсия, у 20 из них удалось определить мутационный статус гена EGFR. У всех 20 больных сохранялась инициальная активирующая мутация и только у одного больного отмечено появление мутации T790M, которая свидетельствует о резистентности к ингибиторам тирозинкиназы первого-второго поколений. Из 40 больных с прогрессированием 26 вновь получали лечение эрлотинибом. Медиана продолжительности повторного приема эрлотиниба составила 13 мес., что свидетельствует о клинической пользе препарата у больных с прогрессированием.

Проведенное исследование показало, что большинство больных способны выполнить адъювантную программу приема эрлотиниба в течение 2 лет. Полученная 2-летняя безрецидивная выживаемость 88% достоверно превосходит данный показатель у больных с хирургическим лечением только. Низкая частота прогрессирования на фоне приема эрлотиниба говорит о том, что эрлотиниб задерживает развитие рецидива заболевания и продолжительность приема препарата играет важную роль. Двухлетний

прием эрлотиниба в большинстве случаев не приводил к развитию резистентности за счет появления мутации T790M, что позволяет с успехом использовать ингибиторы первого-второго поколения в случае прогрессирования. Но это не должно отменять попытку выполнения ребиопсии для определения мутационного статуса и механизма развития прогрессирования. Остается неясным, все ли ингибиторы тирозинкиназы первого-второго поколений могут быть в равной степени эффективны при проведении адъювантной терапии НМРЛ. В недавно опубликованном исследовании III фазы ADJUVANT в качестве адъювантной терапии назначали гефитиниб в течение 2 лет в сравнении с цисплатиновой химиотерапией [2]. Назначение гефитиниба достоверно уменьшило риск прогрессирования на 40% (HR=0,60; p=0,005), однако разница в 3-летней безрецидивной выживаемости оставила всего 7% (34% в группе гефитиниба и 26% в группе химиотерапии). Высокая частота рецидивов в той и другой группе скорее свидетельствует о способности гефитиниба замедлять развитие рецидива, чем о его способности достигать излечения. Проводимые в настоящее время рандомизированные исследования ALCHEMIST, в котором эрлотиниб в течение 2 лет после операции будет сравнен с группой наблюдения

для оценки общей выживаемости, и ADAURA, в котором в качестве адъювантной системной терапии будет назначен препарат третьего поколения осимертиниб в течение 3 лет в сравнении с плацебо, уточнят значение ингибиторов тирозинкиназы для проведения адъювантной системной терапии больных НМРЛ с наличием активирующих мутаций гена EGFR.

А пока результаты исследования SELECT свидетельствуют, что назначение эрлотиниба в течение 2 лет после выполнения оперативного вмешательства у больных с наличием активирующей мутации гена EGFR позволяет достигнуть высокой безрецидивной и общей выживаемости без серьезной токсичности от проводимой терапии.

Литература:

1. Pennell NA, Neal JW, Chafft IE, et al. SELECT: A Phase II Trial of Adjuvant Erlotinib in Patients With Resected Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology 2019; 37: 97-104.
2. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIА (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): A randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 2018; 19: 139-148.



В РОССИИ ОДОБРЕНА КОМБИНАЦИЯ НИВОЛУМАБА И ИПИЛИМУМАБА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ РАКА ПОЧКИ И КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА. НИВОЛУМАБ РАЗРЕШЕН К ПРИМЕНЕНИЮ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ МЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Новые показания к применению препарата ниволумаб [1]:

- В комбинации с ипилимумабом для распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых с промежуточным или плохим прогнозом, ранее не получавших лечения.
- В комбинации с ипилимумабом для 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 пациентов.
- В качестве монотерапии метастатического мелкоклеточного рака легкого у взрослых с прогрессированием после химиотерапии на основе препаратов платины и минимум одной другой линии терапии.

Почечно-клеточный рак (ПКР)

В исследовании CheckMate 214 комбинация иммуноонкологических препаратов ниволумаба и ипилимумаба впервые продемонстрировала достоверное преимущество в общей выживаемости по сравнению с сунитинибом в первой линии терапии ПКР у пациентов с промежуточным или плохим прогнозом [2].

К 30 месяцам наблюдения в группе плохого и промежуточного прогноза, получавшей терапию комбинацией, были живы 66% пациентов, а в группе сунитиниба – 53%. Снижение риска смерти составило 34%.

Также комбинированная терапия продемонстрировала достоверное преимущество по общей частоте ответов (ЧОО) и частоте полных ответов (ПО). ЧОО составила 41% и 34%, а частота ПО – 11% и 2% в группах ниволумаба/ипилимумаба и сунитиниба соответственно.

Важно отметить, что в данной комбинации ипилимумаб назначается в сниженной дозировке – 1 мг/кг. Таким образом, при более высокой эффективности комбинация ниволумаба и ипилимумаба приводит к развитию меньшего количества нежелательных явлений 3-4 степени.

Колоректальный рак (КРР)

Высокий уровень микросателлитной нестабильности встречается примерно у 4% пациентов с метастатическим КРР и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Клинические результаты лечения данной группы пациентов хуже в сравнении с общей популяцией [3]. Назначение комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом у пациентов с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) обеспечило достижение эффекта у 55% пациентов, из которых 3,7% достигли полной

ремиссии, 85% пациентов были живы в течение года (CheckMate 142). У большинства ответивших (83% пациентов) ответ сохранялся в течение 6 месяцев и дольше [4].

Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ)

Учитывая высокую потребность в эффективном лечении, препарат ниволумаб был зарегистрирован для пациентов с МРЛ на основании исследования 2 фазы. На сегодняшний день ниволумаб – это единственный иммуноонкологический препарат, одобренный для терапии МРЛ с прогрессированием после химиотерапии на основе препаратов платины и минимум одной другой линии терапии. В исследовании CheckMate032 пациенты, ранее получавшие 1 и более линий платиносодержащей химиотерапии, получали ниволумаб. Общая частота ответов у пациентов с прогрессией после химиотерапии на основе препаратов

платины и минимум одной другой линии терапии составила 12% и не зависела от уровня PD-L1 экспрессии. Среди ответивших пациентов медиана длительности сохранения ответа составила 17,9 месяца. Однолетняя общая выживаемость (ОВ) составила 27%, 2-летняя ОВ – 14% [5, 6].

Источники:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата *Ондиво* ЛП-004026-190219.
2. Tannir, et al. 30 month follow up CM 214. ASCO GU 2019.
3. Goldstein et al., 2014.
4. Overman M, Lonardi S, Yeung KYM, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2018; 36(8): 773-779.
5. Hellman MD, et al, presented at ASCO 2017, abstr. 8503.
6. Antoina SJ, et al. *Lancet Oncol*, 2016; 17: 883-95.

ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛОКАЛИЗОВАННОМ МЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО ЭФФЕКТИВНА У БОЛЬНЫХ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ. ИССЛЕДОВАНИЕ CONVERT

Пациенты старше 70 лет, получающие химиолучевую терапию по поводу локализованного мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), имеют почти такие же результаты общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП), как и пациенты более младшей возрастной группы. У более пожилых пациентов чаще отмечали нейтропению 3-4 ст., однако частота нейтропенического сепсиса и смертей значительно не различалась между двумя группами.

В многонациональном рандомизированном исследовании 3 фазы CONVERT принимали участие пациенты младше и старше 70 лет, которые получали химиолучевую терапию по поводу локализованного МРЛ. В исследовании не было ограничений по возрасту, пациентов наблюдали в течение 5 лет после лечения. Пациенты были рандомизированы в группы, которые получали 45 Гр в 30 фракциях дважды в день в течение 3 недель или 66 Гр в 33 фракциях однократно в день в течение 6,5 недель одновременно с химиотерапией на основе препаратов платины. Первичными конечными точками были ОВ и ВБП. Всего в исследовании приняли участие 547 пациентов (2008-2013 гг.). Из 490 пациентов, включенных в анализ, 67 были

старше 70 лет, их средний возраст составил 73 года. Старше 75 лет был 21 человек, старше 80 лет – 4 человека. В этой группе 20 пациентов (43%) получали лучевую терапию дважды в день, 38 (57%) – однократно. Средний возраст «молодой» группы составил 60 лет.

Медиана наблюдения составила 26 месяцев. Медиана ОВ в «старшей» и «младшей» группе составила 29 и 30 месяцев соответственно (отношение рисков 1,15; $p=0,38$). Среднее время до прогрессирования в этих группах составило 18 и 16 месяцев соответственно (ОР 1,04; $p=0,81$).

Пациенты старшей возрастной группы реже получали оптимальное количество сеансов облучения: 73% против 85% ($p=0,03$). Степень приверженности лечению, однако, не различалась между двумя группами ($p=0,24$). Нейтропению 3-4 ст. чаще регистрировали у старшей группы (84% против 70% соответственно, $p=0,02$), но частота нейтропенического сепсиса (4% против 7%, $p=0,07$) и смерти (3% против 1,4%, $p=0,67$) в обеих группах встречалась примерно одинаково.

