



ФОКУС НА РАК ЖЕЛУДКА ЧТО НАМ ОЖИДАТЬ ОТ НОВЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ?

Рак пищевода и рак желудка – это агрессивные онкологические заболевания, в лечении которых наступает новая эра. Роль некоторых молекулярных механизмов, как например, факторов VEGF, EGFR, рецепторов фактора роста фибробластов, PIK3CA и PARP-1, были изучены, и в ближайшем будущем ожидается разработка новых препаратов на основе этих сигнальных путей. Согласно отчету проекта «Атлас ракового генома» в 80% случаев опухолей, вызванных вирусом Эпштейна-Барр (EBV) и в 42% случаев опухолей, ассоциированных с микросателлитной нестабильностью, имеются мутации в гене PIK3CA. Это дает возможность предположить, что данный молекулярный механизм можно использовать для разработки нового вида системной терапии рака желудка. Следует отметить, что при раке желудка обнаруживается повышенная экспрессия PARP-1, что может свидетельствовать о более поздней стадии заболевания и о более неблагоприятном прогнозе. Кроме того, при раке желудка наблюдаются такие явления, как экспрессия PD-L1, высокая микросателлитная нестабильность и дефект репарации неспаренных оснований. Это позволяет думать, что у подобных пациентов иммунотерапия может также играть важную роль. В данной статье обсуждаются основные направления возможных новых видов лечения для пациентов с раком пищевода и раком желудка, которые могут появиться в ближайшем будущем. Относительная частота рака желудка снизилась в последние десятилетия: если в 1975 году это был самый частый вид рака, то в настоящий момент рак желудка находится на пятом месте по распространенности онкологических заболеваний. Также рак желудка является третьей ведущей причиной смерти от онкологических заболеваний по всему миру у пациентов обоих полов.^{1,2} Кроме того, рак желудка является ведущим видом онкологических заболеваний, возникших на фоне инфекций,³ так как в его этиологии играют роль *Helicobacter pylori* и вирус Эпштейна-Барр (EBV). Рак желудка в два раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Его распространенность в

мире неодинакова: самая высокая частота возникновения и смертности наблюдается в странах Азии, таких как Корея, Япония и Китай, а самый низкий показатель – в странах Запада, в частности в Северной Америке, где он является одним из наименее распространенных видов онкологических заболеваний.^{4,5} Южная Европа, где данное заболевание находится на шестом месте по распространенности злокачественных заболеваний, также считается регионом с высоким риском.⁶ Среди факторов риска развития рака желудка – такие факторы, как высокое потребление переработанных продуктов из красного мяса или копченых консервированных продуктов, курение, большое потребление алкоголя и инфекция *Helicobacter pylori*, которая является основной причиной возникновения рака внекардиальных отделов желудка; однако

в странах с низким доходом, где высокая частота встречаемости рака желудка, было проведено очень небольшое количество исследований.⁷ По гистологическому признаку аденокарциномы желудка подразделяются на кишечный тип (85%–90%) и диффузный тип (10%–15%). Большинство случаев желудочных аденокарцином являются спорадическими (90%–95%), и только в 5% - 10% случаев отмечается семейная предрасположенность. С анатомической точки зрения опухоли проксимального отдела более распространены в странах Запада, а опухоли вне проксимального отдела желудка чаще встречаются в странах Азии.⁸ Опухоли проксимального отдела желудка, которые распространяются за пределы желудочно-пищеводного перехода, по системе стадирования Американского объ-

единенного комитета по раку (AJCC), относятся к раку пищевода, соответственно подход к их лечению такой же, как при раке пищевода.⁸

МОЛЕКУЛЯРНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

Традиционно рак желудка подразделяется на кишечный и диффузный гистологические подтипы по так называемой классификации Lauren, но наблюдается и смешанный подтип.⁹ Тщательный анализ драйверных мутаций в желудочных аденокарциномах выявил, что в развитии и прогрессировании этого вида рака принимает участие множество генов, в том числе TP53, ARID1A, PIK3CA и RHOA.¹⁰⁻¹² Некоторые из этих мутаций ассоциируются с определенным видом рака желудка; например, мутации RHOA встречаются практически исключительно при диффузном типе рака желудка. Кроме того, встречаются такие генетические aberrации, как амплификация генов ERBB2, FGFR2, MET и KRAS, приводящие к активации нисходящего сигнального пути рецептора тирозинкиназы и RAS, что открывает новые возможности для таргетной терапии (см. ниже). Однако в этом случае, как и при других типах аденокарцином, ответ на лечение монотаргетными препаратами часто бывает неудовлетворительным, что предполагает более комплексный подход и необходимость поиска дополнительных биомаркеров.

В своей основной публикации проект «Атлас ракового генома» (APG) предлагает разделять раковые опухоли желудка в зависимости от вида генетических нарушений на четыре молекулярных подтипа: EBV-ассоциированные опухоли (с повторными мутациями PIK3CA, крайне высокой степенью гиперметилирования ДНК и с амплификацией JAK2, PD-L1 и PD-L2), опухоли с микросателлитной нестабильностью, генетически стабильные опухоли и опухоли с хромосомной нестабильностью. В опухлях с гиперэкспрессией HER2 конъюгат трастузумаб дерукстекан продемонстрировал выраженную противоопухолевую активность.¹³ В настоящий момент лечение метастатического рака желудка рамудирумабом демонстрирует преимущество по сравнению с только химиотерапией у ранее получавших терапию пациентов. Рамудирумаб может использоваться в комбинации с паклитакселом.¹⁴ Дальнейшие исследования биомаркеров, комбинаций препаратов, результатов секвенирования и поддерживающей терапии могут дать более значимые результаты.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

- Проект «Атлас ракового генома» предлагает разделить рак желудка на четыре молекулярных подтипа: EBV-ассоциированные опухоли (с повторными мутациями в гене PIK3CA, крайне высокой степенью гиперметилирования ДНК и с амплификацией JAK2, PD-L1 и PD-L2), опухоли с микросателлитной нестабильностью, генетически стабильные опухоли и опухоли с хромосомной нестабильностью.
- Опухоли с MSI-H и с высоким уровнем экспрессии PD-L1 и PD-L2 у пациентов с EBV-ассоциированным раком желудка с большей вероятностью будут отвечать на иммунотерапию.
- Гиперэкспрессия HER2 при раке желудка наблюдается в 9% - 23% случаев и чаще встречается при кишечном типе рака желудка. Прогностическая ценность этого показателя пока остается неясной, однако анализ на статус HER2 следует проводить всем пациентам с метастатическим раком желудка с помощью модифицированного ИГХ-исследования до начала лекарственной терапии.
- В опухлях с гиперэкспрессией HER2 конъюгат трастузумаб дерукстекан продемонстрировал выраженную противоопухолевую активность.
- В настоящий момент лечение метастатического рака желудка рамудирумабом демонстрирует преимущество по сравнению с только химиотерапией у ранее получавших терапию пациентов. Рамудирумаб может использоваться в комбинации с паклитакселом.
- Дальнейшие исследования биомаркеров, комбинаций препаратов, результатов секвенирования и поддерживающей терапии могут дать более значимые результаты.

презентативные клеточные линии для создания профилей, которые позволили бы различить два подтипа рака желудка на основе данных экспрессии генов. Такое различие имеет также прогностическую ценность, поскольку клеточные линии, характерные для кишечного типа, как правило, отвечали на терапию оксалиплатином, тогда как клеточные линии диффузного рака желудка лучше отвечали на терапию цисплатином. В дальнейшем эта классификация была расширена и было определено три подтипа: пролиферативный тип, метаболический тип и мезенхимальный тип.¹⁶ В этом случае ответ разных подтипов на терапию также отличался: опухоли желудка мезенхимального подтипа были чувствительны к применению ингибиторов PIK3CA, AKT и mTOR, а метаболический тип рака желудка был особо чувствителен к терапии фторурацилом. Позднее Азиатская группа по изучению рака (ACRG – Asian Cancer Research Group) предложила другую классификацию на основе экспрессии генов. В этой классификации было четыре подтипа опухолей: тип опухолей с микросателлитной нестабильностью, опухоли мезенхимоподобного типа, а также p53-активный и p53-неактивный типы опухолей.¹⁷ Клиническое значение этих классификаций лучше всего показано для классификаций APG и ACRG.

Что касается классификации APG, наилучший прогноз был у опухолей EBV-ассоциированного типа, на втором месте были опухоли с микросателлитной нестабильностью и с хромосомной нестабильностью, а опухоли с геномной нестабильностью ассоциировались с наихудшим прогнозом.¹⁸ Классификация ACRG также продемонстрировала прогностическую ценность в нескольких когортных исследованиях, поскольку было выявлено, что подтип опухолей с микросателлитной нестабильностью ассоциируется с хорошим прогнозом, а мезенхимоподобный тип – с неблагоприятным исходом заболевания. В самом деле, определение подтипа опухоли (по классификации APG или ACRG) может помочь с определением тактики лечения, прогноза и в исследовании новых видов таргетной терапии.

Опухоли с хромосомной нестабильностью представляют 50% от всех случаев рака желудка.¹⁸ При исследовании этого вида опухолей выявляется повторная амплификация таких генов, как HER2, EGFR, MET, CCNE1, CCND1, CDK6, VEGFA и FGFR2, которые могут представлять собой потенциальную мишень.

Начало на стр. 1

Подгруппа с высоким уровнем MSI составляет 22% всех случаев рака желудка и характеризуется повышенным уровнем мутаций и гиперметилирования. Медиана возраста при данном виде опухолей составляет 72 года, большинство пациентов (56%) – женщины. Более высокий уровень мутаций повышает вероятность образования неоплазий, по этой причине опухоли с высоким уровнем MSI представляют собой потенциальную мишень для иммунотерапии.^{18,19}

Генетически стабильные опухоли составляют 20% всех случаев рака желудка. При этом подтипе могут обнаруживаться отдельные генетические изменения, такие как мутация гена сигнального пути RHOA, гибридный ген CLDN18-ARHGAP26 и амплификация гена рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) 2 и гена VEGFA.5

EBV-ассоциированный подтип, как правило, локализован на дне или в теле желудка, чаще встречается у мужчин (81%) и составляет 9% от всех злокачественных опухолей желудка. Данный вид опухоли характеризуется высоким уровнем гиперметилирования промоторов ДНК, повышенной экспрессией PD-L1 и PD-L2, амплификацией JAK2 и мутацией гена PIK3CA. Таким образом, повышенная экспрессия PD-L1 и PD-L2 повышает возможности для иммунной терапии данной подгруппы опухолей, равно как и опухолей с высокой микросателлитной нестабильностью. Амплификация гена JAK-2 и мутации в гене PIK3CA также могут служить возможными мишенями для терапии у данной группы пациентов (Рисунок 1).

ЛЕЧЕНИЕ

В 2017 году рак желудка составлял 1,7% от всех случаев рака в США, ежегодно здесь регистрируют 28.000 новых случаев (В России в общей структуре онкологической заболеваемости

рак желудка составлял 6,2% в 2016 году, было зарегистрировано 37.135 новых случаев - прим.). Показатель относительной пятилетней выживаемости в США составлял 67,2% при локализованной форме заболевания, 30,7% в случае местнораспространенного рака и 5,2% при метастатической болезни.

В США примерно 50% пациентов диагноз рака ставится на поздних стадиях заболевания, однако в некоторых странах, таких как Япония и Южная Корея, где скрининговые обследования являются рутинной процедурой, ранняя диагностика чаще имеет место.² Продолжительность пятилетней общей выживаемости (ОВ) при метастатическом раке желудка колеблется от 3 месяцев при проведении только симптоматической терапии до 16 месяцев в случае пациентов, имевших возможность принять участие в клинических исследованиях; таким образом, рак желудка остается одной из проблем в онкологии, решить которую еще только предстоит.²⁰ В большинстве стран Запада рак желудка и рак дистального отдела пищевода часто объединяют, применяя к ним единый подход в лечении и единые критерии включения пациентов в клинические исследования. В США рак пищевода является пятым по частоте раком желудочно-кишечного тракта, при этом ежегодно регистрируется 16 940 новых случаев. В мире это шестой по распространенности вид рака.²¹ Примерно половина пациентов узнает о диагнозе рака пищевода на этапе, когда опухоль является неоперабельной или когда имеются метастазы. Терапия таких пациентов сводится к лечению дисфагии и других симптомов заболевания, улучшению качества жизни и продлению жизни. За прошедшие два десятилетия в лечении неоперабельного рака без метастазов у пациентов, которым не показано хирургическое лечение, и у пациентов с нерезектабельной опухолью при местно-распространенном

раке. В случае метастатического рака пищевода в качестве терапии первой линии было разработано несколько двухкомпонентных или трехкомпонентных режимов химиотерапии. Более того, за последние несколько лет были опубликованы отдаленные результаты нескольких крупных рандомизированных исследований III фазы с применением дополнительной таргетной терапии, которые могут повлиять на имеющиеся в настоящее время стандарты лечения и на дальнейшее направление научных исследований.²¹ В данной статье мы бы хотели обсудить возможные терапевтические подходы в будущем, а также применение биомаркеров в лечении рака пищевода и рака желудка на поздних стадиях заболевания.

Какие методы лечения рака желудка на поздних стадиях существуют сегодня?

В настоящий момент лечение рака желудка на поздних стадиях представляет собой серьезную проблему для онкологов по всему миру. Режимы химиотерапии, в том числе различные схемы с препаратами платины, фторпиримидинами, таксанами и антрациклинами, являются основой терапии первой линии при лечении этого вида рака на поздних стадиях.^{22,23} Тем не менее, в последние годы в этот стандарт были включены некоторые новые виды терапии. Исследования показали, что пациенты с HER2-положительным раком желудка демонстрируют гораздо лучшие результаты лечения при добавлении трастузумаба к комбинации платины с фторпиримидином.²⁴ Кроме того, по результатам клинических исследований III фазы RAINBOW и REGARD рамудирумаб, представляющий собой антиангиогенное моноклональное антитело, был одобрен в виде монотерапии или в комбинации с паклитакселем в качестве терапии второй линии для лечения рака желудка.^{25,26} Ингибитор тирозинкиназы (ТКИ)

апатиниб, блокирующий VEGFR-2, продемонстрировал определенную эффективность у пациентов с раком желудка на поздних стадиях заболевания и с метастатическим раком желудка, резистентным к химиотерапии, что позволяет рассматривать его как возможный препарат третьей или последующих линий терапии.²⁶ Но, несмотря на все вышеизложенное, роль препаратов таргетной терапии в лечении рака желудка остается ограниченной. Тем не менее, дальнейшие исследования в этой области могут сделать терапию пациентов с раком желудка более эффективной.

Новые мишени и новое лечение. HER2.

Гиперэкспрессия HER2 при раке желудка наблюдается в 9% - 23% случаев и встречается чаще при кишечном подтипе рака. Прогностическая ценность данного маркера остается пока неясной, однако анализ на HER2 методом модифицированного иммуногистохимического исследования следует делать всем пациентам, которым был диагностирован рак желудка с метастазами.²⁷ После получения крайне успешных результатов для рака молочной железы этот рецептор стал объектом изучения различных клинических исследований рака желудка.