Авторы пришли к выводу, что результаты этого исследования – самого большого рандомизированного исследования по химиолучевой терапии у больных старшего возраста с локализованным МРЛ – продемонстрировали сравнимую выживаемость и переносимость между пациентами старше и младше 70 лет. Авторы пишут, что «у пациентов до

80 лет хронологический возраст не должен быть единственным фактором, препятствующим данному виду лечения... Наши результаты имеют достаточно оснований для того, чтобы служить руководством к выбору лечебной тактики у пациентов старшей возрастной группы с локализованным МРЛ».

МРЛ занимает порядка 10-15% в структуре рака легкого. Треть случаев МРЛ имеют локализованную стадию (ст. I-III по TNM). Пациенты старшей возрастной группы нередко представляют большую популяцию больных локализованным МРЛ, но в силу своего возраста эти больные часто не попадают в клинические исследования и имеют небольшой выбор лечебных опций. Соответственно, оптимальная тактика лечения таких пациентов заслуживает дальнейшего изучения.

Источники:

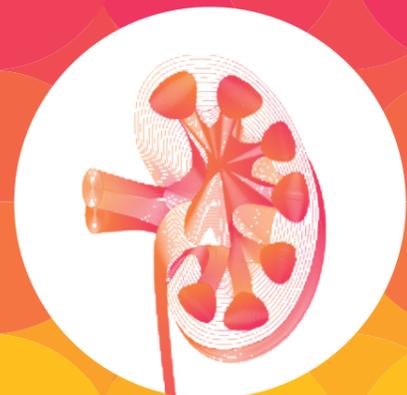
1. Marianna Christodoulou, et al. Compliance and outcome of elderly patients treated in the Concurrent ONce daily VErSUS twice-daily RadioTherapy (CONVERT) trial. *Journal of Thoracic Oncology*. Published: October 31, 2018.
2. The ASCO Post. CONVERT Trial: Concurrent Chemoradiotherapy to Treat Elderly Patients With Limited-Stage SCLC. Published: November 16, 2018.



19-20 ИЮЛЯ 2019 / САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

РОССИЙСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ

РАК ПОЧКИ



ТРАСТУЗУМАБ + ПАКЛИТАКСЕЛ У БОЛЬНЫХ НМРЛ С МУТАЦИЕЙ EGFR И ЭКСПРЕССИЕЙ HER2 ПОСЛЕ НЕУДАЧИ EGFR-ТКИ

Комбинация трастузумаб + паклитаксел позволяет добиться частоты объективных ответов (ЧОО) в 46% у больных НМРЛ с мутацией EGFR и экспрессией HER2, которые прогрессировали после терапии на основе ингибиторов EGFR и тирозинкиназ (EGFR-ТКИ). ЧОО строго коррелировала с выраженностью экспрессии HER2.

По литературным данным, у 15% пациентов с клинически значимой мутацией EGFR сохраняется экспрессия HER2 (ИГХ \geq 1) после терапии EGFR-ТКИ. Авторы исследования ставили своей задачей оценить эффективность и безопасность терапии на основе трастузумаба и паклитаксела у таких больных. В этом исследовании 2 фазы все пациенты получали трастузумаб (нагрузочная доза 4 мг/кг, затем 2 мг/кг) и

паклитаксел 60 мг/м² еженедельно до прогрессирования или непереносимой токсичности. Первичной конечной точкой была ЧОО по критериям RECIST v1.1.

Всего в исследовании приняли участие 24 пациента. У всех них был известен тип мутации EGFR, включая мутацию T790M, и уровень экспрессии HER2. Делеция экзона 19 и точечная мутация экзона 21 L858R встречалась у 63% (15 из 24) и 37% (9 из 24) пациентов соответственно. Все пациенты получали эрлотиниб или gefитиниб в качестве первой линии EGFR-ТКИ. Сопутствующая мутация экзона 20 T790M была у 7 пациентов, 6 пациентов прогрессировали после терапии EGFR-ТКИ третьего поколения (риколетиниб и осимертиниб). Четверть пациентов получали ранее двухкомпо-

нентную химиотерапию на основе платины, 75% получили 2 и более линий химиотерапии.

ЧОО составила 46% (11 из 24 пациентов). Лучше всего ответили пациенты с HER2 3+ по данным ИГХ (12 пациентов, ЧОО 67%) или числом копий HER2 более 10 (4 пациента, ЧОО 100%). В среднем опухоль сократилась на 42%. Медиана длительности ответа составила 5,6 месяца. Уровень токсичности был приемлемым. У 4 пациентов отмечали нежелательные явления 3 ст., включая слабость, нейропатию, нейтропению, инфекцию мочевыводящих путей и пневмонит.

«Это первое исследование, которое изучает эффективность подавления экспрессии HER2 у данной подгруппы пациентов, – пишут авторы исследования. – Конечно,

прежде не удавалось достичь таких результатов при монотерапии паклитакселем. Но из-за того, что дизайн исследования подразумевал комбинацию препаратов, нельзя оценить вклад трастузумаба в общую эффективность лечения». Все пациенты были кандидатами для химиотерапии, продолжают авторы, и предлагать им лечение трастузумабом в монотерапии было неэтичным.

НМРЛ, для которого характерна делеция экзона 19 или точечная мутация 21 экзона L858R/EGFR, высокочувствителен к лечению EGFR-ТКИ. Во многих исследованиях было показано преимущество лечения метастатических пациентов ингибиторами первого (эрлотиниб, gefитиниб) и второго (афатиниб) поколения по сравнению с двух-

компонентной химиотерапией на основе платины. Тем не менее, почти все пациенты приобретают устойчивость к лечению обычно через 10-12 месяцев после его начала. Около 50-60% случаев вторичной резистентности к EGFR-ТКИ связаны с мутацией T790M.

Источники:

1. Adrianus J. de Langen, et al. *Trastuzumab and paclitaxel in patients with EGFR mutated NSCLC that express HER2 after progression on EGFR TKI treatment. British Journal of Cancer, 2018. Published: 31 July 2018.*
2. Neil Majithia. *Trastuzumab + Paclitaxel Led to Objective Tumor Responses in Patients With EGFR-Mutated, HER2+ NSCLC After Progression on EGFR-TKIs. Practice Update. Published: 9 August 2018.*

ПЕМБРОЛИЗУМАБ ЭФФЕКТИВЕН В КАЧЕСТВЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОМ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ. ИССЛЕДОВАНИЕ 2 ФАЗЫ PURE-01

По данным исследования 2 фазы, пембролизумаб в предоперационной терапии у больных распространенным уротелиальным раком позволяет достичь полного патоморфологического ответа у 42% больных. Мутационная нагрузка в опухоли, степень экспрессии PD-L1 и генетические нарушения DDR могут косвенно свидетельствовать о высокой эффективности пембролизумаба у таких пациентов.

В исследовании PURE-01 принимали участие больные уротелиальным раком с клинической стадией T \leq 3b N0. Они получили 3 цикла терапии пембролизумабом 200 мг каждые 3 недели до радикальной цистэктомии. Первичной конечной точкой в исследовании был полный патоморфологический ответ (pT0). Анализ

биомаркеров включал экспрессию лиганда 1 программируемой клеточной смерти (PD-L1) на основе определения комбинированного положительного подсчета (CPS; Dako 22C3 pharmDx панель), геномного секвенирования (Foundation ONE панель) и панели экспрессии иммунных генов.

Всего в исследовании приняли участие 50 пациентов. Из них 27 (54%) имели опухоль cT3 стадии, 21 (42%) – cT2 стадии, 2 (4%) – cT2-3N1. У одного пациента (2%) было отмечено повышение уровня трансаминаз 3 ст. и он прекратил прием пембролизумаба. Всем пациентам была выполнена радикальная цистэктомия; у 21 пациента (42%) был полный патоморфологический ответ pT0. Уменьшение размеров опухоли (pT<2) было отме-

чено у 27 пациентов (54%). У 19 из 35 пациентов (54,3%) со значением PD-L1 CPS \geq 10% радикальная цистэктомия подтвердила pT0. Среди больных с CPS<10% полный патоморфоз был зарегистрирован только у двоих (13,3%).

Мутационная нагрузка опухоли была выше у больных с делециями генов DDR или RB1 и была связана с полными патоморфологическими ответами (p=0,022). «Пациенты хорошо переносят кратковременный прием пембролизумаба в качестве предоперационной терапии, это также не приводило к задержкам и переносам оперативного этапа лечения. Кроме того, мы увидели полный патоморфологический ответ у 42% больных распространенным уротелиальным раком, – говорит Shahrokh Shariat из

Medical University Vienna (Австрия). – Оказалось, что значительную прогностическую роль играет мутационная нагрузка опухоли, мутации в гене DDR и значение PD-L1 CPS. Эти данные могут быть основой для динамической лечебной тактики, когда пациентам можно сохранить мочевой пузырь в зависимости от ответа на терапию и экспрессии этих биомаркеров».