В исследовании ToGA медиана ОВ составила 13,8 месяцев у тех пациентов, которые были распределены в группу лечения трастузумабом в дополнение к химиотерапии, и 11,1 месяцев в группе пациентов, получавших только химиотерапию. По результатам этого исследования Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) в 2010 г. одобрило трастузумаб в комбинации с химиотерапией в качестве еще одного возможного стандарта лечения пациентов с HER2-положительным раком желудка или рака гастроэзофагеального перехода (ГЭП) на поздних стадиях.²⁴ Более того, в настоящее время проводится ряд исследований, изучающих методы лечения HER2-положительных пациентов различными комбинациями моноклональных антител, таких как трастузумаб, пертузумаб, TDM-1 или ТКИ лапатиниб, в сочетании с химиотерапией или с лучевой терапией (ЛТ). Таким образом, у различных комбинаций таргетных препаратов при лечении HER2-положительных видов рака есть большой клинический потенциал. В настоящее время на сайте ClinicalTrials.gov зарегистрировано более 118 клинических исследований, изучающих терапию HER2-положительного рака желудка. Информация об отдельных клинических исследованиях, которые авторы данной статьи сочли значимыми, приведена в таблице 1.

В 2017 г. Doi et al²⁸ опубликовали любопытные данные клинического исследования I фазы, которое изучало безопасность и противоопухолевую активность лекарственного средства трастузумаб дерукстекан, который является конъюгатом антитела к HER2 и препарата, при лечении пациентов на поздних стадиях рака молочной железы, рака желудка и гастроэзофагеального рака. Doi et al оценивали данные 23 пациентов, у 10 (43%) из которых отмечался объективный ответ на терапию, а у 21 (91%) был достигнут контроль опухолевого процесса. Самыми частыми видами токсичности степени 3 и 4 были лимфопения, нейтропения и анемия. Таким образом, конъюгат трастузумаб дерукстекан продемон-

стрировал выраженную противоопухолевую активность в случае опухолей с гиперэкспрессией HER2. Необходимо дальнейшее проведение исследований II и III фазы, чтобы оценить роль этого препарата в лечении пациентов с РПДЖ.²⁸

Следует подчеркнуть, однако, что в отличие от рака молочной железы результаты таргетной терапии HER2-положительных опухолей у пациентов с РПДЖ не были стабильно положительными. В недавно проведенном исследовании JACOB (NCT01774786) 780 пациентов с HER2-положительным метастатическим или местнораспространенным неоперабельным раком ГЭП или раком желудка получали в качестве терапии первой линии трастузумаб в комбинации с химиотерапией и с пертузумабом либо без него. К сожалению, в данном исследовании не было обнаружено преимуществ в ОВ у пациентов, получавших терапию комбинацией пертузумаб, трастузумаб и химиотерапия, по сравнению с пациентами, получавшими трастузумаб, химиотерапию и плацебо. ОВ в первой группе составила 17,5 месяцев, а в группе плацебо – 14,2 месяцев (отношение рисков (Hazard ratio, HR) 0,84; 95% ДИ, 0,71–1,00; p = ,0565).⁴⁰ Помимо этого, были проведены исследования TRIO-013/LOGIC и TuTan, в которых участвовали 545 пациентов. Медиана ОВ в группах лечения лапатинибом и плацебо составила 12,2 месяцев (95% ДИ, 10,6–14,2 месяцев) и 10,5 месяцев (95% ДИ, 9,0–11,3 месяцев), соответственно. Таким образом, статистически значимой разницы выявлено не было (HR 0,91; 95% ДИ, 0,73–1,12). Несмотря на то, что исследования TRIO-013/LOGIC и TuTan дали отрицательные результаты,^{35,38} были и другие исследования терапии HER2-положительного рака желудка лапатинибом, продемонстрировавшие более многообещающие результаты. Одним из таких протоколов было исследование MAGIC-B, в котором изучалось добавление лапатиниба или бевацизумаба к предоперационной химиотерапии эпидурбицином, цисплатином и капецитабином. Исследование должно было закончиться в декабре 2017 г., его результаты пока не получены.

Наконец, было проведено клиническое исследование II фазы (NCT02015169), целью которого было изучить эффективность и безопасность комбинации схемы XELOX (капецитабин и оксалиплатин) с лапатинибом для лечения пациентов с HER2-положительным раком желудка с метастазами в печень. Первичным критерием эффективности была частота полной резекции (частота случаев R0 резекции). Предполагаемая дата окончания исследования – май 2017 г. Несмотря на небольшое количество участников (32 пациента), это исследование может помочь определить актуальные проблемы других видов анти-HER2 терапии помимо трастузумаба.

Ингибиторы EGFR

Трансмембранный гликопротеин EGFR активирует каскад сигнальных тирозинкиназных путей Ras/Raf или Akt/mTOR. Таргетная терапия для этого рецептора успешно используется для лечения метастатического колоректального рака с диким типом опухоли по гену KRAS с применением терапии моноклональными антителами панитумумаб и цетуксимаб, а терапия цетуксимабом применяется

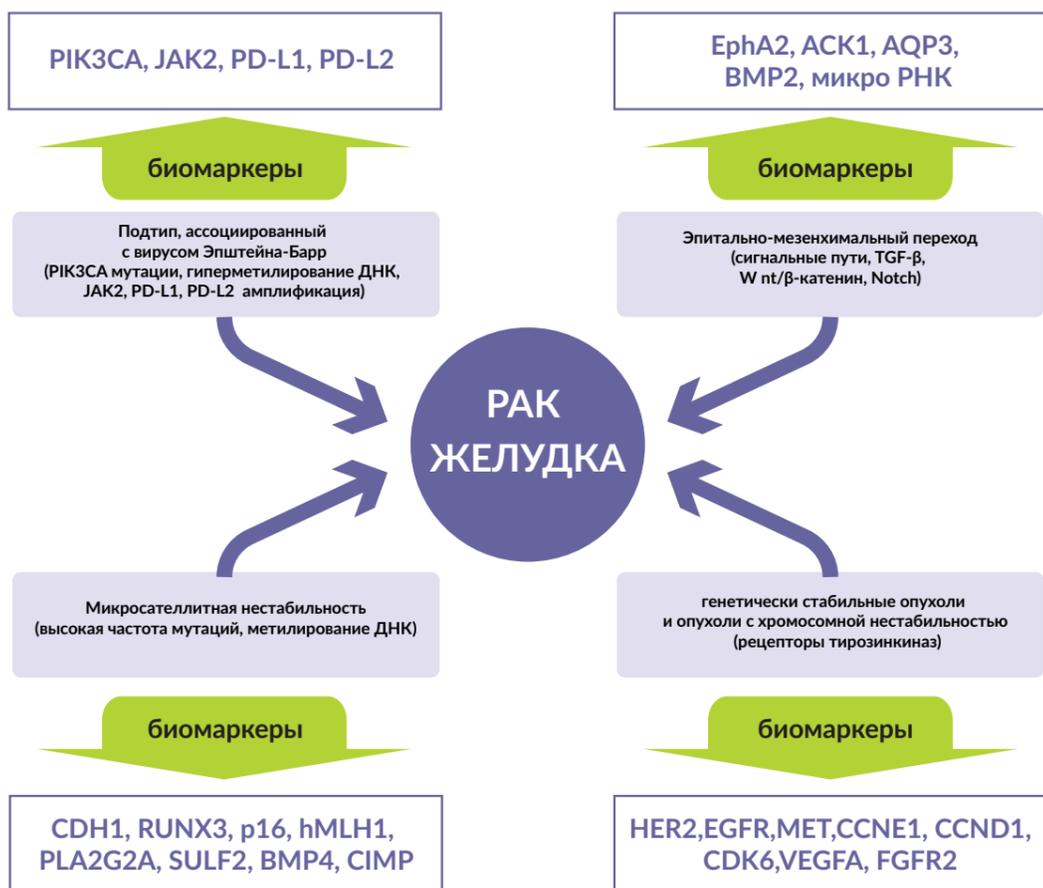


Рисунок 1. Молекулярные механизмы и наиболее перспективные биомаркеры при раке желудка
Сокращения: АСК1 – активированная Cdc42-ассоциированная киназа 1; AQP3 – аквапорин 3; BMP2 – костный морфогенетический белок-2; BMP4 – костный морфогенетический белок-4; CCND1 – циклин D1; CCNE1 – циклин E1; CDH1 – ген кадгерина-1; CDK6 – циклинзависимая протеинкиназа 6; CIMP – фенотип метилирования CpG-островков; EphA2 – эритропоэтинпродуцирующий гепатоцеллюлярный рецептор A2; FGFR2 – рецептор фактора роста фибробластов 2; hMLH1 – ген человека, кодирующий белок MLH1; p16 – ген-супрессор опухолевого роста p16; MET – эпителиально-мезенхимальный переход; PIK3CA – ген, кодирующий PI3K; PLA2G2A – фосфолипаза A2 группы IIA; RUNX3 – транскрипционный фактор RUNX3 домена runt; SULF2 – ген SULF2.

Продолжение на стр. 5

Начало на стр. 3

для лечения плоскоклеточного рака головы и шеи. Кроме того анти-EGFR ТКИ, такие как эрлотиниб, были одобрены для лечения рака легкого.

EGFR может служить независимым прогностическим фактором неблагоприятного исхода у пациентов с раком желудка 41; его гиперэкспрессия наблюдается в 30% - 50% случаев гастроэзофагеальных опухолей, в этом случае данный рецептор может служить потенциальной мишенью таргетной терапии.²³

Препараты цетуксимаб (в исследовании EXPAND) и панитумумаб (в исследовании REAL3) не смогли продемонстрировать клиническое преимущество при лечении гастроэзофагеальных опухолей на поздних стадиях. Возможно, что гиперэкспрессия EGFR не является ведущим онкогенным механизмом, однако в этих исследованиях пациенты не отбирались на основании гиперэкспрессии EGFR; подобный подход следует применить при разработке новых исследований или для анализа в подгруппах.⁴²

В более позднем клиническом исследовании II фазы другого анти-EGFR моноклонального антитела, нимутузумаба, для лечения пациентов с раком желудка на поздних стадиях, увеличения ОВ или выживаемости без прогрессирования в популяции в целом не отмечалось, однако у пациентов с гиперэкспрессией EGFR данные показатели были значительно лучше, что в очередной раз говорит о целесообразности отбора пациентов для анти-EGFR таргетной терапии на основании статуса EGFR.⁴³ Интересный ретроспективный анализ биомаркеров в исследовании COG⁴⁴ дает основания предполагать, что субпопуляция опухолей с числом копий гена EGFR может отвечать на анти-EGFR терапию. Это говорит о том, что выявление биомаркера EGFR может приводить к положительным результатам.

Ингибиторы контрольных точек иммунитета

Злокачественные новообразования верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, а именно, рак пищевода, рак ГЭП и рак желудка, отличаются высоким уровнем соматических мутаций, уступая по частоте мутаций в опухолевых клетках только меланоме, раку легкого и раку мочевого пузыря.⁴⁵ Принимая во внимание успешность иммунотерапии при лечении этих видов рака с высоким уровнем мутаций, в последнее время был проведен ряд фундаментальных и клинических

исследований злокачественных опухолей верхних отделов желудочно-кишечного тракта, результаты лечения которых стандартной химиотерапией по-прежнему неудовлетворительны.

Целью иммунотерапии является изменение баланса между провоспалительными иммунными клетками-эффекторами и противовоспалительными клетками-супрессорами. Понятие «контрольные точки иммунитета» относится к различным ингибиторным сигнальным путям иммунной системы, которые играют важную роль в аутоперантности, уменьшая выраженность и длительность физиологических иммунных реакций. Опухолевые клетки используют этот механизм для создания опухолевой резистентности посредством взаимодействия лиганд-рецептор. Ингибиторы контрольных точек потенциально могут усиливать противоопухолевый иммунитет, оказывая влияние на лиганд-рецепторное взаимодействие между опухолевыми клетками и Т-клетками.⁴⁶

В настоящее время FDA одобрило два класса иммунотерапии: ингибиторы рецептора PD-1 и его лиганда (PD-L1) и ингибиторы CTLA-4.47 Экспрессия PD-L1 наблюдается в 35% - 45% случаев рака пищевода.^{48,49} что позволяет говорить о целесообразности применения иммунотерапии для этого вида рака. Недавно завершённые, а также проходящие в настоящий момент клинические исследования изучают применение ингибиторов PD-1/PD-L1 и CTLA-4 в качестве монотерапии или в комбинации с другими видами терапии для лечения злокачественных заболеваний ЖКТ.

Экспрессия PD-L1, высокий уровень MSI, а также дефект репарации неспаренных оснований обнаруживаются и при раке желудка, что может говорить о целесообразности иммунотерапии при лечении пациентов с данным заболеванием. Пембролизумаб, гуманизованное моноклональное анти-PD-1 антитело, изначально изучался в исследовании IB фазы в качестве препарата для лечения пациентов с раком пищевода или ГЭП с противоопухолевой терапией в анамнезе, у которых экспрессия PD-L1 была более 1%.²⁸ Общий ответ на лечение составил 30,4% (95% ДИ, 13,2%–52,9%). При анализе в подгруппах доля пациентов, ответивших на лечение, среди пациентов с аденокарциномой составила 40,0%, а среди пациентов с плоскоклеточным раком – 29,4%. В более позднем клиническом исследовании II фазы с участием пациентов с раком желудка и ГЭП на поздних стадиях общий ответ на лечение составил 13,3% (95% ДИ, 8,2%–20%), при этом полный ответ отмечался в 1,4% случаев,⁵⁰ а частичный ответ – в

11,9% случаев.⁵¹ В исследовании могли участвовать пациенты с уровнем экспрессии PD-L1 в опухолевых или стромальных клетках не ниже 1% на основе данных иммуногистохимического исследования. В результате было получено ускоренное одобрение FDA этого препарата для лечения пациентов с рецидивирующей, местнораспространенной или метастатической формой аденокарциномы желудка или ГЭП. В более крупном исследовании III фазы, в котором пембролизумаб изучался в качестве препарата терапии второй линии при лечении пациентов с аденокарциномой желудка или ГЭП на поздних стадиях, первичная конечная точка, которой служил показатель ОВ у пациентов с экспрессией PD-L1 в опухолевых клетках более 1%, не была достигнута (HR 0,82; 95% ДИ, 0,66–1,03; p = ,042).⁵² Есть вероятность, что PD-L1 не является оптимальным биомаркером при раке желудка, либо что минимальный уровень экспрессии, определенный как 1%, оказался недостаточным. Возможно, что при отборе пациентов с более высоким уровнем экспрессии PD-L1 результаты терапии были бы более благоприятными.

Ниволумаб является полностью человеческим моноклональным антителом IgG4, ингибирующим PD-1, который экспрессируется на активированных Т-клетках. В исследовании II фазы принимали участие пациенты с раком пищевода на поздних стадиях, ранее получавшие противоопухолевую терапию. PD-L1 статус не являлся критерием отбора. Объективный ответ на лечение был получен в 17% случаев (95% ДИ, 10%–28%).^{50,53} Похожие результаты были получены в исследовании III фазы, в котором участвовали больные раком желудка или ГЭП на поздних стадиях, получивших, по крайней мере, две линии химиотерапии, у которых при этом отмечалась переносимость данной терапии. Ответ на лечение в этом исследовании составлял 11%. Также отмечалось улучшение показателя 12-месячной ОВ у пациентов, получавших ниволумаб, который в этой группе составил 26,2% (95% ДИ, 20,7%–32,0%), в сравнении с 10,9% (95% ДИ, 6,2%–17,0%) в группе плацебо.⁵⁴ В настоящее время проходит прямое сравнительное исследование III фазы, в котором лечение ниволумабом сравнивается со стандартной химиотерапией доцетакселом или паклитакселом у аналогичной когорты пациентов с рефрактерностью к химиотерапии.⁵⁵ Тремелимуаб ингибирует CTLA-4, белковый рецептор, относящийся к суперсемейству иммуноглобулинов, который является контрольной точкой иммунитета. При экспрессии на поверхности клетки Т-хелпера он пере-

дает ингибирующий сигнал Т-клеткам при связывании с CD80 или CD86 на поверхности антиген-презентирующих клеток.⁵⁶ В исследовании II фазы с участием пациентов с метастатическим раком желудка или пищевода, ранее получавших противоопухолевую терапию, при лечении тремелимуабом объективного ответа на лечение выявлено не было. Несмотря на это, показатель длительности ответа в отдельной небольшой группе больных был обнадеживающим.⁵⁷

В настоящий момент имеются ограниченные данные о том, что комбинированная иммунотерапия более эффективна по сравнению с монотерапией. В исследовании I/II фазы с участием пациентов с раком желудка, пищевода или ГЭП, ранее получавших интенсивную противоопухолевую терапию, изучалось лечение ипилимумабом в комбинации с ниволумабом. На фоне данной терапии отмечался длительный ответ на лечение и повышение долговременной ОВ.⁵⁸ В настоящий момент проводится несколько исследований, изучающих комбинацию моноклонального антитела, связывающегося с хемокиновым рецептором, и ниволумаба для лечения рака верхних отделов ЖКТ на поздних стадиях.^{59,60} В других текущих исследованиях с участием пациентов с метастатическим раком верхних отделов желудочно-кишечного тракта изучается комбинация LAG525, который связывается с молекулой LAG-3, и спартализумаба, комбинированного анти-PD-1 препарата.⁶¹ Кроме того, изучается комбинация тремелимуаба с дурвалумабом, человеческим моноклональным антителом иммуноглобулин G1 каппа, которое блокирует взаимодействие PD-L1 с молекулами PD-1 и CD^{80,62}

Традиционно химиотерапия и лучевая терапия применяются на разных стадиях рака верхних отделов ЖКТ. При метастатическом раке верхних отделов ЖКТ частота ответа на лечение химиотерапией составляет от 35% до 40%, а преимущество по медиане выживаемости составляет 9 - 11 месяцев. Лучевая терапия применяется в случае местнораспространенного рака, а также в качестве паллиативного лечения у пациентов с метастатическим раком. Поскольку при лечении метастатического рака химиотерапией эффект лечения является довольно скромным, следующим логическим шагом было изучить эффективность иммунотерапии. Несмотря на то, что в доклинических исследованиях были получены обнадеживающие результаты, на стадии клинических испытаний терапевтическое преимущество при лечении рака верхних отделов ЖКТ было небольшим, а улучшения эффективности по сравнению с применением химиотерапии выявлено не было. Поскольку химиотерапия обладает доказанным преимуществом, в настоящее время проводятся исследования, в которых изучается комбинация химиотерапии с иммунотерапией и/или лучевой терапией.

Научное обоснование целесообразности комбинирования химиотерапии с иммунотерапией базируется на данных доклинических исследований. Их результаты говорят о том, что цитотоксические препараты могут выступать в роли иммуномодулятора посредством презентации опухолевых антигенов. В результате происходит стимуляция экспрессии опухолевых антигенов и молекул главного комплекса гистосовместимости I класса, с которыми связывается антиген. Также

существует альтернативный молекулярный механизм, при котором химиотерапевтический препарат может также способствовать усилению выработки ко-стимулирующих молекул, таких как B7-1, или подавлению выработки ко-ингибирующих молекул, таких как PD-L1/B7-1H или B7-H4, экспрессирующихся на поверхности опухоли. При этом увеличивается выраженность эффекторной активности Т-клеток, происходит истощение популяции регуляторных Т-клеток, высвобождаются гомеостатические или провоспалительные цитокины.⁶³⁻⁶⁶ Химиотерапевтические агенты также могут делать клетки опухоли более чувствительными к лизису, опосредованному Т-клетками, с помощью fas-, перфорин- и гнанизим В- зависимых механизмов.^{67,68}

С учетом этих механизмов начали проводить клинические исследования, в которых изучается комбинированное применение химиотерапии и иммунотерапии при злокачественных опухолях верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В настоящее время проходит клиническое исследование III фазы, в котором оценивается применение ниволумаба и ипилимумаба, ниволумаба в комбинации с фторурацилом и цисплатином либо в комбинации только с фторурацилом или только с цисплатином.^{69,70} Первичными конечными точками в этом исследовании выступают выживаемость без прогрессирования и ОВ у пациентов на поздних стадиях неоперабельной, рецидивирующей или метастатического плоскоклеточного рака пищевода, ранее не получавших противоопухолевую терапию. Также в настоящее время проводятся исследования пембролизумаба, применяемого самостоятельно или в комбинации с химиотерапией, в сравнении с лечением только химиотерапией у пациентов с аденокарциномой желудка или ГЭП в качестве первой линии,⁷⁰ а также в качестве адьювантной и неадьювантной терапии.⁷¹ Целью еще одного исследования I/II фазы является оценка безопасности дурвалумаба в комбинации с оксалиплатином/капецитабином при лечении рака с метастазами.

ЛТ является ключевым методом лечения многих форм рака пищевода. Также как и химиотерапия, лучевая терапия в доклинических исследованиях проявляла иммуномодулирующие свойства, задействуя различные механизмы, в том числе образование неоплазм, увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов, которые являются активаторами лейкоцитов, а также активацию иммунных клеток и привлечение их в зону опухолевого микроокружения.^{72,73} Было обнаружено, что при воздействии на мышью ионизирующего облучения в микроокружении опухоли активируется экспрессия PD-L1.⁷⁴ Подобное повышение экспрессии PD-L1 подавляет противоопухолевые свойства эффекторных Т-клеток, что говорит о целесообразности комбинации иммунотерапии и ЛТ.

Доклинические модели^{63,75,76} дают лишь ограниченное представление об эффектах сочетания ЛТ и иммунотерапии. Проведенный ранее небольшой ретроспективный анализ серии случаев продемонстрировал приемлемую переносимость и некоторое улучшение в ответе на лечение при сочетании иммунотерапии и ЛТ при различных формах заболевания.^{77,78} На основе этих данных в настоящее время про-

Продолжение на стр. 7

FDA ОДОБРИЛО ТРИФЛУРИДИН/ТИПИРАЦИЛ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ЖЕЛУДКА

U.S. Food and Drug Administration одобрило трифлуридин/типирацил – комбинацию препаратов трифлуридина (ингибитор метаболизма нуклеозидов) и типирацила (ингибитор тимидин-фосфорилилазы) для лечения взрослых пациентов с метастатической аденокарциномой желудка или пищевода-желудочного перехода, которые получили уже по крайней мере две линии химиотерапии на основе фторпиримидинов, платины, таксанов или иринотекана, и, по показаниям, анти-HER2-терапию.

Решение показания FDA основано на данных рандомизированно-

го двойного слепого исследования 3 фазы TAGS. В нем приняли участие 507 больных метастатической аденокарциномой желудка или пищевода-желудочного перехода, которые получили по крайней мере две линии химиотерапии. Больные были рандомизированы 2:1. Первая группа принимала трифлуридин/типирацил (n = 337) 35 мг/м² внутрь 2 раза в сутки дни 1-5 и 8-12 каждые 28 дней, вторая группа (n = 170) – плацебо до прогрессирования или непереносимой токсичности. Все больные получали наилучшую поддерживающую терапию.

Медиана общей выживаемости составила 5,7 мес. для больных, которые по-

лучали трифлуридин/типирацил и 3,6 мес. для тех, кто получал плацебо (отношение рисков 0,69; P = 0,0006). Выживаемость без прогрессирования также была выше у больных, принимавших трифлуридин/типирацил (ОР 0,56; P < 0,0001). Наиболее частыми нежелательными явлениями (≥ 10%) в этом исследовании были нейтропения, анемия, тошнота, снижение аппетита, тромбоцитопения, рвота и диарея. Рекомендуемая дозировка трифлуридина/типирацила составляет 35 мг/м² внутрь 2 раза в сутки во время еды в дни 1-5 и 8-12 каждые 28 дней.

Источники: FDA website. FDA approves Lonsurf for recurrent, metastatic gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma. Last Updated: 02/26/2019

Начало на стр. 5

водятся клинические исследования с участием пациентов с раком верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Пембролизумаб в сочетании с ЛТ изучается для лечения пациентов с метастатическим раком пищевода⁷⁹, а также с раком желудка и ГЭП на поздних стадиях.⁸⁰ В качестве неoadъювантной терапии пембролизумаб, дурвалумаб, ниволумаб и ипилимумаб изучаются при их сочетании с химиолучевой терапией.⁸¹⁻⁸³

И, наконец, открытие опухолевых специфических антигенов позволяет говорить о специфических мишенях для новых видов иммунотерапии, в том числе о применении этих опухолевых специфических антигенов в клеточной терапии аутологичными Т-клетками, которые специфично связываются с данными антигенами у пациентов, опухоли которых их экспрессируют. Два наиболее часто встречающихся антигена, изученных в настоящий момент, которые экспрессируются при раке пищевода – это ассоциированный с меланомой антиген 3 и NY-ESO-1. В 2017 г. Lu et al⁸⁴ изучал случаи 17 пациентов с метастатическим раком, которые получали лечение с использованием главного комплекса гистосовместимости II - рестриктированного Т-клеточного рецептора, мишенью терапии был ассоциированный с меланомой эмбриональный раковый антиген 3. Пациенты получали лечение на базе противомитотической подготовки и/или лучевой терапии в оптимальных дозах и режимах.

PIK3CA

Сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR играет важную роль в различных клеточных механизмах, таких как клеточный рост, клеточная пролиферация, трансляция белка и метаболизм. Нарушение регуляции этого пути, компонентом которого являются различные тирозинкиназы, часто наблюдается при многих опухолях. Это послужило основой для разработки разных видов таргетной терапии, которые воздействуют на звенья этого пути. Эти виды терапии испытывались на нескольких видах солидных опухолей, в том числе при раке желудка.⁸⁵ Согласно отчету APG в 80% случаев EBV-ассоциированных опухолей и в 42% случаев MSI опухолей имеются мутации PIK3CA. Это дает основания предполагать, что данный сигнальный путь может служить потенциальной мишенью для новых видов терапии рака желудка.

В клиническом исследовании III фазы GRANITE, в котором изучался эверолимус для лечения пациентов с раком желудка на поздних стадиях, ранее получавших противоопухолевую терапию, улучшения выживаемости не происходило; однако, в этом исследовании не изучались мутации PIK3CA,

наличие мутаций PIK3CA у пациентов не проверялось и отбора пациентов по этому признаку не проводилось.⁸⁴ Перспективной тактикой лечения пациентов с раком желудка в будущем может стать предварительное определение мутации PIK3CA и проведение таргетной терапии, направленной на данный сигнальный путь, только пациентам с мутацией PIK3CA. Также в настоящее время для лечения рака желудка исследуются некоторые ингибиторы AKT, например, афурсертиб и AZD5363. Результаты этих исследований ожидаются в скором времени.⁵

Ангиогенез

Важная роль образования новых сосудов в формировании и в развитии резистентности злокачественных новообразований хорошо изучена.⁸⁶ VEGF, белок, представленный в различных изоформах, является стимулятором роста клеток эндотелия. Он в большом количестве экспрессируется в клетках различных солидных опухолей, особенно в зонах некроза и гипоксии. Гиперэкспрессия биомаркеров – факторов ангиогенеза ассоциируется с более агрессивным течением заболевания, таким образом, эти биомаркеры являются потенциальными мишенями при терапии рака желудка.

Бевацизумаб является анти-VEGF антителом, которое широко применяется при разных видах солидных опухолей, таких как колоректальный рак, рак яичников, рак молочной железы и рак легкого^{85,87}, однако при раке желудка его клиническая польза по-прежнему не определена. В клинических исследованиях III фазы AVATAR и AVAGAST клинического преимущества бевацизумаба при лечении рака желудка или ГЭП на поздних стадиях выявлено не было.^{29,30} Тем не менее, рамудирумаб, полностью человеческое моноклональное антитело, связывающееся с VEGFR-2, в клинических исследованиях III фазы REGARD26 и RAINBOW25 продемонстрировал клиническое преимущество при применении в качестве терапии второй линии у пациентов с раком желудка на поздних стадиях. В исследовании REGARD на фоне монотерапии рамудирумабом в качестве второй линии терапии наблюдалось повышение ОБ в сравнении с оптимальной поддерживающей терапией. Медиана ОБ составила 5,2 месяцев (межквартильный размах – 2,3–9,9 месяцев) у пациентов группы рамудирумаба и 3,8 месяцев (межквартильный размах – 1,7–7,1 месяцев) у пациентов группы плацебо (HR 0,776; 95% ДИ, 0,603–0,998).²⁶ В исследовании RAINBOW на фоне лечения рамудирумабом в комбинации с паклитакселом наблюдалось повышение выживаемости без прогрессирования и ОБ по сравнению с группой лечения плацебо плюс паклитаксел. ОБ была значимо выше в группе лечения комбинацией рамудирумаб плюс паклитаксел по сравнению с группой плацебо плюс паклитаксел (медиана – 9,6 месяцев [95% ДИ, 8,5–10,8 месяцев] в сравнении с 7,4 месяцев [95% ДИ, 6,3–8,4 месяцев]; HR 0,807; 95% ДИ, 0,678–0,962).²⁵

ТКИ апатиниб блокирует VEGFR-2. Данный препарат продемонстрировал эффективность и безопасность в клинических исследованиях II и III фазы у пациентов с метастатическим раком желудка или раком желудка на поздних стадиях, с резистентностью к химиотерапии, что позволяет говорить о том, что препарат может потенциально служить терапией третьей

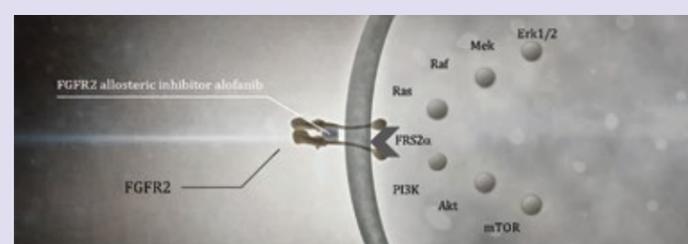
или последующих линий.⁸⁸ Несмотря на положительные результаты предшествующих исследований, существуют некоторые опасения относительно клинической пользы рамудирумаба и апатиниба при лечении рака желудка. Небольшое клиническое преимущество наблюдалось при лечении апатинибом (1,8 месяцев) и рамудирумабом (1,4–2,2 месяцев), однако, возможно, дальнейшие исследования биомаркеров, комбинированной терапии, результатов секвенирования и поддерживающей терапии обеспечат более значимые результаты таргетной анти-VEGF терапии при раке желудка.^{89,90}

PARP

PARP – это группа ферментов, катализирующих АДФ-рибозилирование различных внутриклеточных белков.⁹¹ Ферменты PARP участвуют в различных клеточных процессах, таких как транскрипция, репликация, рекомбинация и репарация ДНК.⁹² Особенно важна их роль в репарации ДНК, поскольку некоторые опухоли, в которых поврежден механизм гомологичной рекомбинации, используют репарацию ДНК, опосредованную PARP, и могут быть чувствительны к ингибированию этого механизма репарации.⁹³ Ингибирование PARP уже занимает значимое место в лечении BRCA-ассоциированного рака молочной железы и рака яичников и могут также играть важную роль в лечении других видов рака, таких как аденокарцинома желудка.⁹⁴ При раке желудка обнаруживается повышенная экспрессия PARP-1, что может говорить о более поздней стадии заболевания и менее благоприятном прогнозе. После получения довольно многообещающих результатов в клиническом исследовании II фазы было проведено клиническое исследование III фазы GOLD, в котором на фоне лечения ингибитором PARP олапарибом значимого увеличения ОБ у пациентов с раком желудка на поздних стадиях, в том числе у группы пациентов с негативным результатом анализа на мутантный белок атаксии-телеангиэктазии, не отмечалось.³³ Возможно, причиной того, что в некоторых исследованиях конечные точки эффективности не были достигнуты, были особенности методов статистического анализа (например, определение статистически значимого р-значения < 0,025) и отсутствие стратификации по биомаркерам BRCA. Другие исследования, изучающие применение ингибиторов PARP для лечения рака желудка, к настоящему моменту не завершены. Клиническое исследование I фазы (NCT01123876) изучает применение велапариба, ингибитора PARP, в комбинации с FOLFIRI при раке желудка. В исследовании III фазы (NCT03008278) продолжается набор пациентов для оценки эффективности олапариба и рамудирумаба (анти-VEGFR-2 антитело) при лечении пациентов с неоперабельным метастатическим или местнораспространенным рецидивирующим раком желудка или ГЭП. Новые комбинации препаратов и потенциальное использование биомаркеров для выбора тактики терапии являются теми проблемами, решение которых может изменить подход к лечению в ближайшем будущем.