Стандартом лечения мышечно-инвазивного уротелиального рака является радикальная цистэктомия с билатеральной тазовой лимфодиссекцией, которой может предшествовать неоадъювантная химиотерапия на основе цисплатина у подходящей категории больных. Однако неоадъювантная химиотерапия не применяется широко. Согласно

подсчетам, только 20% подходящих пациентов получают цисплатин. Почти половина пациентов не могут получать цисплатин в силу определенных предсуществующих показаний, часть пациентов отказываются от химиотерапии вообще.

Источники:

1. Andrea Necchi, et al. *Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. Journal of Clinical Oncology 36, no. 34 (December 2018), P.3353-3360.*
2. Elizabeth Gourd. *Neoadjuvant pembrolizumab in bladder cancer. Lancet Oncol 2018. Published online: October 25, 2018.*

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

Лечение иммунными ингибиторами контрольных точек (ИКТ) может приводить к серьезным сердечно-сосудистым осложнениям вскоре после начала терапии. Помимо жизнеугрожающего миокардита также развиваются перикардиты и темпоральный артрит, который может приводить к потере зрения. Таковы данные ретроспективного анализа, опубликованного в The Lancet Oncology.

В этом наблюдательном ретроспективном исследовании ученые проанализировали данные из базы VigiBase – хранилища ВОЗ, где собирают индивидуальные сообщения о нежелательных явлениях. Они сравнили сообщения о сердечно-сосудистых нежелательных явлениях у пациентов, которые получали ИКТ и другие препараты. Исследователи проанализировали связь ИКТ с сердечно-сосудистыми нежелательными явлениями, используя отношение рисков репортирования (ОРР) и информационный компонент (IC) – показатель, с помощью которого срав-

нивают наблюдаемые и ожидаемые значения, чтобы найти связи между препаратами и нежелательными явлениями. IC025 – нижняя граница 95% доверительного интервала, значение IC025 более 0 принято считать статистически значимым.

Исследователи выявили 31 321 осложнение, которые были зарегистрированы у пациентов, получающих ИКТ, и 16 343 451 случаев у пациентов, которые получали любые препараты (полная база данных VigiBase). По сравнению с полной базой данных, у пациентов, получающих ИКТ, чаще встречались миокардиты (5 515 случаев в полной базе, 122 случая для ИКТ; ОРР 11,21; IC025 3,20), перикардиты (12 800 против 95; ОРР 3,08; IC025 1,63). Кроме того, были отмечены случаи васкулитов (33 289 против 82; ОРР 1,56; IC025 0,03), включая темпоральный артрит (696 против 18; ОРР 12,99; IC025 2,59) и ревматическую полимиалгию (1709 против 16; ОРР 5,13; IC025 1,33). Наиболее часто перикардиты встре-

чались у больных раком легких (49 [56%] из 87 пациентов), в то время как миокардиты (42 [41%] из 103 пациентов) и васкулиты (42 [60%] из 70 пациентов) чаще встречались у больных меланомой (χ^2 -тест для сравнения общей группы, p<0,0001). Нарушения зрения были отмечены у 5 (28%) из 18 больных темпоральным артритом. Сердечно-сосудистые нежелательные явления были серьезными в большинстве случаев (>80%), летальный исход был зарегистрирован у 61 (50%) из 122 больных миокардитом, у 20 (21%) из 95 больных перикардитом и у 5 (6%) из 82 больных васкулитом (χ^2 -тест для сравнения групп перикардита, миокардита, васкулита, p<0,0001).

«Joe-Elie Salem и коллеги представили самый большой анализ и наиболее широкую клиническую характеристику сердечно-сосудистых иммунных осложнений, связанных с ИКТ, которая у нас есть на сегодня», – пишут Gilda Varricchi, Maria Rosaria Galdiero из итальянского университе-

та Federico II University. Развитие воспалительных миокардитов уже связывали с ИКТ, а в данном анализе также был выявлен повышенный риск перикардитов и васкулитов, которые могут развиваться в самом начале применения ИКТ. Миокардиты связаны с высокой летальностью (50%) и начинаются раньше (в среднем 30 дней), чем, например, васкулиты (в среднем 55 дней). Эксперты отмечают, что более частые перикардиты у больных раком легких могут быть связаны с предшествующей лучевой терапией, а васкулиты у больных меланомой – причинами, не до конца ясными, но их нужно учитывать при планировании клинических исследований и выборе тактики лечения.

Другая важная особенность анализа Salem и коллег – это то, что осложнения чаще встречались у мужчин, чем у женщин, хотя у последних риск аутоиммунных заболеваний в популяции выше. Это может быть следствием того, что мужчины чаще попадают в клинические исследования.

Связь между предсуществующими аутоиммунными заболеваниями и эффективностью и безопасностью ИКТ не вполне ясна, но пациентов с повышенным риском нежелательных явлений часто не включают в исследования. Эксперты считают, что следующие клинические исследования должны обратить внимание на количество включенных женщин, чтобы проводить оценку аутоиммунных нежелательных явлений и безопасности ИКТ в том числе с учетом полового диморфизма.

Источники:

1. Joe-Elie Salem, et al. *Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. The Lancet Oncology. Volume 19, ISSUE 12, P.1579-1589, December, 2018.*
2. Gilda Varricchi, Maria Rosaria Galdiero, et al. *Pharmacovigilating cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors. The Lancet Oncology. Published: November 12, 2018.*

НОВОСТИ СИМПОЗИУМА ASCO «ОПУХОЛИ ЖКТ 2019»



Бесова Наталья Сергеевна.
ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н.Н. Блохина» Минздрава
России, Москва

В Сан-Франциско (США, Калифорния) 17-19 января 2019 г. состоялась очередная ежегодная конференция Американского общества клинической онкологии по злокачественным опухолям желудочно-кишечного тракта (ASCO GI 2019).

Обзор представленных работ показывает, что идет активное накопление данных по иммунотерапии злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта различной локализации.

В исследовании III фазы KEYNOTE-181 проведено сравнение эффективности пембролизумаба и химиотерапии во 2-й линии лечения больных распространенным раком пищевода. Было рандомизировано 628 больных, включая 401 – с плоскоклеточным раком пищевода и 222 пациента, в опухоли которых CPS ≥ 10 . Главной целью исследования было сравнение общей выживаемости больных, получавших пембролизумаб или химиотерапию во 2-й линии лечения при значении комбинированного позитивного показателя (CPS) PDL-1 ≥ 10 , в когорте пациентов плоскоклеточным раком, в общей популяции больных, включенных в протокол. Медиана наблюдения за больными на пембролизумабе составила 7,1 мес., на химиотерапии – 6,9 мес.

При CPS ≥ 10 в опухоли медиана общей выживаемости (МОВ) больных на пембролизумабе была достоверно выше, чем на химиотерапии (N=222; МОВ 9,3 vs 6,7 мес.; HR 0,69; 95% ДИ 0,52-0,93; P=0,0074), как и 1-годовалая выживаемость: 43% vs 20%. Однако в когорте больных плоскоклеточным раком пищевода (N=401) разница в выживаемости не достигла запланированной и была недостоверной (8,2 vs 7,1 мес; HR 0,78; 95% ДИ 0,63-0,96; P=0,0095), как и в общей популяции включенных пациентов (N=628; 7,1 vs 7,1 мес.; HR 0,89; 95% ДИ 0,75-1,05; P=0,0560).

Таким образом, пембролизумаб можно считать новым стандартом 2-й линии лечения больных диссеминированным плоскоклеточным раком пищевода, экспрессирующим PD-L1 только при CPS ≥ 10 [1].

Активность пембролизумаба при нейроэндокринных опухолях оказалась чрезвычайно низкой. В исследовании II фазы KEYNOTE-158 107 больным диссеминированными нейроэндокринными опухолями, 67,3% из которых получили 2 и более линий лечения, был назначен пембролизумаб. У 15,9% включенных больных опухоли были PD-L1 позитивными: CPS ≥ 1 . Объективный эффект, являвшийся главной целью исследования, составил 3,7%

(95% ДИ 1,0-9,3), при этом в 4 случаях при PD-L1 негативных опухолях у 61 больного была отмечена стабилизация болезни. Медиана выживаемости без прогрессирования болезни (МВБП) составила 4,1 мес., 6-месячная ВБП – 38,2%, 6-месячная общая выживаемость – 84,6% [2].

Теоретически комбинация анти-PD-L1 и анти-CTLA-4 препаратов может обладать аддитивным противоопухолевым эффектом или синергизмом. Это предположение легло в основу рандомизированного исследования II фазы CCTG CO.26 по сравнению эффективности комбинации дурвалумаба (Д) с тремелимумабом (Т) и оптимальной симптоматической терапии (ОСТ) у 179 больных химиорезистентным колоректальным раком без дефицита гомологичной репарации ДНК. Медиана наблюдения за больными составила 15,2 мес. Применение комбинации Д+Т по сравнению с ОСТ привело к достоверному (при запланированном p<0,10) увеличению медианы продолжительности жизни больных с 4,1 до 6,6 мес. (p=0,07; HR 0,72; 90% ДИ 0,54-0,97) [3].

Также были представлены первые данные пилотного исследования эффективности периоперационной терапии ниволумабом \pm ипилимумабом при гепатоцеллюлярном раке. Полная патоморфологическая регрессия была достигнута у 4 из 8 включенных больных, что составило 37,5% [4].

Согласно результатам исследования III фазы TAGS трифлюридин-типипирацила (TAS-102) по сравнению с плацебо достоверно увеличил продолжительность жизни больных химиорезистентным раком желудка с 3,6 до 5,7 мес. (HR 0,69 [95% ДИ 0,56-0,85]; p=0,00029).

Трифлюридин – цитотоксический препарат, встраивающийся в ДНК опухолевой клетки в процессе синтеза ДНК, ингибирует рост опухоли, типипирацил предупреждает деградацию препарата при пероральном приеме и обладает антиангиогенными свойствами.

На ASCO GI 2019 представлен анализ эффективности лечения TAS-102 в зависимости от наличия или отсутствия гастрэктомии в анамнезе больных. Из 507 рандомизированных больных гастрэктомия в анамнезе была у 221 (44%); в группе TAS-102 – 147/337, в группе плацебо – 74/170.

TAS-102 увеличивал продолжительность жизни больных по сравнению с плацебо вне зависимости от наличия гастрэктомии в анамнезе: МОВ составила 6,0 и 3,4 мес. [HR (95% ДИ) 0,57 (0,41-0,79)] при гастрэктомии в анамнезе пациентов, без гастрэктомии – 5,6 и 3,8 мес. [HR (95% ДИ) 0,80 (0,60-1,06)] [5].

В феврале 2019 г. трифлюридин-типипирацил (Lonsytr[®]) получил одобрение FDA США и рекомендован для лечения больных диссеминированной аденокарциномой желудка или пищевода – желудочно-кишечного перехода, получивших ранее лекарственную терапию.

Согласно результатам анализа исследований CLASSIC и MAGIC, микросателлитная нестабильность (MSI) в опухоли при резектабельном раке желудка является благоприятным прогностическим фактором, и добавление адьювантной или периоперационной химиотерапии к хирургическому лечению может негативно влиять на выжи-

ваемость больных.

Предиктивная роль MSI в соответствии с проведенным лечением была оценена в мета-анализе 4 исследований: хирургическое лечение \pm химиотерапия: MAGIC, CLASSIC, химиолучевая терапия ARTIST, ITACA-S, включивших 1552 пациента, MSI в опухоли была выявлена у 121 (7,8%) больного. При сравнении подгрупп с MSI и микросателлитной стабильностью (MSS) в опухоли 5-летняя безрецидивная выживаемость была 71,8% и 52,3% (HR=0,50; 95% ДИ 0,35-0,72; p<0,001); 5-летняя общая выживаемость – 77,4% и 59,2% (HR=0,50; 95% ДИ 0,34-0,74; p<0,001).

При многофакторном анализе наличие MSI в опухоли независимо ассоциировалось с безрецидивной (HR=0,48 [0,33-0,70]; p<0,001) и общей (HR=0,48 [0,29-0,81]; p=0,005) выживаемостью.

Авторы предлагают использование MSI в качестве стратификационного фактора в будущих исследованиях химиолучевой терапии при операбельном раке желудка [6].

Ингибиторы металлопротеиназ так и не нашли своего места в лечении злокачественных опухолей. В исследовании III фазы GAMMA-1 добавление Андекаликсимаба (Andecaximab, ADX) – ингибитора матриксной металлопротеиназы 9 – к режиму mFOLFOX6 в первой линии лечения 432 больных HER2-негативной аденокарциномой желудка оказалось неэффективным: медиана общей выживаемости больных в группе с ADX и плацебо составила 12,5 мес. и 11,8 мес. соответственно (HR 0,93, p=0,56) [7].

В исследовании II фазы ROAR проводится оценка эффективности и переносимости комбинации BRAF-ингибитора дабрафениба (Д) с MEK-ингибитором траметинибом (Т) при 9 видах редких злокачественных опухолей при наличии активирующих мутаций BRAF V600E, включая билиарный рак. Из 33 пациентов с раком желчных путей 78% ранее получили минимум 2 линии системной терапии. Объективный эффект составил 41% (13/32), длительностью минимум 6 месяцев у 7 (54%) больных. Медиана выживаемости без прогрессирования процесса составила 7,2 мес., медиана продолжительности жизни – 11,3 мес., что свидетельствует о высокой противоопухолевой активности комбинации [8].

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании II фазы REACHIN (NCT02162914) применение регорафениба во 2-й линии лечения после гемцитабина с дисллатином при метастатическом билиарном раке привело к увеличению медианы выживаемости без прогрессирования болезни с 1,5 мес. (при оптимальной симптоматической терапии) до 3,0 мес. (HR 0,48; p=0,004), что и являлось главной целью исследования. Медианы общей выживаемости больных не отличались: 5,3 и 5,1 мес. (p=0,21) [9].

Результаты анализа объединенных данных двух японских исследований REACH и REACH-2 подтвердили эффективность рамудирумаба во второй линии лечения больных гепатоцеллюлярным раком при прогрессировании болезни на сорафенибе при значении альфафетопротейна ≥ 400 нг/мл. По сравнению с ОСТ рамудирумаб увели-

чил медиану выживаемости больных с 4,47 до 10,78 мес. (HR 0,555; 95% ДИ 0,348-0,885; p=0,0124), медиану выживаемости без прогрессирования с 1,41 до 3,88 мес. (HR 0,341; 95% ДИ 0,212-0,550; p<0,0001), контроль болезни – с 35% до 67,2% (p=0,0035) [10].

Неoadьювантная химиотерапия может стать новым стандартом лечения больных операбельным раком поджелудочной железы. В рандомизированном исследовании III фазы Prep-02/JSAP-05 проведено сравнение общей выживаемости 364 больных операбельным раком поджелудочной железы, 182 из которых были подвергнуты операции с последующей адьювантной химиотерапией S-1, а 182 пациентам дополнительно на первом этапе было проведено 2 курса неoadьювантной химиотерапии гемцитабином и S-1. Дополнение оперативного лечения в комбинации с адьювантной химиотерапией двумя курсами неoadьювантной химиотерапии привело к достоверному улучшению медианы общей выживаемости больных с 26,6 до 36,7 мес.; (HR 0,72; 95% ДИ 0,55-0,94; p=0,015 [стратифицированный log-rank тест]) [11].

Анализ национальной базы данных США был посвящен оценке результатов адьювантной химиотерапии с последующим химиолучевым лечением (АХТ+ХЛТ, n=1329) в сравнении с одной только химиолучевой терапией (АХЛТ, n=1307) или одной только химиотерапией (АХТ, n=3031) при операбельном раке поджелудочной железы I-II стадий, cT1-3N0-1M0 (n=5667).

Комбинация химиотерапии с последующим химиолучевым лечением в качестве адьювантной терапии привела к увеличению продолжительности жизни больных по сравнению с одной только химио- или химиолучевой терапией при наличии метастатического поражения регионарных лимфоузлов. При многофакторном анализе всей когорты больных АХТ (HR 1,31; p<0,001) и АХЛТ (HR 1,24; p<0,001) были ассоциированы с худшей смертностью по сравнению с АХТ+ХЛТ. При наличии метастазов в регионарные лимфоузлы, выявленных патоморфологически, была отмечена взаимосвязь между характером адьювантного лечения и общей выживаемостью больных в пользу АХТ+ХЛТ по сравнению с АХТ и АХЛТ как 1-3 (HR 0,74; p<0,001), так и 4+ (HR 0,75; p<0,001) позитивных лимфоузлах. При отсутствии метастазов в регионарные лимфоузлы ни один из видов адьювантного лечения не имел преимуществ (HR 0,96; p=0,67) [12].