FGFR

Факторы роста фибробластов – это семейство протеинов, которые связываются с четырьмя видами транс-



В настоящее время планируется расширенное клиническое исследование Ib фазы у пациентов с рефрактерным раком желудка по оценке безопасности и эффективности алофаниба – первого из класса аллостерического ингибитора FGFR2, разработанного в России.

В отличие от существующих ингибиторов FGFR, "работающих" внутри клетки и подавляющих тирозинкиназу, алофаниб ингибирует надклеточную, экстрацеллюлярную часть рецептора, что приближает химический препарат к моноклональным антителам. Алофаниб не блокирует антигенсвязывающий регион рецептора как это делают антитела, а, связываясь вне активной части, "скручивает" рецептор, что приводит к невозможности FGFR взаимодействовать с циркулирующим FGF. Такой механизм позволяет воздействовать на рецептор вне зависимости от появления различных изоформ FGFR (антитела теряют при этом эффективность) и вне зависимости от появляющихся мутаций (ингибиторы тирозинкиназы теряют при этом эффективность). Данный механизм действия был запатентован в России, США, Европейском союзе, Японии и Китае.

Доклинические результаты, опубликованные в журналах European Journal of Cancer, Medicinal Chemistry и Investigational New Drugs, свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения препарата в клинических исследованиях.

мембранных тирозинкиназных рецепторов (FGFR).⁹⁵ FGFR участвуют в различных внутриклеточных сигнальных каскадах, в том числе RAS-MAPK, PI3K-AKT и STAT, регулируя, таким образом, различные клеточные процессы, такие как пролиферация, клеточная миграция, выживание, дифференцировка и метаболизм.^{36,95} Нарушение работы этих сигнальных путей, например, при амплификации генов, хромосомной транслокации или при мутациях, приводит к образованию опухолевых клеток, их выживанию, пролиферации и опухолевой инвазии, особенно при раке диффузного типа, как, например, в случае рака желудка.⁹⁶ К настоящему моменту на сайте ClinicalTrials.gov зарегистрировано 11 исследований, в которых изучается анти-FGFR таргетная терапия при раке желудка. В исследовании II фазы SHINE изучалось применение AZD4547, ТКИ FGFR2, в сравнении с паклитакселом у пациентов с раком желудка с амплификацией/полисомией FGFR2. В данном исследовании улучшение по основной конечной точке эффективности, которой являлся показатель выживаемости без прогрессирования, не было доказано.⁹⁷ Некоторые препараты, такие как довитиниб, форетиниб и пазопаниб, являются мульти-ТКИ и ингибируют в том числе и FGFR.⁹⁵ Исследование II фазы (NCT01719549) изучало мульти-ТКИ довитиниб при лечении рака желудка у пациентов с амплификацией FGFR2. Другое исследование II фазы (NCT01921673) оценивало роль комбинированной терапии довитинибом с доцетакселом в качестве химиотерапии второй линии у пациентов с метастатическим или неоперабельным раком желудка. Оба исследования были завершены, однако их результаты еще не опубликованы. В настоящий момент непонятно, достаточно ли при применении таргетной терапии блокировать только один FGFR для лечения рака желудка, однако, возможно в будущем за препаратами, которые являются мульти-ТКИ и ингибируют FGFR наряду с другими киназными сигнальными путями.

Выводы и дальнейшие перспективы

В настоящий момент лечение опу-

холей желудочно-кишечного тракта на поздних стадиях по-прежнему остается серьезной проблемой для онкологов и пациентов по всему миру. Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта отличаются от других видов злокачественных опухолей, таких как рак простаты, рак легкого или меланома, поскольку до сих пор не существует всеохватывающих инновационных и эффективных методов лечения, основанных на драйверных мутациях и иммунотерапии. На сегодняшний день единственным подтвержденным предиктивным биомаркером, позволяющим определять тактику лечения пациентов, является экспрессия HER2. В настоящий момент существуют только два хорошо изученных препарата для лечения рака желудка на поздних стадиях: трастузумаб и рамудирумаб. Не так давно в исследовании ATTRACTION-2 препарат ниволумаб продемонстрировал определенную эффективность при терапии опухолей желудочно-кишечного тракта на поздних стадиях у пациентов, получивших несколько линий химиотерапии в прошлом.⁵⁴ Новые принципы молекулярной классификации, как, например, классификация, предложенная APG, и классификация ACRG, призваны помочь выявлению потенциальных биомаркеров для разработки новых видов таргетной терапии, проведению новых клинических исследований, а также ретроспективного субанализа завершенных исследований. В случае опухолей с амплификацией HER2 каскады VEGF, PARP, EGFR, PIK3CA и FGFR являются теми молекулярными сигнальными путями, которые потенциально могут служить мишенями для новых видов таргетных препаратов в ближайшем будущем. Однако, для разработки этих новейших подходов необходимо проведение большого количества трансляционных и клинических исследований.

Статья подготовлена редакцией газеты по материалам лекции Рамона Андраде де Мелло с соавторами на ежегодном конгрессе ASCO 2018. Список литературы размещен на сайте RosOncoWeb

Таблица 1.

Исследование и период набора	Источник	Условия включения в исследование	Число пациентов	Биомаркеры	Группы лечения	Основные результаты эффективности	Субпопуляции, в которых отмечалась наибольшая эффективность	Заключения и наблюдения
AVAGAST3 NCT00548548 (2007-2008)	Ohtsu, 2011 ²⁹	Первая линия терапии при метастатическом раке или поздних стадиях рака желудка или гастроэзофагеального перехода	774(1:1)	—	Бевацизумаб + цисплатин и капецитабин	Медиана ОБ 12,1 vs. 10,1 месяцев (HR 0,87; 95% ДИ, 0,73-1,03; p = ,1002),	Американские пациенты любого происхождения	Главные конечные точки эффективности не были достигнуты
			387					
			387					
AVATAR (2009- 2010)	Shen и Li, 2015 ³⁰	Первая линия терапии у пациентов китайского происхождения при метастатическом раке или поздних стадиях рака желудка или гастроэзофагеального перехода	202(1:1)	—	Бевацизумаб + цисплатин и капецитабин	Медиана ОБ 10,5 vs. 11,4 месяцев (HR 1,11; 95% ДИ, 0,79-1,56; p = 0,5567		Бевацизумаб оказался неэффективен у пациентов китайского происхождения с раком желудка или гастроэзофагеального перехода
			102					
			100					
EXPAND NCT00678535 (2008-2010)	Lordick, 2013 ³¹	Первая линия терапии при местнораспространенном неоперабельном или метастатическом раке желудка или гастроэзофагеального перехода на поздних стадиях	904(1:1)	—	Цетуксимаб + капецитабин-цисплатин	Медиана ВБП 4,4 vs. 5,6 месяцев (HR 1,09; 95% ДИ, 0,92-1,29; P = -32)		Цетуксимаб оказался неэффективен у пациентов с раком желудка или гастроэзофагеального перехода
			455					
			449					
GATSBY NCT01641939 (2012-2015)	Thuss-Patience, 2017 ³²	HER2-позитивный рак желудка на поздних стадиях с прогрессированием во время или после окончания терапии первой линии комбинацией, содержащей по крайней мере препарат на основе платины и фторпиримидин, которые вводятся одновременно	345 (2:1)	HER2	Трастузумаб	Медиана ОБ 7,9 vs. 8,6 месяцев (HR 1,15; 95% ДИ, 0,87-1,51; односторонний p = 0,86)		Трастузумаб по эффективности не превосходит таксан у HER2-позитивных пациентов с раком желудка на поздних стадиях, ранее получавших противоопухолевую терапию
			228					
			117					
GOLD (2013-2017)	Bang, 2017 ³³	Пациенты азиатского происхождения с раком желудка на поздних стадиях с прогрессированием во время или после окончания терапии первой линии химиотерапии	525 (1:1)	Экспрессия ATM	Олапариб + паклитаксел	Медиана ОБ 8,8 vs. 6,9 месяцев (HR 0,79; 97,5% ДИ, 0,63-1,00; p = 0,026)	Гастрэктомия в анамнезе	В ATM-негативной популяции результаты были отрицательными
			263					
			262					
GRANITE-1 NCT00879333 (2009-2010)	Ohtsu, 2013 ³⁴	Рефрактерный рак желудка или гастроэзофагеального перехода на поздних стадиях	650(2:1)		Эверолимус + ОПТ BSC	Медиана ОБ 5,4 vs. 4,3 месяцев (HR 0,90; 95% ДИ, 0,75-1,08; P -0,124)		Эверолимус не был эффективен у пациентов с раком желудка на поздних стадиях с прогрессированием после одной или двух линий предшествующей системной химиотерапии
			439					
			217					
TRIO-013/LOGIC NCT00680901 (2008-2012)	Hecht, 2016 ³⁵	Первая линия терапии при метастатическом раке или поздних стадиях рака желудка, пищевода или гастроэзофагеального перехода с амплификацией HER2	545 (1:1)	HER2-позитивный	Лаплатиниб + СареОХ	Медиана ОБ 12,2 vs. 10,5 месяцев (HR 0,91; 95% ДИ, 0,73-1,12)	Азиатские пациенты (HR 0,68; 95% ДИ, 0,48-0,96; p = 0,0261)	Добавление лаплатиниба к схеме СареОх не увеличил ОБ у пациентов с РПЖ с амплификацией HER2
			272					
			273					
RAINBOW NCT01170663 (2010-2012)	Wilke, 2014 ²⁵	Рак желудка или гастроэзофагеального перехода на поздних стадиях с прогрессированием заболевания после проведения химиотерапии первой линии	665(1:1)		Рамуцирумаб + паклитаксел	Медиана ОБ 9,6 vs. 7,4 месяцев (HR 0,807; 95% ДИ, 0,678- 0,962; p = 0,017)		В качестве терапии второй линии рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом значительно повышал ОБ у пациентов с раком желудка или гастроэзофагеального перехода на поздних стадиях
			330					
			335					
Real3 NCT00824785 (2008-2011)	Waddell, 2013 ³⁶	Первая линия терапии при метастатическом или местнораспространенном раке пищевода или желудка	553 (1:1)	KRAS	Панитумумаб + ЕОС	Медиана ОБ 8,8 vs. 11,3 месяцев (HR 1,37; 95% ДИ, 1,07-1,76; p = 0,013),	KRAS мутации (10 пациентов; HR 0,23; 95% ДИ, 0,05-1,15)	Добавление панитумумаба к химиотерапии ЕОС в качестве терапии первой линии у пациентов без отбора по молекулярно-генетическим параметрам не повышает ОБ при метастатическом или местнораспространенном раке пищевода или желудка
			278					
			275					
REGARD NCT00917384 (2009-2012)	Fuchs, 2014 ²⁶	Рак желудка или гастроэзофагеального перехода на поздних стадиях с прогрессированием заболевания после проведения химиотерапии первой линии, содержащей препарат на основе платины или фторпиримидинов	355 (2:1)		Рамуцирумаб	Медиана ОБ 5,2 vs. 3,8 месяцев (HR 0,776; 95% ДИ, 0,603- 0,998; p = 0,047)		Рамуцирумаб в качестве монотерапии продемонстрировал преимущество у пациентов с раком желудка или гастроэзофагеального перехода на поздних стадиях с прогрессированием заболевания после проведения химиотерапии
			238					
			117					
RILOMET-1 NCT01697072 (2012-2014)	Catenacci и Cunningham, 2017 ³⁷	Неоперабельный местнораспространенный или метастатический рак желудка или гастроэзофагеального перехода, MET-позитивный тип	609 (1:1)	MET	Рилотумумаб плюс эприрубицин, цисплатин, и капецитабин	Медиана ОБ 8,8 vs. 10,7 месяцев (HR 1,34; 95% ДИ, 1,10-1,63; p = 0,003)		Отрицательные результаты исследования
			304					
			305					
ToGA NCT01041404	Bang et al, 2010 ²⁴	Рак желудка или гастроэзофагеального перехода с гиперэкспрессией HER2	594(1:1)	HER2	Трастузумаб плюс химиотерапия	Медиана ОБ 13,8 vs. 11,1 месяцев (HR 0,74; 95% ДИ, 0,60-0,91; p = 0,0046)		Трастузумаб + химиотерапия значительно повышали ОБ у пациентов с HER2-позитивным раком желудка или гастроэзофагеального перехода на поздних стадиях
			298					
			296					
TyTAN	Satoh, 2014 ³⁸	Вторая линия терапии при раке желудка у пациентов азиатского происхождения	(1:1)	HER2	Лаплатиниб + паклитаксел	Медиана ОБ 11,0 vs. 8,9 месяцев (p = 0,1044)	HER2 > 2 (101 пациентов; HR 0,59; 95% ДИ, 0,37-0,93; p = 0,0176);	На фоне лечения комбинацией лаплатиниб плюс паклитаксел наблюдалось статистически значимое улучшение показателей ОБ и ВБП у пациентов с HER2-позитивными ИHC3* опухолями и у пациентов из Китая
			132					

^a При дальнейшем изучении биомаркеров в исследовании AVAGAST было обнаружено, что высокий уровень VEGF-A в плазме (HR 0,72; 95% ДИ, 0,57-0,93) и низкий уровень опухолевого нейропилина-1 (HR 0,75; 95% ДИ, 0,59-0,97) с большой вероятностью могут быть биомаркерами, по которым возможно судить о прогнозе заболевания у пациентов с раком желудка на поздних стадиях при лечении бевацизумабом.³⁹
 Сокращения: ATM – мутантный белок атаксии-телеангиэктазии; ОПТ – оптимальная поддерживающая терапия; СареОХ – капецитабин и оксалиплатин; ЕОС – эприрубицин, оксалиплатин и капецитабин; HR – отношение рисков; ОБ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования.
 Дата: 10 января 2018 г.

РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ – РЕЗУЛЬТАТЫ КЛЮЧЕВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ С ASCO GI 2019, ИЛИ НАСКОЛЬКО ВАЖНЫ НЕГАТИВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ



Федянин Михаил Юрьевич
ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России, Москва

Рассмотрим результаты 4 ключевых исследований с конференции ASCO GI 2019.