В рандомизированном мультицентровом исследовании COLOPEC доказана неэффективность включения HIPEC в адьювантную терапию больных колоректальным раком с высоким риском развития перитонеальных метастазов. В исследование были включены больные колоректальным раком T4 или опухолевой перфорацией кишки. 89/100 пациентам контрольной группы была назначена адьювантная химиотерапия (АХТ), 89 больным контрольной группы в процессе операции или в течение 5 недель после нее была проведена HIPEC с оксалиплатином с последующей адьювантной химиотерапией у 84 из них. Главным критерием сравнения была 28-месячная выживаемость больных без перитонеальных метастазов, которая составила 77% в контрольной группе и 81% в экспериментальной (HR 0,836; 95% ДИ 0,489-1,428). Не получено также различий ни в 18-месячной безрецидивной выживаемости (HR 1,016; 95% ДИ 0,646-1,598), ни в общей выживаемости (HR 1,139; 95% ДИ 0,532-2,439) [13].

Литература:

1. Kojima T, Muro K, Francois E, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced esophageal cancer: Phase III KEYNOTE-181 study. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl.4; abstr. 2).
2. Strosberg JR, Mizuno N, Doi T, et al. Pembrolizumab treatment of advanced neuroendocrine tumors: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl.4; abstr. 190).
3. Chen EX, Jonker DJ, Kennecke H F, et al. CCTG CO.26 trial: A phase II randomized study of durvalumab (D) plus tremelimumab (T) and best supportive care (BSC) versus BSC alone in patients (pts) with advanced refractory colorectal carcinoma (rCRC). *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl.4; abstr. 481).
4. Kaseb AO, Roberto Pestana C, Vence LM, et al. Randomized, open-label, perioperative phase II study evaluating nivolumab alone versus nivolumab plus ipilimumab in patients with resectable HCC. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl.4; abstr. 185).
5. Ilson DH, Prokharau A, Arkenau H-T, et al. Efficacy and safety of trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) in patients (pts) with metastatic gastric cancer (mGC) with or without prior gastrectomy: Results from a phase III study (TAGS). *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl.4; abstr. 3).
6. Pietrantonio F, Raimondi A, Choi YY, et al. MSI-GC-01: Individual patient data (IPD) meta-analysis of microsatellite instability (MSI) and gastric cancer (GC) from four randomized clinical trials (RCTs). *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl.4; abstr. 66).
7. Shah MA, Ruiz EPY, Bodoky G, et al. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of andecaximab combined with mFOLFOX6 as first-line treatment in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GAMMA-1). *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl.4; abstr. 4).
8. Wainberg ZA, Lassen UN, Elez E, et al. Efficacy and safety of dabrafenib (D) and trametinib (T) in patients (pts) with BRAF V600E-mutated biliary tract cancer (BTC): A cohort of the ROAR basket trial. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl.4; abstr. 187).
9. Demols A, Borbath I, Van Den Eynde M, et al. Regorafenib after failure of gemcitabine and platinum-based chemotherapy for locally advanced (nonresectable) and metastatic biliary tumors: A randomized double-blinded placebo-controlled phase II trial. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl.4; abstr. 345).
10. Kudo M, Okusaka T, Motomura K, et al. Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib: Pooled efficacy and safety in Japanese patients across two global randomized phase III studies (REACH-2 and REACH). *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl.4; abstr. 320).
11. Unno M, Motoi F, Matsuyama Y, et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP-05). *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl.4; abstr. 189).
12. Ma SJ, Hermann G, Prezzan KM, et al. Comparison of adjuvant chemotherapy, chemoradiation, and chemotherapy followed by chemoradiation for resected stage I-II pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl.4; abstr. 372).
13. Klaver CEL, Wisselink DD, Punt CJA, et al. Adjuvant HIPEC in patients with colon cancer at high risk of peritoneal metastases: Primary outcome of the COLOPEC multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl.4; abstr. 482).

ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ ЗАВИСИТ ОТ КОЛИЧЕСТВА РЕЗЕКЦИЙ. ДАННЫЕ ПОПУЛЯЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЧЕТЫРЕХ СТРАН ЕВРОПЫ

По данным когортного исследования, опубликованного в *The Lancet Oncology*, выживаемость больных раком толстой и прямой кишки в Англии и раком толстой кишки в Дании ниже, чем в Норвегии и Швеции. По мнению авторов, полученные результаты напрямую зависят от количества резекций, проводимых в этих странах. Разницу, в свою очередь, объясняют различиями в критериях отбора пациентов для оперативного лечения, особенно среди больных старше 75 лет и при распространенных стадиях процесса.

Авторы проанализировали данные 139 457 взрослых пациентов с инвазивной колоректальной аденокарциномой: 12 958 больных из Дании, 97 466 – из Англии, 11 450 – из Норвегии и 17 583 – из Швеции. Самая низкая 3-летняя выживаемость среди больных раком толстой кишки была в Англии (63,9%) и Дании (65,7%), чуть выше – в Норвегии (69,5%) и Швеции (72,1%). Для рака прямой кишки тенденции были похожими: сама

низкая 3-летняя выживаемость была в Англии (69,7%) и Дании (72,5%), далее шли Швеция (74,1%) и Норвегия (75,0%).

Значительной разницы в выживаемости больных первой стадией КРР в этих странах отмечено не было. В Англии 3-летняя выживаемость больных раком толстой кишки II стадии составила 86,4%, III стадии – 75,5% и IV – 20,5%, что ниже, чем в Норвегии (II стадия – 94,1%, III стадия – 83,6% и IV – 33,0%) и Швеции (II стадия – 92,9%, III стадия – 80,6% и IV – 23,7%). В Дании показатели 3-летней выживаемости для больных раком толстой кишки II и IV стадии также были выше, чем в Англии, – 91,2% и 23,5% соответственно.

Д-р Мајано и его коллеги пришли к выводу, что на выживаемость оказывает влияние не техника, а общее количество резекций, выполняемых в этих странах. При оценке количества больных, которым проводили резекцию первичного очага, самый низкий

уровень резекций при раке толстой кишки наблюдался также в Англии (68,4%), а самый высокий – в Швеции (81,3%). При раке прямой кишки уровень резекций составил 59,9% в Англии и 70,8% в Швеции. Особенно эта разница была заметна для больных старше 75 лет: для рака толстой кишки уровень резекций упал до 59,7% в Англии, а в Швеции он составил 80,9%; для рака прямой кишки – уровень резекций составил 45,7% в Англии и 61,9% в Швеции. Тенденция к снижению доли прооперированных больных в зависимости от их возраста (чем старше – тем меньше резекций) в Англии прослеживается четче, чем в трех других странах. Гипотетически, если бы все больные получали такой же объем лечения, как в Швеции, независимо от их возраста, пола и стадии болезни, уровень резекций по поводу рака прямой кишки у больных III стадии в Англии возрос бы с 70,3% до 88,2%.

Eva Angenete из *Sahlgrenska University* (Швеция) в своем ком-

ментарии к статье отмечает также, что Англия – единственная из четырех стран, в которой на момент исследования (2010-2012 гг.) была национальная программа скрининга колоректального рака. Несмотря на то, что это повысило случаи выявления рака прямой кишки I-III стадии, это не оказало влияния на выживаемость. Кроме того, отмечает эксперт, на момент исследования большей части больных в Дании и Англии выполняли лапароскопические резекции, в Швеции таких было всего 20%. «Два исследования, опубликованных в 2015 году, предполагают, что лапаротомия лучше, чем лапароскопия», – пишет *Eva*. Она отмечает, что клинические рекомендации в Англии менее стандартизированные, чем в других странах, может, именно в этом причина худшей выживаемости?

Авторы статьи еще раз показали важную роль хирургического лечения колоректального рака. «Возможно, что английским он-

кологам нужно пересмотреть свое отношение к больным старшей возрастной группы, – пишет *Eva Angenete*, – но стоит отметить, что авторы работы не анализировали информацию, которая касается сопутствующих заболеваний и риска периоперационной смертности». Эксперт предполагает, что если бы национальные регистры разных стран было бы легче сравнивать, то такие работы помогли бы выявить принципиально новые возможности для повышения выживаемости больных колоректальным раком.

Источники:

1. Sara Benítez Majano, et al. *Surgical treatment and survival from colorectal cancer in Denmark, England, Norway, and Sweden: a population-based study. The Lancet Oncology, Vol.20, Issue 1, P.74-87, January 1, 2019.*
2. Eva Angenete. *The importance of surgery in colorectal cancer treatment. The Lancet Oncology, Vol.20, Issue 1, P.6-7, January 1, 2019.*

FDA ОДОБРИЛО КАБОЗАНТИНИБ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

FDA одобрило кабозантиниб для больных гепатоцеллюлярным раком (ГЦР), которые ранее получали сорафениб.