Первая работа, представленная исследователями из Франции, была посвящена сравнению сроков реализации эффекта химиолучевой терапии (ХЛТ) при местнораспространенном раке прямой кишки. Напомним, что классическим вариантом ведения пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки является проведение предоперационной ХЛТ с последующим, через 6-8 недель с момента окончания ХЛТ, хирургическим лечением. Данная рекомендация по срокам ожидания реализации эффекта ХЛТ основана на результатах исследования Lyon R90-01, в котором авторы выявили значимое уменьшение опухоли в размерах при длительном интервале (6-8 недель) в сравнении с группой с коротким интервалом времени до операции (2 недели): 71,7% против 53,1%, $p=0,007$ [1]. Более того, в современном, хотя и ретроспективном исследовании с включением 17 255 больных частота полных патоморфологических эффектов была значимо выше при интервале между двумя методами лечения более 8 недель в сравнении с интервалом в 6 недель – 13,2% против 8,7%, $p<0,001$ [2]. Аналогичные находки описаны и в отношении короткого курса предоперационной лучевой терапии (5x5 Гр) [3]. Выявленные закономерности особенно актуальны в контексте возможности наблюдения за пациентами, у которых достигнут полный клинический эффект [4]. В связи с чем в надежде достижения полного клинического эффекта во многих клиниках стали ожидать реализации эффекта ХЛТ и 3, и 4 месяца, заполняя этот интервал несколькими курсами химиотерапии, а иногда и всеми 8 курсами режима XELOX. Однако Probst с соавторами уже было показано, что после 11 недель ожидания частота достижения полного патоморфологического эффекта выходит на плато приблизительно в 11%. Кроме того, увеличение ин-

тервала более 7 недель не приводит к значимому увеличению частоты органосохраняющих операций (92,4% против 89,9%; $p=0,078$), это также не влияло на безрецидивную и общую выживаемость [5]. Все перечисленное делало актуальным проведение проспективной рандомизированной оценки необходимости удлинения интервала с 7 до 11 недель. Критериями включения в исследование, озвученное на ASCO GI 2019, явились больные с местнораспространенным раком прямой кишки (T3/T4 или TхN+M0) с ниже- и среднеампулярной локализацией. Пациентам проводилась ЛТ (СОД 50 Гр) на фоне внутривенного введения 5-фторурацила. В качестве основного критерия эффективности авторы работы выбрали показатель частоты полных патоморфологических регрессий. Статистическая гипотеза предполагала, что при $\alpha=0,05$, $\beta=0,2$ в группе 7-недельного интервала частота полных патоморфологических эффектов составит 12%, а в группе 11 недель ожидания – 26%, при потере данных 10% больных. В итоге в исследовании было рандомизировано 267 пациентов. Из них 253 выполнено хирургическое лечение в объеме ТМЕ. Частота полных патоморфологических эффектов для всей популяции рандомизированных больных в группе 7 недель составила 15%, а в группе 11 недель – 17,4%, $p=0,5983$; в популяции больных, которым выполнено хирургическое лечение, – 17,2% и 15,7% соответственно, $p=0,78$. Также длительность интервала не влияла ни на безрецидивную, ни на общую выживаемость пациентов. Более того, не оправдались надежды по увеличению частоты полных эффектов отдельно в группе с нарастающим клиническим ответом на ХЛТ при увеличении интервала наблюдения. Авторы исследования пришли к выводу, что удлинение интервала с 7 до 11 недель между окончанием ХЛТ и хирургическим этапом:

- не приводит к увеличению частоты достижения урТ0N0M0;
- не влияет на БРВ и ОВ;
- не влияет на частоту рецидивов и метастазирование;
- при хорошем ответе на ХЛТ удлинение интервала не дает никаких преимуществ;
- в отсутствии стратегии по отказу от хирургии операция можно выполнять в сроки 7-8 недель с момент завершения ХЛТ [6].

Второе знаковое исследование, представленное на конференции, было посвящено роли внутрибрюшинной гипертермической химиоперфузии при раке толстой кишки. Если рассмотреть историю вопроса, следует отметить, что у 4-13% больных раком толстой кишки выявляется поражение брюшины [7]. При этом только у 4% отмечается ее изолированный

перитонеальный канцероматоз. Чаще метастазы по брюшине наблюдают среди пациентов с показателем T4, при перфорации стенки кишки, поражении регионарных лимфоузлов, низкой степени дифференцировки опухоли, муцинозном гистотипе, молодом возрасте пациентов [8]. Как и при раке желудка, при изолированном поражении брюшины применение циторедукции с внутрибрюшинной химиотерапией позволяет по ряду работ достичь хороших результатов выживаемости. К примеру, анализ лечения 523 больных с изолированным поражением брюшины при раке толстой кишки привел к показателям 3-годовой общей выживаемости на уровне 41%, а 5-летней выживаемости – на уровне 27% [9]. Было проведено даже небольшое проспективное рандомизированное исследование, показавшее преимущество комбинированного подхода над химиотерапией, только следует отметить, что в группе контроля пациенты получали только лейковорин и 5-фторурацил [10].

В 2018 году были представлены результаты первого рандомизированного исследования III фазы по определению роли внутрибрюшинной гипертермической химиоперфузии при изолированном поражении брюшины метастазами колоректального рака. Пациентам, в отсутствие экстраперитонеального поражения, при стабилизации заболевания, при индексе перитонеального канцероматоза менее 25, предшествующей системной терапии не менее 6 месяцев, в возрасте от 18 до 70 лет, выполнялась макроскопически полная циторедукция R0/R1 или оставались резидуальные очаги размерами ≤ 1 мм (R2). В дальнейшем проводилась внутрибрюшинная гипертермическая химиоперфузия или все ограничивалось только циторедуктивной операцией. В качестве химиотерапии применялись: оксалиплатин 40 мг/м² в течение 30 минут внутрибрюшинно и лейковорин 20 мг/м² или 5-фторурацил 400 мг/м² в/в во время внутрибрюшинной процедуры. Авторы выявили отсутствие уменьшения риска прогрессирования (ОР 0,9; 95% ДИ 0,69-1,19; $p=0,486$) и смерти (ОР 1,0; 95% ДИ 0,73-1,37; $p=0,995$) при выполнении внутрибрюшинной химиотерапии. Отметим, что хотя внутрибрюшинный компонент при раке толстой кишки не работал, исследователи показали высокие показатели медианы продолжительности жизни при выполнении циторедукции при изолированном поражении брюшины – 41 месяц в обеих группах [11]. Несмотря на отрицательные результаты представленной выше работы, большинство хирургов, занимающихся внутрибрюшинной химиотерапией, ожидали еще результаты другого проспективного рандомизированного исследования, которое было пред-

ставлено на конференции ASCO GI 2019. В данное исследование включались больные раком толстой кишки с высоким риском развития метастазов по брюшине (T4N0-2M0 или перфорация стенки кишки). После проведения хирургического лечения пациентов рандомизировали на 2 группы: которым проводится или не проводится внутрибрюшинная гипертермическая химиоперфузия. В обеих группах проводилась адьювантная системная химиотерапия. Режим внутрибрюшинной химиотерапии был аналогичен предыдущей работе. В качестве основного критерия эффективности выбрана частота развития метастазов по брюшине, для чего через 18 месяцев с момента хирургического лечения выполнялась диагностическая лапароскопия. Статистическая гипотеза предполагала, что в группе внутрибрюшинной химиотерапии уменьшится частота перитонеального канцероматоза с 25% до 10% при $\alpha=0,05$ и $\beta=0,8$. Всего было рандомизировано 204 пациента. Авторы работы пришли к выводу, что ни частота развития метастазов по брюшине, ни выживаемость до развития метастазов по брюшине (ОР 0,86; 95% ДИ 0,51-1,54) не различались между группами сравнения. Тем не менее, следует отметить, что в течение 23 месяцев наблюдения у 21% больных развились метастазы по брюшине, что подчеркивает необходимость продолжения исследований в данной популяции больных раком толстой кишки [12]. Два оставшихся исследования относятся к попыткам внедрения иммунотерапии при раке толстой кишки. Основным выводом ранее проведенных исследований при метастатическом колоректальном раке с ингибиторами иммунных контрольных точек явился постулат об эффективности последних только при высоком уровне микросателлитной нестабильности в опухоли [13-15]. Однако частота встречаемости данного предиктивного биомаркера в описываемой популяции больных низкая и составляет в среднем 2-4% [16]. В связи с этим остро стоит вопрос: что делать с оставшимися 96% пациентов? На ASCO GI 2019 было представлено рандомизированное исследование II фазы CCTGCO.26 эффективности комбинации дурвалумаба (анти-PD-L1 антитело) и тремелиумаба (анти-CTLA4 антитело) против наилучшего поддерживающего лечения в популяции химиорефрактерных больных метастатическим колоректальным раком без учета статуса микросателлитной нестабильности в опухоли. Статистическая гипотеза предполагала снижение риска смерти на 35% или улучшение медианы продолжительности жизни с 4,5 мес. до 6,9 мес. в пользу иммунотерапии при α равной всего 0,1 и $\beta=0,8$. Рандомизировано 180 человек в отношении 2:1 в пользу ингибиторов контрольных точек (только 2 пациента имели высокий

уровень микросателлитной нестабильности). По результатам исследования авторы заключили, что статистическая гипотеза была выполнена: медиана продолжительности жизни в группе наилучшего поддерживающего лечения составила 4,1 месяца, а в группе дурвалумаба и тремелиумаба – 6,7 месяца (ОР 0,72; 95% ДИ 0,54-0,97; $p=0,07$). При этом выживаемость без прогрессирования между группами не различалась – медиана составила 1,8-1,9 месяца в обеих группах (ОР 1,01; 95% ДИ 0,76-1,34; $p=0,97$), был зарегистрирован только 1 объективный эффект в группе иммунотерапии у пациента без микросателлитной нестабильности и с мутацией в гене KRAS [17]. Авторы данной работы сочли полученные результаты позитивными. Однако нужно отдать должное рецензенту данной работы, Overman MJ, который выявил ряд методологических ошибок в исследовании. Исследование было незаслепленное, с вероятностью ошибки I рода 0,1, с расхождением в частоте назначения противоопухолевого лечения после прогрессирования (12,7% в группе с иммунотерапией и 6,6% в группе поддерживающего лечения). Частота прогрессирования болезни между группами была сопоставима: 65,5% в группе иммунотерапии и 67,2% в группе поддерживающего лечения. Однако процент больных, кому не проводилась оценка опухоли, в группе поддерживающей терапии был аналогичен частоте стабилизаций в группе иммунотерапии – 27,9% против 21,8% соответственно. Кроме этого, в соответствии с протоколом исследования пациентов в группе наилучшего поддерживающего лечения после прогрессирования заболевания приглашали на визит 1 раз в 12 недель, а в группе исследовательской терапии обязательно нужно было пригласить пациента на визит через 4 недели после завершения лечения. И в результате на 12 неделе число больных, которые заполнили опросники по качеству жизни, было 56% в группе иммунотерапии и лишь 13% в группе наилучшего поддерживающего лечения. Следует вспомнить, что по результатам исследования Basch с соавторами медиана продолжительности жизни пациентов, которые участвуют в опросе симптомов болезни (с помощью опроса медсестрами или мобильных приложений или дополнительных визитов к врачу), была на 5,2 месяца выше в сравнении с пациентами, мониторирующимися обычно – в соответствии с общей клинической практикой (ОР 0,83; $p=0,03$) [18].

Еще одна работа, авторов из Германии, касалась такой животрепещущей темы, как применение противоопухолевых вакцин при раке толстой кишки. Истинную эффективность применения вакцин при метастатическом раке

Начало на стр. 9

толстой кишки оценить трудно, так как в большинстве своем эти работы проводились без рандомизации и включали небольшое число больных. Тем не менее, анализ 43 (n=656) исследований показал, что объективный эффект был достигнут только у 1,68%, клиническое улучшение отмечено у 28,6% больных при применении аутологичных вакцин, 31,7% – пептидных вакцин, 28,2% – вакцин на основе вирусных векторов, 22,4% – при применении вакцин на основе дендритных клеток [19]. Более обнадеживающие результаты получены в адъювантном режиме при резектабельных стадиях болезни. Метаанализ 6 исследований (n=1375) по применению аутологичных опухолевых вакцин в адъювантной режиме при раке толстой кишки на всей группе пациентов показал улучшение безрецидивной выживаемости, но не общей выживаемости при минимальных побочных явлениях. Однако при отдельном анализе больных с III стадией болезни (2 исследования, n=167) отмечено значимое улучшение показателей общей выживаемости (RR 0,76; 95%ДИ 0,61-0,96) [19]. На ASCO GI 2019 исследователи для оценки эффективности вакцинотерапии выбрали довольно специфическую популяцию больных – с высоким риском прогрессирования – пациенты с метастатическим раком толстой кишки после метастазэктомии в объеме R0/R1. В качестве исследуемой терапии выступал препарат Tecemotide (L-BLP25), содержащий антиген MUC1 связанный с адъювантом MPL (Monophosphoryl lipid A) и погруженный в липосомальную форму. Теоретически препарат захватывается антигенпрезентирующими клетками, и затем MUC1 совместно с белками главного комплекса гистосовместимости представля-

ется на мембране макрофагов и активирует Т-лимфоциты, которые в дальнейшем распознавали бы антиген MUC1 на опухолевых клетках и оказывали свое цитотоксическое действие [20]. В обсуждаемом исследовании II фазы был рандомизирован 121 пациент в отношении 2:1 в пользу группы с вакциной. Лечебный план подразумевал 1 введение циклофосфида в дозе 300 мг/м² с последующей вакцинотерапией – 8 еженедельных введений, затем 1 раз в 6 недель суммарно до 2 лет, в группе контроля вводился физиологический раствор, а затем липосомальный вариант плацебо. Статистическая гипотеза озвучена не была. В группе вакцинотерапии медиана безрецидивной выживаемости составила 6,1 месяца против 11,4 месяца в группе плацебо (p=0,1754); медиана продолжительности жизни – 62,8 месяца и не достигнута соответственно (p=0,2141). При этом 3-летний показатель общей выживаемости был на 10% выше в пользу плацебо. Также экспрессия антигена MUC1 на опухолевых клетках не была ассоциирована с эффективностью вакцины [21].

В заключение хочется сказать, что публикация негативных результатов исследований очень важна для практической деятельности онкологов, позволяя не назначать неэффективные методы. В частности:

- не нужно в большинстве случаев ждать более 8 недель реализации эффекта от предоперационной ХЛТ при местно-распространенном раке прямой кишки;
- можно не проводить гипертермическую химиоперфузию после циторедуктивного удаления метастазов по брюшине рака толстой кишки;
- не нужно тратить ингибиторы

иммунных контрольных точек при метастатическом раке толстой кишки в отсутствие микросателлитной нестабильности;

- и, наконец, не нужно вводить вакцины с недоказанной эффективностью при раке толстой кишки – последнее может ухудшить выживаемость пациентов.

Литература:

1. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol.* 1999 Aug; 17(8): 2396.
2. Probst CP, Becerra AZ, Aquina CT, et al. Extended intervals after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: the key to improved tumor response and potential organ preservation. *J Am Coll Surg.* 2015 August; 221(2): 430-440.
3. Lee SW, Lee JH, Lee IK, et al. The impact of surgical timing on pathologic tumor response after short course and long course preoperative chemoradiation for locally advanced rectal adenocarcinoma. *Cancer Res Treat.* 2018; 50(3): 1039-1050.
4. On J, Aly EH. "Watch and wait" in rectal cancer: summary of the current evidence. *Int J Colorectal Dis.* 2018 Sep; 33(9): 1159-1168.
5. Kwak YK, Kim K, Lee JH, et al. Timely tumor response analysis after preoperative chemoradiotherapy and curative surgery in locally advanced rectal cancer: A multi-institutional study for optimal surgical timing in rectal cancer. *Radiother Oncol.* 2016 Jun; 119(3): 512-8.
6. Lefevre JH, Mineur L, Cachanado M, et al. Does a longer waiting period after neoadjuvant radiochemotherapy improve the oncological prognosis of rectal cancer? Three-year follow-up results of the GRECCAR-6 randomized multicenter trial. *J Clin*

7. Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJ, Bleichrodt RP. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies. *Ann Surg.* 2006; 243: 212-222.
8. Klaver YL, Lemmens VE, Nienhuijs SW, Luyer MD, de Hingh IH. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: Incidence, prognosis and treatment options. *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 5489-5494.
9. Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B, Lorimier G, Dubu P, Glehen O. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol.* 2010; 28:63-68.
10. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15: 2426-2432.
11. François Quenet, Dominique Elias, Lise Roca, et al. A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7. *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 18_suppl.
12. 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).
13. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2509-20.
14. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate

15. Andre T, Lonardi S, Wong M, et al. Nivolumab + ipilimumab combination in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): First report of the full cohort from CheckMate-142. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl.4S; abstr.553).
16. Koopman M, Kortman GA, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009; 100: 266-73.
17. Chen EX, Jonker DJ, Kennecke HF, 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).
18. Basch E, Deal AM, Dueck AC, et al. Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. *JAMA.* 2017; 318(2): 197-198.
19. Rao B, Han M, Wang L, et al. Clinical outcomes of active specific immunotherapy in advanced colorectal cancer and suspected minimal residual colorectal cancer: a meta-analysis and system review. *J. Transl. Med.* 2011; 9, 17.
20. Wurz GT, Kao CJ, Wolf M, De Gregorio MW. Tecemotide: An antigen-specific cancer immunotherapy. *Hum Vaccin Immunother.* 2014 Nov; 10(11): 3383-3393.
21. Schimanski CC, Kasper S, Hegewisch-Becker S, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter phase II trial of adjuvant immunotherapy with tecemotide (L-BLP25) after R0/R1 hepatic colorectal cancer metastasectomy (LICC): Final results. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl.4; abstr.480).



17-18 МАЯ 2019
 САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

В РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
 ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ
 ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ

www.roncweb.ru

T-ЛИМФОЦИТЫ С ХИМЕРНЫМ АНТИГЕННЫМ РЕЦЕПТОРОМ (CAR-T КЛЕТКИ). ТЕПЕРЬ И В СОЛИДНОЙ ОНКОЛОГИИ



Жуков Николай Владимирович
ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», Москва

Если в солидной онкологии недавним и безоговорочным триумфом иммунотерапии явилось появление ингибиторов контрольных точек иммунитета, то «иммунологическая революция» в гематологии была представлена созданием и клиническим использованием CAR-T клеток (T-лимфоциты с химерным антигенным рецептором). Эти клетки представляют собой T-лимфоциты, получаемые методом афереза из периферической крови пациента, в которые с использованием вирусного вектора *ex vivo* внедряют модифицированный рецептор, с одной стороны представляющий собой антитело, отвечающее за распознавание опухолевого антигена, а с другой – «усиленный» внутриклеточный домен, активирующий иммунный ответ лимфоцита при распознавании антигена-мишени. После экспансии *ex vivo* эти генетически модифицированные лимфоциты, «настроенные» на атаку на опухолевые клетки, несущие антиген-мишень, возвращают обратно пациенту. Уже первые исследования методики дали ошеломляющие результаты, позволив добиться полной поддерживаемой (не требующей дополнительного лечения) ремиссии у значительной доли больных острым лимфобластным лейкозом, исчерпавших все доступные варианты терапии [Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 371:1507-1517, 2014]. Другими словами, CAR-T клетки не просто позволили добиться ремиссии, а смогли вылечить больных, которые безальтернативно должны были бы умереть в ближайшие месяцы. С этого момента технология создания CAR-T клеток значительно продвинулась вперед – новые химерные рецепторы второго, третьего поколений стали гораздо активнее в отношении стимуляции иммунной активности лимфоцитов (за счет модификации внутриклеточного домена рецептора). Несколько расширился спектр опухолей, при которых была показана активность этого метода лечения: В-клеточные лимфомы, хронический лимфолейкоз, множе-

ственная миелома. Однако на протяжении нескольких лет метод CAR-T терапии так и не смог «выбраться» за пределы лечения гемобластозов, все попытки использовать его при солидных опухолях заканчивались неудачами. Это объяснялось различными причинами: широкой распространенностью антигенов солидных опухолей в нормальных тканях, их недостаточной иммуногенностью, другим (отличным от гемобластозов) микроокружением опухолевых клеток и т.д., но факт оставался фактом – методика не работала при солидных новообразованиях. И вот за короткий срок – два сообщения о том, что метод CAR-T сработал при солидных опухолях, причем при заболеваниях, практически не имеющих терапевтических альтернатив, дающих надежду на длительную ремиссию.

Первое сообщение было озвучено на конференции Американского общества противоопухолевых исследований (AACR Annual Meeting в апреле 2019) и касалось использования CAR-T у ранее предлеченных больных с саркомами костей и мягких тканей [www.abstractsonline.com/pp8/#!/6812/presentation/9413]. В небольшом исследовании I фазы оценивалась эффективность и безопасность сочетания лимфоплецирующей химиотерапии (циклофосфамид, флударабин) и CAR-T клеток с химерным антигенным рецептором против HER2 у пациентов детского возраста и взрослых с распространенными саркомами, экспрессирующими HER2. Наличие HER2 на некоторых подтипах сарком описано достаточно давно, однако попытки использования для их лечения «классических» анти-HER2 препаратов оказались безуспешны [Ebb D, Meyers P, Grier H, et al. Phase II trial of trastuzumab in combination with cytotoxic chemotherapy for treatment of metastatic osteosarcoma with human epidermal growth factor receptor 2 overexpression: A report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2545-2551].

В исследование были включены 10 пациентов в возрасте от 4 до 54 лет с рефрактерными к стандартной химиотерапии HER2-позитивными саркомам (5 больных остеосаркомой, 3 рабдомиосаркомой, 1 саркомой Юинга и 1 синовиальной саркомой). Перед включением в исследование пациенты получили до 5 линий химиотерапии. У больных были получены лимфоциты, которые в последующем были генетически модифицированы для получения CAR-T клеток. После проведения лимфоплеции (стандартная методика, необходимая для применения CAR-T) с использованием флударабина или комбинации флударабина и циклофосфамида пациентам были введены CAR-T клетки, которые предварительно были размножены *ex vivo*. Проводилось от 1 до 3 сеансов лимфоплеции с инфузией CAR-T, в последующем, если у пациента наблюдалась ремиссия, проводилось до 5 дополнительных инфузий CAR-T без предшествующей лимфоплеции.

Экспансии клеток удалось добиться у 8 из 10 больных, с пиком размножения клеток на 7 день после инфузии,

CAR-T продолжали определяться в организме пациентов до 6 недель после проведения инфузии. В результате проведенного лечения один педиатрический пациент с рабдомиосаркомой достиг полной ремиссии, которая длилась 12 месяцев, после чего возник рецидив. Однако повторное введение CAR-T клеток позволило вновь добиться полной ремиссии, которая продолжалась на момент публикации данных в течение 17 месяцев после повторного введения CAR-T. Дополнительный анализ крови больного показал образование антител против различных внутриклеточных белков, вовлеченных в регуляцию клеточного цикла, пролиферацию, инвазивный рост и метастазирование опухоли. Вторая длительная и продолжающаяся в течение 32 месяцев на момент публикации ремиссия была достигнута у ребенка с метастазами остеогенной саркомы в легкие. Кроме того, у 5 больных, включенных в исследование, была отмечена стабилизация, длительность которой в абстракте не сообщается.

Токсичность терапии оказалась вполне умеренной (менее выраженной, чем наблюдаемая при использовании CAR-T клеток для лечения гемобластозов): отмечалось временное угнетение гемопоэза, вызванное лимфоплецирующей химиотерапией, а также у 8 пациентов развил-

ся характерный для CAR-T терапии цитокиновый синдром 1-2 степени выраженности, купированный в течение 5 дней. С учетом однозначно печального прогноза данной группы больных (рефрактерные саркомы мягких тканей и остеогенная саркома), достижение столь длительных поддерживаемых ремиссий у 2 из 10 интенсивно предлеченных больных выглядит «маленьким чудом». Второе исследование, доложенное на этой же конференции, было посвящено использованию CAR-T против одного из антигенов мезотелиомы – мезотелина. Благодаря терапии ремиссии удалось добиться у 7 из 21 больного мезотелиомой – заболеванием, при котором с 2003 не было зарегистрировано ни одного нового препарата. Более того, заболевание оказалось малочувствительным к использованию ингибиторов контрольных точек иммунитета.

Авторами была разработана методика создания CAR-T клеток, направленных против мезотелина, с внедрением в них «выключателя» активности на случай признаков избыточной токсичности лечения. Предклинические исследования показали достаточно высокую эффективность препарата при небольших объемах опухолевой массы, однако большой объем опухоли приводил к «усталости» CAR-T

(постепенная потеря активности). Однако совместное назначение анти-PD-1 препаратов приводило к «расстормаживанию» иммунного ответа. В клиническом исследовании I фазы [www.abstractsonline.com/pp8/#!/6812/presentation/9837] клетки вводились интраплеврально, однако в дальнейшем они обнаруживались в периферической крови у большинства больных на протяжении до 48 недель. Терапия не сопровождалась специфичной для CAR-T клеток токсичностью более 2 степени выраженности. Кроме того, уже вне рамок исследования 14 пациентов в последующем получили анти-PD1 препарат, без явлений дополнительной токсичности. В результате терапии у двух больных была достигнута полная метаболическая ремиссия (продолжающаяся на момент публикации 32 и 60 недель), у 5 больных была достигнута частичная ремиссия и у 4 – стабилизация заболевания, о длительности которых не сообщается.

Таким образом, несмотря на явно предварительный характер исследований, полученные в группе больных с однозначно плохим прогнозом результаты позволяют надеяться на то, что современные технологии создания CAR-T клеток позволят эффективно использовать эту методику для лечения солидных опухолей в дальнейшем.

СКРИНИНГ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С ПРИМЕНЕНИЕМ ФЕКАЛЬНОГО ТЕСТА НА СКРЫТУЮ КРОВЬ УЛУЧШАЕТ ПОКАЗАТЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ ТОЛЬКО У МУЖЧИН, НО НЕ У ЖЕНЩИН

Анализ кала на скрытую кровь дважды в год является эффективным методом скрининга колоректального рака (КРР) у мужчин, но не у женщин. Больше всего от скрининга выигрывают мужчины с опухолями левой половины кишечника, пишут финские исследователи. У них были лучше показатели общей выживаемости (ОВ), меньше нерадикальных резекций и им реже назначали адьювантную химиотерапию.

В финской программе скрининга КРР с применением фекального теста на скрытую кровь (Finnish FOBT screening program) в период с 2004 по 2011 годы приняли участие более 320 тысяч человек в возрасте 60-69 лет (41% целевой популяции), которые были рандомизированы 1:1 в группы скрининга и контроля. Всего у 743 пациентов в группе скрининга был выявлен КРР, в группе контроля таких было 617. Впервые результаты исследования были опубликованы в 2015 году. Тогда было выявлено, что различий в выживаемости между двумя группами – скрининга и контроля – нет, хотя более ранние исследования говорили об обратном.

В новой работе исследователи проанализировали показатели выживаемости отдельно для мужчин и женщин, а также распространенность заболевания, объемы оперативного и дополнительного лекарственного лечения. КРР реже встречался у женщин, чем у мужчин (0,34% против 0,50% соответственно; отношение рисков 0,82), но реже протекал бессимптомно (16,7% против 22,0%; ОР 0,82). У женщин чаще были опухоли правой половины кишечника (32,0% против 21,3%; ОР 1,51). Среди мужчин с опухолями левой половины кишечника больные в группе скрининга имели более низкую стадию N (ОР 1,23) и M (ОР 1,57), равно как и более высокие показатели ОВ по сравнению с группой контроля (ОР 1,37). Частота нерадикальных резекций (26,2% против 15,7%; ОР 1,67) и назначения адьювантной химиотерапии (61,2% против 48,2%; ОР 1,28) была выше в группе контроля. В то же время скрининг не выявил значительных преимуществ для мужчин с опухолями правой половины кишечника (ОР 1,19) или для женщин (ОР 1,07).

«Практически ни одному методу скрининга рака еще не удалось оказать значительное влияние на ОВ, – говорит главный автор Laura Koskenvuo, абдоминальный хирург из Helsinki University Hospital. – Но скрининг может быть полезен в другом отношении. Мы хотели посмотреть, получают ли пациенты из группы скрининга менее интенсивное лечение».

«В группе контроля было на 50% больше экстренных операций, на 40% чаще встречались нерадикальные операции и пациентам на 20% чаще назначали дополнительное химиотерапевтическое лечение», – говорит соавтор Ville Sallinen, профессор из University of Helsinki.

Еще один автор исследования, Nea Malila, директор Finnish Cancer Registry, отмечает, что огромное количество людей, которые приняли участие в этом исследовании, делают выводы исследования довольно объективными. Исследований такого объема еще не проводил никто.

Авторы исследования делают вывод, что следует заняться разработкой отдельной программы скрининга для женщин и для правостороннего КРР. КРР занимает третье место по распространенности в мире, каждые год диагностируют новые 1,4 млн. случаев болезни и 700 тыс. смертей. Ключевыми факторами, которые влияют на прогноз, считаются ранняя диагностика и полная резекция опухоли. КРР на ранних стадиях часто протекает бессимптомно. К методам скрининга, которые позволяют обнаружить КРР на ранних стадиях, относят анализ кала на скрытую кровь, сигмоидо- и колоноскопию, КТ-колонографию и комбинацию вышеперечисленных методов.

Источники: 1. Koskenvuo L, et al. Sex differences in faecal occult blood test screening for colorectal cancer. *Br J Surg*. 2019 Mar;106(4):436-447. 2. Liam Davenport. FOBT Colorectal Cancer Screening Only Effective in Men. *Medscape Medical News*. November 26, 2018.

КАРДИНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА. НОВОСТИ СИМПОЗИУМА GU ASCO 2019



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

Прошедший в Сан-Франциско симпозиум ASCO «Опухоли мочеполовой системы» (GU ASCO 2019) был насыщен исследованиями, результаты которых в ближайшее время изменят подходы к лечению метастатического почечно-клеточного рака (мПКР). Больше всего изменения затронут первую линию терапии светлоклеточного мПКР.

Пембролизумаб + Акситиниб

Одним из ожидаемых сообщений было представление результатов многоцентрового рандомизированного исследования 3 фазы KEYNOTE-426 [1]. В исследовании пациенты, не получавшие ранее терапию по поводу светлоклеточного мПКР, были рандомизированы в группу ингибитора контрольных точек пембролизумаба в комбинации с таргетным препаратом акситинибом (N=432), а также в группу сунитиниба, являющегося стандартом первой линии и выбранного в качестве препарата сравнения (N=429). Пембролизумаб назначался в стандартной

дозе 200 мг, внутривенно, каждые 3 недели. Акситиниб также использовался в стандартной дозе 5 мг, 2 раза в день, перорально, ежедневно, с возможностью титрации дозы до 7 и 10 мг. Сунитиниб пациенты получали в режиме 4/2.

Группы были сопоставимы по основным клиническим характеристикам. Хотелось бы описать популяцию пациентов в группе комбинированного лечения. Медиана возраста в ней составила 62 года, при этом преобладающее большинство (60%) пациентов было младше 65 лет. На 71% группа была представлена мужчинами, на 83% – пациентами с нефрэктомией в анамнезе. Только 13% больных имели неблагоприятный прогноз согласно критериям IMDC. У 73% больных более двух органов было поражено метастазами: преимущественно легкие (73%), лимфатические узлы (46%) и кости (24%). У 51 из 285 пациентов с известной архитектурой опухоли определялись признаки саркоматоидного мПКР. Экспрессия PD-L1 не являлась критерием включения и не влияла на статистическую гипотезу. CPS (combined positive score) ≥ 1 (то есть наличие экспрессии PD-L1) отмечался у 59,3% больных в группе комбинации и у 61,7% – в группе сунитиниба.