Решение основано на результатах исследования CELESTIAL В этом рандомизированном (2:1) двойном-слепом исследовании приняли участие 707 больных ГЦР. Все они ранее получали сорафениб и имели

класс А по шкале Child Pugh. Кроме того, допускалось получение до двух линий системной терапии по поводу прогрессирования болезни. Больные получали кабозантиниб 60 мг внутрь ежедневно 1 раз в сутки (n=470) или плацебо (n=237) до прогрессирования или непереносимой токсичности. Первичными конечными точками в исследовании были медиана общей выживаемости (ОВ),

выживаемости без прогрессирования (ВБП) и частота объективных ответов (ЧОО).

Медиана ОВ составила 10,2 месяца в группе кабозантиниб и 8 месяцев в группе плацебо (отношение рисков 0,76; p=0,0049). Медиана ВБП составила 5,2 месяца в группе кабозантиниб и 1,9 месяца в группе плацебо (ОР 0,44; p<0,001). ЧОО по данным RECIST 1.1. составила 4% в группе

кабозантиниб, а в группе плацебо – 0,4%.

Наиболее частыми нежелательными явлениями (≥25% больных) в группе кабозантиниб были диарея, слабость, снижение аппетита, ладонно-подошвенная эритродизестезия, тошнота, артериальная гипертензия и рвота.

Рекомендуемая доза кабозантиниб составляет 60 мг внутрь 1 раз в день

за 1 час до или через 2 часа после еды.

Источники:

1. FDA approves cabozantinib for hepatocellular carcinoma. *FDA website. Published: January 15, 2019.*
2. Abou-Alfa GK, Meyer T, et al. *Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2018; 379: 54-63.*

РАМУЦИРУМАБ В КОМБИНАЦИИ С ЦИСПЛАТИНОМ И ФТОРПИРИМИДИНАМИ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ РАКА ЖЕЛУДКА И ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО ПЕРЕХОДА. ИССЛЕДОВАНИЕ RAINFALL

Рамуцирумаб – моноклональное антитело против VEGFR-2 – в комбинации с цисплатином и фторпиримидинами не увеличивает выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) в первой линии у больных метастатическим раком желудка и пищеводно-желудочного перехода.

В этом двойном слепом исследовании 3 фазы приняли участие больные метастатической HER2-отрицательной аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода. Больные были рандомизированы 1:1. Они получали химиотерапию первой линии по схеме цисплатин 80 мг/м² день 1 + капецитабин 1000 мг/м² внутрь дважды в день 1-14 дни, цикл 21 день, а также рамуцирумаб (8 мг/кг) или плацебо в дни 1, 8. Больные, которые по каким-то причинам не переносили капецитабин, получали 5-фторурацил

800 мг/м² дни 1-5. Первичной конечной точкой была ВБП у первых 508 больных, вторичной – ОВ.

Всего в группу с рамуцирумабом попали 326 больных, в группу плацебо – 319. Медиана ВБП в группе рамуцирумаба составила 5,7 мес. против 5,4 мес. в группе контроля (отношение рисков 0,753; p=0,0106). Однако независимый центральный пересмотр рентгенологических снимков больных не подтвердил данные, которые получили исследователи (ОР 0,96; p=0,74). Медиана ОВ значительно не различалась между группами, она составила 11,2 мес. в группе рамуцирумаба и 10,7 мес. в группе контроля (ОР 0,96; p=0,6757). Наиболее частыми нежелательными явлениями 3-4 степени были нейтропения (26% в группе рамуцирумаба и 27% в группе плацебо), анемия (12% против 14%) и артериальная гипертензия (10% против 2%).

Таким образом, несмотря на то, что первичный анализ ВБП выявил статистически значимые различия, эти данные не были подтверждены при независимом центральном пересмотре и никак не сказались на ОВ.

«Стоит вспомнить, что рамуцирумаб в монотерапии (исследование REGARD) и в комбинации с паклитакселом (исследование RAINBOW) значительно увеличивал ВБП и ОВ у похожей популяции больных, но в этих исследованиях речь идет не о первой линии терапии, – пишет *Annemieke Cats* из *Netherlands Cancer Institute* (Амстердам, Нидерланды). – Кроме того, результаты RAINFALL не стоят особняком: в исследованиях AVAGAST и AVATAR также не было показано преимущество от добавления бевацизумаба в первую линию терапии на основе цисплатина и фторпиримидинов. В настоящий момент только вторая

и последующие линии терапии демонстрируют преимущество подавления ангиогенеза в опухоли».

Авторы RAINFALL выяснили, что 93 пациента (14%) из изначальной популяции, которые получали рамуцирумаб в последующих линиях терапии, имели лучший прогноз. Авторы предполагают, что сигнальные пути ангиогенеза могут способствовать росту опухоли в основном при метастатическом раке желудка. Или, что вероятнее, системная химиотерапия повышает вероятность выживаемости опухолевых клонов, чувствительных к ангиогенной терапии. Кроме того, считает эксперт, дело может быть в комбинации химиотерапевтических агентов. Таксаны, которые используются в основном во второй и последующих линиях терапии, подавляют пролиферацию эндотелиальных клеток *in vitro* и нарушают ва-

скуляризацию опухоли *in vivo*. Последнее может усиливать действие препаратов на основе моноклональных анти-VEGFR-2 антител. Свет на это обещают пролить результаты исследования RAMSES (NCT02661971), в котором изучают рамуцирумаб в комбинации с периоперационной химиотерапией по схеме FLOT у больных резектабельным раком желудка.

Источники:

1. Fuchs CS, et al. *Ramucirumab With Cisplatin and Fluoropyrimidine as First-Line Therapy in Patients With Metastatic Gastric or Junctional Adenocarcinoma (RAINFALL): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. Lancet Oncol, 2019 Feb 01. [EPub Ahead of Print]*
2. Cats A. *No clear role for angiogenesis inhibitors in first-line therapy for stomach cancer. The Lancet Oncology, 2019 Feb 01.*

SABCS 2018: ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ ПРЕДСКАЗЫВАЕТ ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РМЖ. САМЫЙ КРУПНЫЙ МЕТА-АНАЛИЗ

Полный патоморфологический ответ после неoadъювантной химиотерапии на 70% снижает риск рецидива и на 80% увеличивает выживаемость при всех основных подтипах рака молочной железы (РМЖ), особенно при тройном негативном и HER2-положительном раке. В мета-анализ, результаты которого были представлены на San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2018, вошли более 27 000 случаев РМЖ.

Исследователи проанализировали базу данных PubMed. В анализ вошли 27 895 случаев РМЖ. Медиана наблюдения для безрецидивной

выживаемости (БВ) составила 48 месяцев, для общей выживаемости (ОВ) – 49,9 месяца. Полным патоморфологическим ответом считали полное отсутствие признаков болезни в первичной опухоли и лимфоузлах. В мета-анализе было показано, что полный патоморфоз связан со снижением риска рецидива вообще (отношение риска 0,31) и особенно – при тройном негативном раке (ОР 0,18) и HER2-положительном (ОР 0,32). При гормонозависимом раке различия между группами почти достигли статистической значимости (ОР 0,15). Патоморфологический ответ после неoadъювантной

химиотерапии также был связан со снижением смертности в общем (ОР 0,22) и для каждого из трех главных подтипов РМЖ. Связь полного патоморфоза со снижением риска рецидива не различалась значительно среди пациентов, которые получали последовательную адъювантную химиотерапию (ОР 0,34), и тех, кто ее не получал (ОР 0,36).

«Мы показали, что полный патоморфологический ответ значительно связан с БВ и ОВ, – говорит автор Laura Spring из Harvard Medical School (Бостон). – Результаты схожи у тех, кто получал затем адъювантное лечение, и тех, кто его не получал

– соответственно, оно избыточно и не увеличивает эффективность».

Исследователи надеются, что их данные помогут выделить подгруппу пациентов, у которых велика вероятность достижения полного патоморфологического ответа. Эти пациенты смогут получать менее интенсивное лечение.

Ограничениями исследования считают то, что исследование было нерандомизированным, а ретроспективным. Это значит, что сравниваемые группы пациентов были гетерогенными, а результаты самого исследования касались неoadъювантной химиотерапии вообще,

нежели какого-то специфического лечебного режима.

Источники:

1. Spring LM, et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and mortality, stratified by breast cancer subtypes and adjuvant chemotherapy usage: Individual patient-level meta-analyses of over 27,000 patients. SABCS 2018, Abstract GS2-03.

2. Pam Harrison. Treatment Response Foretells Events in Breast Cancer. Medscape Medical News. Published: December 6, 2018.

SABCS 2018: КАПЕЦИТАБИН В АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ РАННЕГО ТРОЙНОГО НЕГАТИВНОГО РМЖ НЕ УВЕЛИЧИВАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ. ИССЛЕДОВАНИЕ GEICAM/SIBOMA

Капецитабин в качестве адъювантной терапии не увеличивает безрецидивную (БВ) и общую выживаемость (ОВ) у больных ранним тройным негативным раком молочной железы (ТНРМЖ), которые на первом этапе получили стандартную неoadъювантную химиотерапию, а после были прооперированы. Исключение составили пациенты с небазальным фенотипом опухоли, у которых риск рецидива и смерти сокращается почти наполовину. Таковы результаты исследования 3 фазы GEICAM/SIBOMA, которые были представлены на 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium.

В исследовании приняли участие 876 больных ранним тройным негативным РМЖ. На первом этапе лечения они получили стандартную неoadъювантную химиотерапию, на втором – хирургическое лечение. Пациенты были рандомизированы 1:1 в две группы. Первая получала капецитабин 1000 мг/м² дважды в день 1-14 дни каждые 21 день 8 циклов (448 человек), вторая – просто наблюдение (428 человек). Стратификацию проводили на основе ре-

жима химиотерапии, количества вовлеченных лимфоузлов и фенотипа (базальный/небазальный в зависимости от цитокератинов 5/6 и статуса EGFR). Средний возраст составил 49 лет; 68,5% были в постменопаузе, 55,5% не имели метастазов в лимфоузлах, у 71,7% был базальный фенотип, 67,5% получили неoadъювантную химиотерапию на основе антрациклинов и таксанов. Первичной конечной точкой была БВ, вторичными – пятилетняя выживаемость и ОВ, а также безопасность.

Медиана наблюдения составила 7,3 года. Уровень 5-летней БВ составил 79,6% и 76,8% в группах капецитабина и наблюдения, результаты не достигли статистической значимости. Такими же были результаты БВ (отношение рисков 0,82; P=0,1353) и ОВ (ОР 0,92; P=0,6228). Подгрупповой анализ показал, что от применения капецитабина значительно выигрывают пациенты с небазальным фенотипом: для БВ отношение рисков составило 0,51 (P=0,0101), для ОВ – 0,48 (P=0,0205). Три четверти пациентов завершили все 8 курсов

адъювантной химиотерапии, у 40% пациентов встречались нежелательные явления 3-4 ст. – в основном ладонно-подошвенный синдром (18,8%).

Miguel Martín «Мы очень расстроились, когда выяснили, что добавление капецитабина к стандартному лечению не увеличивает значительно БВ или ОВ, – говорит автор исследования Miguel Martín, профессор и глава Medical Oncology Service в Hospital Gregorio Marañón, Universidad Complutense (Мадрид, Испания). – Учитывая, однако, что мы выявили подгруппу пациентов с небазальным фенотипом, которые, как кажется, выигрывают от добавления капецитабина. Кроме того, в пользу капецитабина свидетельствуют результаты исследования CREATE-X, которые показали, что капецитабин значительно снижает риск рецидива и увеличивает ОВ у больных с остаточной опухолью после неoadъювантной химиотерапии. Мы уверены, что пациенты с ТНРМЖ должны получать капецитабин в адъюванте».

«Мы отметили незначительный



тренд в пользу капецитабина, но в исследовании было всего 876 пациентов – это означает, что ему не хватает статистической силы выявить небольшие, но клинически значимые различия, – отмечает доктор Martín. – Одной из причин, по которой наши результаты не совпадают с результатами CREATE-X, могут быть различия в популяции: у наших пациентов риск рецидива был гораздо ниже».

Риск рецидива ТНРМЖ обычно высокий: он составляет от 7% до 10% при первой стадии заболевания,

15-20% – при второй стадии и 25-50% – при третьей. В исследовании CREATE-X приняли участие 910 больных с остаточной опухолью после первичного комплексного лечения по поводу раннего РМЖ, часть из них получала капецитабин. У больных ТНРМЖ уровень БВ в группе капецитабина составил 69,8%, в контрольной группе – 56,1% (ОР 0,58), уровень ОВ – 78,8% против 70,3% (ОР 0,52).

Источники:

1. Martín M, et al. Efficacy results from SIBOMA/2004-01_GEICAM/2003-11 study: A randomized phase III trial assessing adjuvant capecitabine after standard chemotherapy for patients with early triple negative breast cancer. SABCS 2018, Abstract GS2-04.

2. The ASCO Post. SABCS 2018: Does Adjuvant Capecitabine Improve Outcomes in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. Published: December 5, 2018.

3. Norikazu Masuda, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. N Engl J Med 2017; 376: 2147-2159.

SABCS 2018: ПОЗДНЕЕ НАЧАЛО АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ УХУДШАЕТ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИ ТРОЙНОМ НЕГАТИВНОМ РМЖ

Начало адъювантной химиотерапии более чем через 4 недели после хирургического лечения повышает вероятность рецидива на 90% и ухудшает общую выживаемость (ОВ) у больных тройным негативным раком молочной железы (ТНРМЖ). Чем больше время до начала химиотерапии, тем хуже результаты, доложили Zaida Morante и коллеги на 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium (abstract GS2-05). Ученые проанализировали истории болезни 687 больных ТНРМЖ I-III ст., которые получили адъювантную химиотерапию в период 2000-2014 годы. Средний возраст составил 49 лет, большая часть пациентов имели ТНРМЖ II (60,1%) или III (29,45%) стадии. В основном все получили

адъювантное лечение на основе антрациклинов и таксанов (96,1%). Пациенты были распределены в 4 группы: менее 30 дней после хирургического лечения (189 человек, 27,5%), 31-60 (329, 47,9%), 61-90 (115, 16,7%), ≥91 дней (54, 7,9%). Исследователи оценивали безрецидивную (БВ) и общую (ОВ) выживаемость.

Медиана наблюдения составила 101 месяц. Десятилетняя БВ составила 81,4%, 68,6%, 70,8% и 68,1% в каждой группе соответственно (p=0,005). Десятилетняя ОВ составила 82%, 67,4%, 67,1% и 65,1% соответственно (p=0,003). Время до начала химиотерапии оказалось независимым прогностическим фактором. Пациенты, которые получили адъювантное лечение через 31-60 (ОР 1,92), 61-90

(ОР 2,38) и более 90 (ОР 2,47) дней после операции, имели худшие показатели выживаемости, чем те, кто получили лечение в первые 30 дней. «Наши данные показали, что для больных ТНРМЖ принципиально важно начинать химиотерапию в течение 30 дней после хирургического лечения, – говорит ведущий автор Zaida Morante из Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Лима, Перу). – По истечении этого срока эффективность адъювантного лечения значительно снижается».

Однако, отмечает автор, в этом исследовании было много больных II-III стадии, и возможно, что больные с более ранними стадиями ТНРМЖ могут ждать дольше до начала химиотерапии.

Carlos Arteaga, ко-директор SABCS и директор Harold C. Simmons Comprehensive Cancer Center в UT Southwestern Medical Center, задает вопрос, могут ли данные этого исследования косвенно свидетельствовать в пользу того, что промежуток между неoadъювантной химиотерапией и хирургическим лечением тоже имеет значение. Логично предположить, отмечает она, что если время до начала профилактического лечения имеет значение, то, возможно, следует сократить время до операции после неoadъюванта.

Предыдущие работы показывали, что адъювантная химиотерапия снижает риск рецидива и увеличивает выживаемость у больных

ТНРМЖ, но не было данных, когда именно следует начинать химиотерапию.

Источники:

1. Morante Z, et al. Impact of the delayed initiation of adjuvant chemotherapy in the outcomes of triple negative breast cancer. SABCS 2018, Abstract GS2-05.

2. Jo Cavallo. SABCS 2018: Delayed Initiation of Adjuvant Chemotherapy Associated With Worse Outcomes in Patients With Triple-Negative Breast Cancer. The ASCO Post. Published: December 5, 2018.

3. Lisa Astor. Delaying Adjuvant Chemotherapy Linked to Worse Outcomes in TNBC. Targeted Oncology. Published: December 6, 2018.

FDA СВЯЗАЛО РИСК РАЗВИТИЯ ЛИМФОМЫ С ГРУДНЫМИ ИМПЛАНТАМИ

FDA опубликовало сообщение о возможной связи между грудными имплантами и развитием Т-клеточной лимфомы – анапластической крупноклеточной лимфомы (АКЛ). Она развивается в фиброзной капсуле вокруг силиконовых или солевых имплантов, которые используют в реконструкции груди у больных после мастэктомии или просто в косметических целях.

Анапластическая крупноклеточная лимфома не имеет отношения к раку молочной железы. Грудные импланты размещают между тканью молочной железы и грудными мышцами. Со временем вокруг них образуется фиброзная капсула, которая изолирует имплант от остальной ткани молочной железы. У больных с грудными имплантами следы АКЛ находили обычно в фиброзной капсуле, прилежащей к имплантам.

Первые сообщения о развитии АКЛ у больных с грудными имплантами появились еще в 2011 году. На момент сентября 2018 года в США зарегистрировали 660 сообщений о подобных случаях. В FDA отмечают, что реальное количество случаев может быть гораздо меньше, поскольку система Medical Device Reports не исключает возможность дублирования сообщения. На сегодняшний момент агентство располагает данными о по крайней мере 457 уникальных случаях, 9 из которых имеют летальные исходы. К сожалению, в сообщениях почти нет информации, были у больных оригинальные импланты или им уже выполняли замену. К тому же нет уверенности, насколько этим сообщениям можно доверять.

По литературным данным частота развития АКЛ на фоне грудных имплантов составляет от 1:3817 до 1:30000 (Clemensetal, 2017; Loch-

Wilkinsonetal, 2017; DeBoeretal, 2018). У большей части больных были текстурированные импланты. По данным American Society of Plastic Surgeons, в США каждый год используют более 550 000 грудных имплантов, около 70 000 – текстурированные. В некоторых публикациях риск развития АКЛ связывают с техникой производства текстурированной поверхности грудных имплантов и обсуждают роль биопленок. Во многих работах, касающихся методов лечения таких больных, обсуждают возможность извлечения имплантов, последующую химио- и лучевую терапию.

Несмотря на то, что зарегистрированные случаи АКЛ – немногочисленные на фоне того, что в мире ежегодно 1,5 миллионам женщинам вставляют грудные импланты, имеющиеся данные позволяют судить о том, что у этих больных есть повышенный риск развития лимфомы. Большая часть больных, которым диагностировали АКЛ, обращались к врачам с жалобами на боли, отеки, асимметрию и новообразование в ткани прооперированной железы. Симптомы обусловлены накоплением жидкости (лимфоцеле) или масс вокруг импланта. Исследование скопившейся жидкости и приводило к диагностике АКЛ. Среднее время до развития АКЛ и реконструктивной операции составило 9,2 лет.

Таким образом, FDA рекомендует всем специалистам, которые могут столкнуться с такими случаями, предпринимать следующие шаги:

- Необходимо информировать всех больных, которые планируют реконструктивное вмешательство на молочной железе, о

риске развития АКЛ. Большая часть случаев АКЛ связана с текстурированными имплантами, хотя в некоторых случаях лимфома развивалась на фоне имплантов с гладкой поверхностью.

- В случае лимфоцеле, которое возникло вокруг импланта спустя значительное время после операции, нужно исключать АКЛ. Для этого достаточное количество свежего содержимого лимфоцеле (или опухолевой массы) нужно отправить для патоморфологической диагностики (окрашивание по Райт-Гимзе или блочно-клеточная иммуногистохимия/проточная цитометрия для оценки кластеров дифференциации CD30 или маркеров киназы анапластической лимфомы).
- Тактику лечения больных АКЛ определяют индивидуально в составе мультидисциплинарной команды.
- Все верифицированные случаи АКЛ у больных с грудными имплантами должны быть зарегистрированы в системе MedWatch, а также в регистре Patient Registry and Outcomes For breast Implants and anaplastic large cell Lymphoma etiology and Epidemiology (PROFILE).

Источники:

1. FDA website. Breast Implant Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL). Published: February 6, 2019.
2. FDA website. Breast Implant Associated-Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) – Letter to Health Care Providers. Published: February 6, 2019.
3. Kristin Jenkins. Breast Implant Link to Rare T-Cell Lymphoma an Ongoing Concern. Medscape Medical News. Published: February 6, 2019.

FDA ОДОБРИЛО БИОАНАЛОГ ТРАСТУЗУМАБ-DTTB

FDA одобрило биоаналог трастузумаба – трастузумаб-dttb в качестве адъювантной терапии HER2-положительного и в первой линии метастатического рака молочной железы (РМЖ), а также в первой линии лечения метастатического HER2-положительного рака желудка или гастроэзофагеального перехода.

На данный момент этот третий биоаналог трастузумаба, официально одобренный FDA. Стоит отметить, что Европейская комиссия одобрила этот препарат еще в ноябре 2017 года, с тех пор его широко применяют на территории

стран Европы. Трастузумаб-dttb одобрен для адъювантного лечения HER2-положительного РМЖ независимо от статуса экспрессии гормональных рецепторов, наличия или отсутствия метастазов в регионарных лимфоузлах и при наличии хотя бы одного фактора высокого риска (гормонзависимый вариант РМЖ в сочетании с одним их перечисленных: размер опухоли более 2 см, возраст менее 35 лет, G2-G3) в следующих комбинациях:

- схемы химиотерапии на основе доксорубина, циклофосфамида, а также паклитаксела и

- доцетаксела;
- доцетаксел и карбоплатин;
- в качестве поддержки после полихимиотерапии на основе антрациклинов.

Кроме этого, трастузумаб-dttb показан:

- для применения в комбинации с паклитакселом в первой линии лечения метастатического HER2-зависимого РМЖ;
- в качестве поддерживающей терапии у больных метастатическим HER2-зависимым РМЖ, которые получили одну и более линий химиотерапии по поводу распространенной болезни;
- в комбинации с цисплатином и капецитабином или 5-фторурацилом у больных HER2-положительным раком желудка или гастроэзофагеального перехода, которые ранее не получали специфического лечения.

Источник: The ASCO Post. FDA Approves Biosimilar Trastuzumab-dttb. Published: January 21, 2019.

НАСЛЕДСТВЕННАЯ МУТАЦИЯ СНЕК2 СВЯЗАНА С ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К ГЕРМИНОГЕННЫМ ОПУХОЛЯМ

В исследовании, опубликованном в JAMA Oncology, было показано, что у больных злокачественными герминогенными опухолями яичка (ЗГОЯ) значительно чаще встречались наследственные мутации гена чекпойнткиназы 2 (СНЕК2) с потерей функции, чем в здоровой популяции. Результаты этого исследования предполагают, что дефект репарации ДНК может быть потенциальным драйвером чувствительности герминогенных опухолей. В этом исследовании «случай-контроль» было две части. В первой приняли участие 205 больных ЗГОЯ и еще 27 173 здоровых мужчин со сходным происхождением из когорты Exome Aggregation Consortium. Всем им выполняли анализ на 48 наследственных патогенных альтераций в генах репарации ДНК. Во второй части исследования значимые результаты выборочно проверили на независимой когорте из 448 неотобранных больных ЗГОЯ и сопоставимой когорте из 442 здоровых мужчин, также был проверен 231 больной ЗГОЯ высокого риска и более 3 000 здоровых мужчин сходного происхождения из Penn Medicine Biobank.

На первом этапе работы среди 205 неотобранных больных ЗГОЯ (медиана возраста 33 года), герминогенные мутации были выявлены у 20 (9,8%) больных. Всего было выявлено 22 варианта мутаций, треть из которых находилась в гене СНЕК2. У этих больных было гораздо больше шансов иметь герминогенную мутацию СНЕК2 с потерей функции по сравнению со здоровой сопоставимой популяцией (отношение рисков 3,87; P=0,006). На втором этапе рабо-

ты при изучении хорватской когорты из 448 неотобранных больных ЗГОЯ (медиана возраста 31,98) и 442 неотобранных мужчин с отсутствием ЗГОЯ (≥50 лет на момент сбора образцов) у 6 больных ЗГОЯ были выявлены патогенные альтерации гена СНЕК2, что встречалось значительно чаще, чем в здоровой популяции (отношение рисков >1,4; P=0,03). Еще у 23 больных ЗГОЯ были выявлена мутация СНЕК2 с низкой пенетрантностью (p.Ile157Thr; OR 3,93; P=0,002). В третьей когорте вероятность герминальной мутации СНЕК2 была почти в 6 раз выше среди 231 больного ЗГОЯ высокого риска, чем среди остальных 3 090 здоровых мужчин (OR 6,30; P=0,001). В этой когорте также отметили незначительное большее количество мутаций СНЕК2p.Ile157Thr (OR 2,13; P=0,19). Кроме того, было показано, что больные с патогенной мутацией СНЕК2 заболели ЗГОЯ значительно раньше, чем больные с диким типом СНЕК2 (на 5,95 лет раньше, P=0,009).

Авторы работы считают, что эти данные позволяют считать, что СНЕК2 можно считать геном, связанным со ЗГОЯ с умеренной пенетрантностью. По их мнению, эти данные имеют потенциальную клиническую значимость и помогут выявить людей с высоким риском развития ЗГОЯ.

Источник: AlDubayan SH, Pyle LC, Gamulin M, et al. Association of Inherited Pathogenic Variants in Checkpoint Kinase 2 (CHEK2) With Susceptibility to Testicular Germ Cell Tumors. JAMA Oncol. Published online: January 24, 2019.

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

WWW.CANCERGENOME.RU

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 3. 2019 – тираж
5000 экз. Заказ 1000.

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов
необходимо получить
разрешение редакции.