Первичными конечными точками в исследовании были общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП). Дополнительные критерии включали частоту объективных ответов, длительность ответа и безопасность. Оценка проводилась независимым комитетом. При медиане наблюдения 12,8 мес. медиана ОВ не была достигнута. Риск смерти в группе пембролизумаба-акситиниба был ниже на 47% по сравнению с сунитинибом (HR=0,53). Различия оказались достоверными (P<0,0001, рисунок 1). Однолетняя ОВ составила 89,9% и 78,3% в этих группах, а 18-месячная ОВ – 82,3% и 72,1%, соответственно. Медиана ВБП была 15,1 мес. в группе комбинации

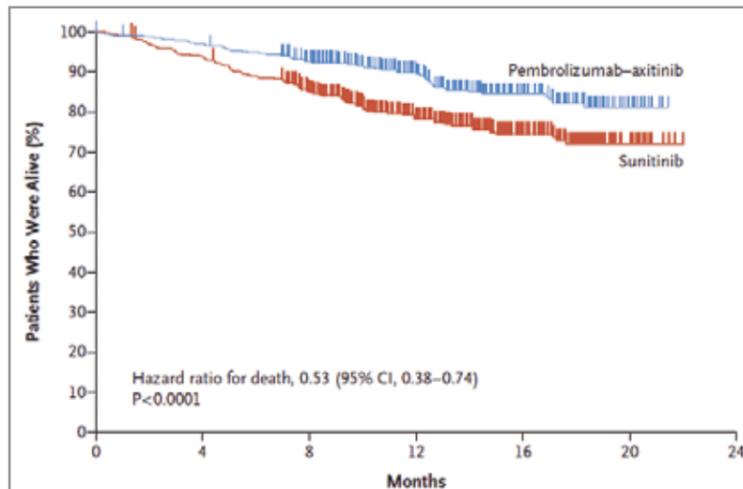


Рисунок 1. Кривые ОВ в исследовании KEYNOTE-426 (Rini et al. NEJM 2019 [2]).

и 11,1 мес. в группе сунитиниба (HR=0,69; P<0,001). Преимущества пембролизумаба-акситиниба наблюдались во всех подгруппах вне зависимости от прогноза пациента и статуса PD-L1. Следовательно, обе первичные конечные точки были достигнуты, исследование оказалось позитивным.

Частота ответов на лечение также выгодно отличалась в пользу комбинации (59,3% по сравнению с 35,7% для сунитиниба). 5,8% и 1,9% больных имели полные ответы, получая комбинацию и сунитиниб. Медиана длительности ответа не была достигнута в группе пембролизумаба-акситиниба и составила 15,2 мес. в контрольной группе.

По частоте развития нежелательных явлений группы не отличались. Практически у всех пациентов были зарегистрированы побочные эффекты (более 98%). Использование комбинации пембролизумаба и акситиниба сопровождалось развитием токсичности 3-4 степени у 75,8% больных, а назначение сунитиниба – у 70,6%. Наиболее частыми вариантами нежелательных явлений в группе комбинации были диарея, гипертония, утомляемость, гипотиреоз, снижение аппетита и ладонно-подошвенный синдром. Токсичность привела к прекращению терапии

одним из препаратов комбинации у 30,5% пациентов, обоими препаратами – у 10,7%. Кроме того, у 69,9% больных требовался перерыв в лечении и у 20,3% – снижение дозы.

Делая выводы, можно с уверенностью отметить высокую эффективность комбинации пембролизумаба и акситиниба у

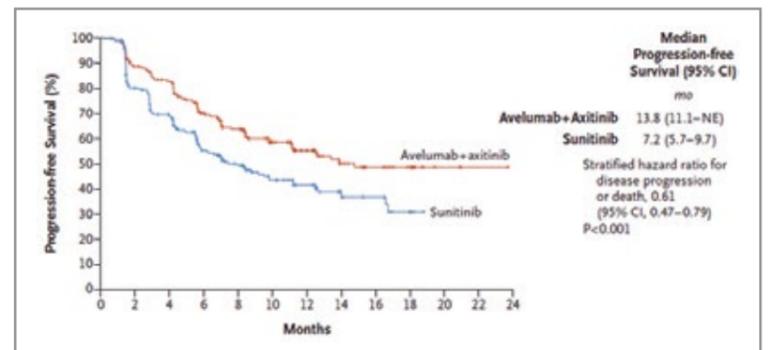


Рисунок 2. Кривые ВБП в группах пациентов с PD-L1 экспрессией в исследовании JAVELIN Renal 101 (Motzer et al. NEJM 2019 [6]).

пациентов со светлоклеточным мПКР, ранее не получавших терапию. Более того, эта комбинация – прямое доказательство целесообразности сочетания ингибитора контрольных точек и таргетного препарата. Хотелось бы напомнить, что в монотерапии пембролизумаб демонстрировал более скромные показатели. В исследовании 2 фазы KEYNOTE-427 с включением 110 пациентов частота объективных ответов составляла 38,2%, медиана ВБП – 8,7 мес. [3]. Добавление акситиниба к пембролизумабу привело к увеличению числа пациентов с ответом более чем на 20% и удлинению ВБП на 70% по сравнению с монотерапией пембролизумабом. За возросшую эффективность комбинация рассчиталась увеличенной токсичностью. Частота серьезных нежелательных явлений увеличилась в 3 раза (при монотерапии пембролизумабом была 22,7%). Однако частота отмены лечения из-за побочных эффектов уложилась в известный для терапии мПКР диапазон – 11-30%, что свидетельствует о возможности управления нежелательными явлениями комбинации.

Авелумаб + Акситиниб

Результаты исследования 3 фазы эффективности комбинации другого ингибитора контрольных точек – авелумаба и акситиниба были представлены еще на ESMO 2018 [4]. В исследовании JAVELIN Renal 101 пациенты со светлоклеточным мПКР были рандомизированы в группу авелумаба-акситиниба (N=442) или в группу сунитиниба (N=444) [5]. Главным отличием этого исследования от предыдущего было построение статистической гипотезы по оценке ВБП и ОВ в когорте пациентов, экспрессирующих PD-L1. 560 из 886 (63,2%) больных имели экспрессию PD-L1, оцениваемую как окрашивание $\geq 1\%$ иммунных клеток в опухолевом образце с использованием иммуногистохимического теста SP263 (Ventana). Считается, что экспрессия PD-L1 у больных мПКР сопряжена с худшим прогнозом и снижением эффективности таргетной терапии.

На GU ASCO 2019 были представлены новые результаты эффектив-

ности комбинации в различных подгруппах. Прежде всего хочется отметить, что первичная конечная точка – ВБП – была достигнута: медиана ВБП составила 13,8 мес. в экспериментальной группе и 7,2 мес. – в контрольной (P<0,001, рисунок 2).

Что вызвало интерес, так это сохранившиеся различия по данному параметру и в общей когорте пациентов (как с экспрессией PD-L1, так и без): 13,8 мес. и 8,4 мес. для авелумаба-акситиниба и сунитиниба соответственно (P<0,001). Медиана ОВ – вторая главная конечная точка – в настоящее время в группах не достигнута и наблюдение продолжается.

Частота объективных ответов у пациентов с экспрессией PD-L1 была в 2 раза лучше в группе комбинированного лечения – 55,2% по сравнению с 25,5% для сунитиниба. Существенные различия также отмечались и в общей когорте – 51,4% и 25,7%. Полные ответы были зарегистрированы у 4,4% больных, получавших авелумаб-акситиниб, и у 2,1% получавших сунитиниб.

Продолжение на стр. 13

Начало на стр. 11

Все объективные ответы оказались длительными, медиана не была достигнута. Важнейшим моментом стала оценка эффективности комбинации в зависимости от прогноза по критериям IMDC и MSKCC. Комбинация двух препаратов сохранила свое превосходство над сунитинибом во всех прогностических группах. Однако ради справедливости нужно отметить, что пациентов с плохим прогнозом было не так много – 10-16%, что позволяет лишь сделать предварительный вывод об эффективности в этой когорте. Если посмотреть на профиль токсичности комбинации, то снова нежелательные явления всех степеней были отмечены у 99,5% больных, а частота нежелательных явлений 3 степени и выше составила 71,2%. Профиль токсичности очень похож на профиль комбинации пембролизумаба-акситиниба. В группе авелумаба-акситиниба также наиболее часто встречались диарея, гипертензия, утомляемость, тошнота, ладонно-подошвенный синдром. У 7,6% больных пришлось отменить оба препарата из-за токсичности. Однако 10,8% пациентов имели даже эскалацию дозы акситиниба. Таким образом, комбинация авелумаба и акситиниба показала значительные преимущества по сравнению с сунитинибом в когортах не получавших ранее терапию пациентов со светлоклеточным мПРК, как экспрессирующих PD-L1, так и вне зависимости от экспрессии PD-L1. Приведенные факты равной эффективности комбинации в группах с и без PD-L1 экспрессии являются интересными, но вряд ли стоит экстраполировать их на генеральную совокупность – ведь исследование было статистически спланировано доказать различия по основным точкам только в когорте экспрессирующих больных, а, следовательно, с позиций доказательной медицины мы не имеем достаточных оснований использовать препараты у всех пациентов, без знания уровня экспрессии. С другой стороны, стало совершенно очевидно, что назначение таргетных препаратов в монотерапии у пациентов с экспрессией PD-L1 не приводит к позитивному эффекту. Вот уже не в первый раз в этой когорте больных сунитиниб показывает медиану ВВП 7 мес. Те же цифры демонстрировались в исследовании IMOTION 151 [7].

Ниволумаб + Ипилимумаб

Наконец, результаты 30-месячного наблюдения в исследовании CheckMate 214, в котором изучалась эффективность комбинации ниволумаба и ипилимумаба у пациентов с мПРК и промежуточным/плохим прогнозом, ранее не получавших терапию, были представлены на симпозиуме [8]. Комбинация продемонстрировала достоверные преимущества по общей выживаемости и частоте ответов по сравнению с сунитинибом, о чем писали ранее [9]. В настоящий момент комбинация ниволумаба и ипилимумаба наиболее близка к практическому использованию в России, так как была официально

зарегистрирована для применения. Эта лечебная опция уже добавлена в практические рекомендации NCCN [10] и новую версию рекомендаций ESMO [11] как стандарт с наивысшим уровнем доказательности 1. Отдаленные результаты эффективности и токсичности представляют большой интерес, отражая длительное воздействие на исходы. Медиана продолжительности жизни в группе комбинации так и не была достигнута – более 50% больных живы. В группе сунитиниба этот показатель составил 26,6 мес. Различия оказались существенными (HR=0,63; P<0,0001). 2-летняя ОВ составила 66% и 53% соответственно. Частота объективных ответов была как в абсолютных цифрах (42% по сравнению с 29%), так и статистически (P=0,0001) лучше при терапии ниволумабом и ипилимумабом. Представить раньше, что 11% таких прогностически тяжелых пациентов будут иметь полные ответы, то есть когда все метастазы исчезают, было сложно. Теперь это реальность. В течение 30 месяцев число нежелательных явлений в группе комбинации существенно не изменилось. Так, 5 дополнительных пациентов, получавших комбинацию, и 7 пациентов, получавших сунитиниб, имели нежелательные явления 3-4 степени, при этом только у 1 и 3 пациентов из этих групп терапия была прервана из-за токсичности. Значительным прорывом можно считать появление новой опции терапии пациентов с промежуточным и плохим прогнозом. Для последней группы лишь темсиrolimus имел наивысшую категорию доказательности, обеспечивая медиану ОВ в 10,9 мес. [12]. Комбинация ниволумаба и ипилимумаба снижает риск смерти на 37% по сравнению с сунитинибом. Долгосрочное наблюдение за больными, получавшими комбинацию двух ингибиторов контрольных точек, подтверждает ее эффективность. Использование ипилимумаба в низкой дозе (1 мг/кг) привело к умеренной токсичности комбинации без потери эффективности. Качество жизни пациентов, получающих комбинацию, было также



Рисунок 3. Возможный алгоритм назначения препаратов в первой линии терапии мПРК.

значимо лучшим; симптомы болезни регистрировались реже у этих пациентов [13].

Сравнение эффективности комбинаций. Возможный алгоритм назначения препаратов в будущем

Итак, 3 новые комбинации входят в первую линию терапии светлоклеточного мПРК. Возникает вопрос, можно ли сравнивать эффективность этих комбинаций? Сопоставить цифры достаточно просто, но, с моей точки зрения, делать это не совсем правильно. Комбинация пембролизумаба/акситиниба изучалась в общей когорте больных вне зависимости от статуса экспрессии PD-L1. Комбинация авелумаба/акситиниба изучалась у пациентов с экспрессией PD-L1, что изменяет течение болезни. Обе комбинации достаточно хорошо изучены в группах благоприятного и промежуточного прогноза и недостаточно – в группе плохого прогноза (только 13% и 12% больных с плохим прогнозом включены в соответствующие исследования). Комбинация ниволумаба/ипилимумаба, наоборот, изучалась у пациентов с промежуточным и плохим прогнозом, но без оглядки на экспрессию PD-L1 как определяющий фактор. Таким образом, картина складыва-

ется удачно: появление трех комбинаций позволит персонализировать терапию. Предположу следующий алгоритм (рисунок 3). На первом этапе всем пациентам со светлоклеточным раком определяется экспрессия PD-L1. В случае экспрессии пациентам назначается комбинация авелумаба и акситиниба. У пациентов с отсутствием экспрессии оценивается прогноз. При благоприятном прогнозе показанием будет комбинация пембролизумаба и акситиниба, при плохом – ниволумаба и ипилимумаба. При промежуточном прогнозе обе комбинации могут быть назначены пациенту. Таргетные препараты в монорежимах переместятся из первой линии в последующие.

Литература:

1. Powles, et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for locally advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC): phase III KEYNOTE-426 study. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl.7S; abstr.543).
2. Rini, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019 Feb 16. doi: 10.1056/NEJMoa1816714. [Epub ahead of print].
3. McDermott, et al. Pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in advanced clear cell renal cell carcinoma

(accRCC): Results from cohort A of KEYNOTE-427. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr.4500).

4. Motzer, et al. JAVELIN Renal 101: A randomized, phase III study of avelumab + axitinib vs sunitinib as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC). Abstract LBA6_PR. *Annals of Oncology*, Volume 29, Supplement 8.
5. Choueiri, et al. Subgroup analysis from JAVELIN Renal 101: Outcomes for avelumab plus axitinib (A + Ax) versus sunitinib (S) in advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl.7S; abstr.544).
6. Motzer, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019 Feb 16. doi: 10.1056/NEJMoa1816047. [Epub ahead of print].
7. Motzer, et al. IMmotion151: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab Plus Bevacizumab vs Sunitinib in Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). *Journal of Clinical Oncology* 36, no.6_suppl (February 20, 2018), p.578-578.
8. Tannir, et al. Thirty-month follow-up of the phase III CheckMate 214 trial of first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl.7S; abstr.547).
9. Motzer, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Apr 5; 378(14): 1277-1290.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer, version 3.2019.
11. Escudier, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019 Feb 21. pii: mdz056. doi: 10.1093/annonc/mdz056. [Epub ahead of print].
12. Hudes, et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271-81.
13. Cella, et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Feb; 20(2): 297-310.

ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE

ESMO-RUSSCO RUSSIA 2019

KAZAN RUSSIAN FEDERATION 10-11 JUNE 2019

SUMMIT RUSSIA

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ, ПРЕДСТАВЛЕННЫЕ НА СИМПОЗИУМЕ GU ASCO 2019



Гафанов Рустем Айратович
ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии», кандидат медицинских наук, Москва

В терапии метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы (мГЧРПЖ) в ближайшее время будет зарегистрирован еще один вариант лечения. Andrew J. Armstrong et al. представили результаты исследования III фазы **ARCHES**. 1150 мужчин были рандомизированы в группы энзалутамид + андрогендепривационная терапия (АДТ) или плацебо + АДТ. В целом 67% пациентов имели отдаленные метастазы при первичном диагнозе, у 63% пациентов была высокая степень распространенности процесса, 18% пациентов до этого получили доцетаксел. Медиана наблюдения в исследовании пока составила 14,4 мес. Выживаемость без рентгенологической прогрессии (рВВП) была статистически достоверно выше в группе энзалутамид+АДТ против плацебо+АДТ со снижением риска наступления события на 61% (не достигнута против 19,4 мес.; HR 0,39; $p < 0,0001$). Аналогичное преимущество рВВП было зарегистрировано в заранее определенных подгруппах по объему, характеру распространенности метастазов, региону и предшествующей химиотерапии доцетакселем. Исходя из этого, авторы пришли к выводу, что энзалутамид в сочетании с АДТ достоверно улучшал рВВП и другие конечные точки эффективности по сравнению с АДТ при мГЧРПЖ, а анализ нежелательных явлений согласовался с профилем безопасности энзалутамида в предыдущих клинических исследованиях при кастрационно-резистентном раке предстательной железы.

Вторичные конечные точки исследования также были достигнуты в группе энзалутамид+АДТ. Данные общей выживаемости не окончательные, результаты будут представлены, как только будет достаточным период наблюдения и эти данные станут зрелыми. На момент анализа исследования зарегистрировано только 84 случая смерти (25% от необходимого количества случаев). Наблюдалось статистически недостоверное снижение смертности на 19% в пользу энзалутамида (HR 0,81; $p = 0,33$).

Нежелательные явления (НЯ) 3-4 степени были зарегистрированы у 23,6% пациентов в группе энзалутамида по сравнению с 24,7% в группе плацебо. Возможно, энзалутамид станет альтернативой абиратерону и доцетакселу для мужчин с метастатической болезнью de novo [1].

Исследование III фазы **LATITUDE**, данные которого были впервые представлены на конгрессе ASCO в 2017 году, изучало эффективность абиратерона и преднизолона с АДТ у больных мГЧРПЖ высокого риска. 1199 пациентов были рандомизированы для получения АДТ с абиратероном и преднизолоном в сравнении с АДТ с двойным плацебо. На этом симпозиуме GU ASCO 2019 был представлен окончательный анализ исследования при медиане наблюдения 51,8 месяца (~22 месяца от первого промежуточного анализа и представления результатов) после регистрации 618 смертей (275 [46%] в группе абиратерон + преднизолон и 343 [57%] в группе плацебо).

Общая выживаемость при лечении абиратероном с преднизолоном продолжала демонстрировать преимущество по сравнению с плацебо (53,3 месяца против 36,5 месяца в группе плацебо; HR 0,66; 95% ДИ: 0,56-0,78; $p < 0,0001$). По сравнению с HR 0,62 в первоначальной презентации это значение немного ниже, но все же существенно. Были также статистически достоверно улучшены все вторичные конечные точки исследования, включая время до прогрессирования по боли (HR 0,72; $p = 0,0002$), время до скелетных осложнений (HR 0,75; $p = 0,018$), время до начала химиотерапии (HR 0,51; $p < 0,0001$), время до последующей терапии (HR 0,45; $p < 0,0001$) и выживаемость без прогрессирования 2 (ВВП2). Последний показатель был уникальной оценкой исследования **LATITUDE**, которая включала время до прогрессирования при второй линии терапии. Оно также было статистически достоверно улучшено в группе начальной терапии абиратероном с преднизолоном (HR 0,584 $p < 0,0001$).

Основываясь на этом окончательном анализе, авторы отметили, что абиратерон с преднизолоном + АДТ демонстрирует достоверное преимущество по сравнению только с АДТ у мужчин с мГЧРПЖ высокого риска. Представленные данные по эффективности и частоте НЯ согласуются с первым и вторым промежуточным анализом и подтверждают этот вариант лечения как стандарт медицинской помощи [2].

Только в прошлом году, на симпозиуме GU ASCO 2018, были представлены результаты двух знаковых исследований – **SPARTAN** и **PROSPER** у пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком простаты (нмКРПЖ). В этих исследованиях апалутамид и энзалутамид, антиандрогены нового поколения, продемонстрировали увеличение безметастатической выживаемости на ~2 года по сравнению с одной только АДТ. Тем не менее, продолжается дальнейшая

разработка препаратов, воздействующих на андрогенную ось регуляции. Одним из таких агентов является даролутамид, являющийся структурно уникальным антагонистом андрогеновых рецепторов (АР). С одной стороны, он не проникает через гематоэнцефалический барьер, что может привести к снижению токсичности для ЦНС. Также было продемонстрировано, что даролутамид обладает высоким сродством к АР, низким сродством к ГАМК-рецепторам и, следовательно, более низким потенциалом для взаимодействия с другими лекарственными препаратами.

Karim Fizazi et al. представили данные об эффективности и безопасности даролутамида в исследовании **ARAMIS**. Это двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, в которое было рандомизировано 1509 пациентов: 955 мужчин в группу даролутамида и 554 мужчин в группу плацебо. На момент анализа данных 64% пациентов, принимавших даролутамид, и 36% пациентов, получавших плацебо, все еще получали первоначальное лечение. Следует отметить, что большинство пациентов (~70%) имели скорость удвоения ПСА ≤ 6 месяцев, а многие получали >2 линий гормональной терапии до включения в исследование. Медиана безметастатической выживаемости составила 40,4 мес. в группе даролутамида по сравнению с 18,4 мес. в группе плацебо (HR 0,41; 95% ДИ 0,34-0,50; $p < 0,0001$), что соответствовало снижению риска появления метастазов или смерти на 59%. При анализе подгрупп это преимущество было отмечено во всех основных подгруппах. Общая выживаемость показала тенденцию в пользу даролутамида без статистически достоверных различий с группой плацебо, при этом медиана в обеих группах не была достигнута (HR 0,71; 95% ДИ 0,50-0,99; $p = 0,045$). Медиана времени до прогрессирования по боли достоверно улучшалась в группе даролутамида и не была достигнута в обеих группах (HR 0,65; 95% ДИ 0,53-0,79; $p < 0,0001$). Эти результаты сопоставимы с результатами исследований, в которых изучался апалутамид и энзалутамид при нмКРПЖ.

Другие вторичные и исследовательские конечные точки эффективности также были в пользу даролутамида по сравнению с плацебо. Выживаемость без прогрессирования: 62% снижение риска локального прогрессирования, отдаленных метастазов или смерти (36,8 мес. против 14,8 мес.; HR 0,38; $p < 0,0001$); время до первой цитотоксической химиотерапии: HR 0,43, $p < 0,001$; время до скелетных осложнений: HR 0,43, $p = 0,011$.

Основываясь на этих данных, авторы отметили, что даролутамид имеет эффективность, аналогичную уже одобренным препаратам при нмКРПЖ по сравнению с одной АДТ, хорошо переносится и имеет минимальные побочные эффекты [3]. Доцетаксел и энзалутамид являются

одобренными FDA препаратами для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРПЖ). **TAX327** было знаковым исследованием, которое продемонстрировало, что доцетаксел увеличивает общую выживаемость, уменьшает боль и снижает уровень ПСА в сыворотке крови, а также положительно влияет на качество жизни пациента по сравнению с митоксантроном у пациентов с мКРПЖ. Исследования **AFFIRM** и **PREVAIL** продемонстрировали, что энзалутамид увеличивает общую выживаемость у пациентов как после, так и до химиотерапии доцетакселем. Однако на сегодняшний день нет данных об эффективности комбинации этих двух препаратов.

В многоцентровом рандомизированном исследовании II фазы **CHEIRON** комбинация доцетаксел + энзалутамид (DE) сравнивалась с одним доцетакселем (D) для лечения в первой линии пациентов с мКРПЖ. 246 пациентов были рандомизированы в группы DE или D. Через 6 месяцев после начала лечения 89,1% пациентов, получавших DE, не имели прогрессирования по сравнению с 72,8% пациентов, получавших D. Снижение уровня ПСА на 50% также было выше в группе DE, чем в группе D (92,2% против 70,0%; $p < 0,0001$). Медиана выживаемости без прогрессирования была статистически достоверно выше в группе DE, чем в группе D: 11,3 мес. против 9,1 мес. ($p = 0,004$), но общая выживаемость, как было установлено, существенно не различалась: 33,7 мес. против 29,6 мес. С точки зрения безопасности фебрильная нейтропения наблюдалась у 10 пациентов в группе DE и у 5 пациентов в группе D. Другие нежелательные явления 3/4 степени, такие как нейтропения и анемия, встречались с одинаковой частотой в обеих группах.

Это первое рандомизированное исследование II фазы доцетаксела и энзалутамида для пациентов с мКРПЖ, которое продемонстрировало, что комбинация этих препаратов увеличивает медиану выживаемости без прогрессирования заболевания, но, тем не менее, не влияет на общую выживаемость [4]. Простатспецифический мембранный антиген (PSMA) гиперэкспрессируется в тканях предстательной железы, особенно при злокачественном процессе. Лютеций-177 (¹⁷⁷Lu) представляет собой небольшую радиоактивно меченую молекулу, которая связывается с PSMA и доставляет дозу β -излучения в опухолевые клетки.

В проспективное исследование II фазы было включено 50 пациентов с мКРПЖ после прогрессирования на фоне стандартных вариантов терапии (доцетаксел, кабазитаксел, абиратерон или энзалутамид). Больные получали до 4 циклов LuPSMA каждые 6 недель. Снижение уровня ПСА $\geq 50\%$ было отмечено у 32 из 50 пациентов (64%; 95% ДИ 50-77%), включая 22 случая (44%; 95% ДИ 30-59%) со снижением ПСА $\geq 80\%$. В начале исследования 27 пациентов

имели измеримые метастатические очаги, из них в 56% случаев был отмечен частичный или полный ответ на лечение со стороны таргетных очагов. Медиана ВВП по ПСА составила 6,9 мес. (95% ДИ 6,0-8,7), а медиана общей выживаемости – 13,3 мес. (95% ДИ 10,5-18,0). При последующем прогрессировании дополнительно LuPSMA вводился 14 пациентам. Снижение уровня ПСА $\geq 50\%$ было отмечено у 9 пациентов (64%), что указывает на возможность повторного лечения. В целом, LuPSMA хорошо переносился. Наиболее распространенными токсическими эффектами 1-2 степени, связанными с LuPSMA, были преходящая сухость во рту (68%), тошнота (48%) и утомляемость (36%). Нежелательные явления 3-4 степени встречались не так часто и были связаны с тромбоцитопенией (10%) и анемией (10%). Данные этой расширенной группы из 50 пациентов подтверждают высокую частоту ответов и низкую токсичность LuPSMA у мужчин, которые прогрессировали после стандартной терапии. У пациентов, которые впоследствии прогрессировали и которым дополнительно вводили LuPSMA, также наблюдались высокие показатели ответа, что указывает на то, что лечение можно повторять с хорошим ответом. Эти результаты послужили основой для проведения рандомизированных контролируемых исследований, проводимых в настоящее время: исследование **ANZUP / PCFA TherAP** (LuPSMA против кабазитаксела) и **Endocyte VISION** [5].

В последние годы иммунотерапия ингибиторами контрольных точек произвела революцию в лечении многих злокачественных новообразований. Тем не менее, в ранних клинических исследованиях при раке предстательной железы результаты иммунотерапии были малообнаделяющими. Несмотря на это, последующие исследования показали, что в отдельных популяциях могут наблюдаться ответные реакции на ингибиторы иммунных контрольных точек в сочетании с агентами, нацеленными на андрогеновые рецепторы.

В исследовании II фазы **CheckMate 650** комбинация ипилимумаба с ниволумабом изучалась в популяции пациентов с мКРПЖ. В 1 когорту включались больные с бессимптомным или малосимптомным заболеванием до химиотерапии, во 2 когорту – с аналогичными клиническими проявлениями, но после химиотерапии. Пациенты на 1 этапе получали лечение комбинацией препаратов (ниволумаб 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг) каждые 3 недели по четыре инфузии. Далее продолжалось лечение только ниволумабом по 480 мг каждые 4 недели. Частота объективных ответов в когорте 1 составила 25%, в когорте 2 – 10%, по 2 (6%) пациента в каждой из когорт достигли полного ответа. С точки зрения анализа биомаркеров экспрессия PD-L1 $\geq 1\%$ на опухолевых клетках оказалась предиктором лучшего ответа на лечение

у 4 из 12 пациентов (33%). Опухоли с дефектами генов репарации ДНК (DDR) также характеризовались лучшими ответами на лечение (40%, 4/10). Статус TMB (уровень мутационной нагрузки) определяли количественно на основании того, была ли опухоль выше или ниже среднего значения TMB в когорте, которое составляет 74,5 мутации/пт. В случаях, где были классифицированы высокие значения TMB, частота объективных ответов составила 56% (9/16).

С точки зрения безопасности 40-50% всех пациентов испытывали токсичность 3-5 степени. Чаще всего отмечались диарея, усталость и сыпь, как это наблюдалось при использовании этой комбинации препаратов при других типах опухолей. Следует отметить, что около половины всех пациентов досрочно прекратили участие в исследовании из-за токсичности. Средняя продолжительность терапии составила 2,1 месяца в когорте 1 и 1,4 месяца в когорте 2.

Ипилимумаб/ниволумаб является активной терапией для небольшой части пациентов с мКРПЖ, как до, так и после химиотерапии. Мутации с высоким уровнем TMB, PD-L1 $\geq 1\%$, DDR и HRD являются предикторами лучшего ответа на иммунотерапию. Таким образом, активное использование биомаркеров имеет решающее значение для выявления групп пациентов, которые лучше всего ответят на ингибирование иммунных контрольных точек. Значительная часть пациентов прекратила лечение из-за токсичности. Неизвестно, может ли другой режим дозирования быть более приемлемым. Длительное наблюдение важно, чтобы увидеть, может ли эта комбинация обеспечить долгосрочный ответ, как это было продемонстрировано при меланоме и почечно-клеточном раке [6].

У пациентов с мКРПЖ и дефектами генов репарации ДНК (DDR) продолжительность жизни меньше, чем у тех, у которых нет DDR. Современные методы лечения мКРПЖ в 3 и последующих линиях связаны с плохими ответами на лечение, а медиана выживаемости без прогрессирования редко достигает 4 месяцев. Нирапариб является высокоселективным ингибитором поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), демонстрирующим активность в отношении ДНК-репаративных полимераз PARP-1 и PARP-2, и в настоящее время одобрен в качестве поддерживающей терапии при рецидивирующем раке яичников.

GALAHAD – это многоцентровое открытое исследование II фазы, в котором изучается безопасность и эффективность нирапароба у пациентов с мКРПЖ и DDR с прогрессией как минимум на одной линии химиотерапии таксанами и одной линии антиандрогенов нового поколения. Образцы плазмы пациентов оценивали на DDR, включая мутации в BRCA 1/2, ATM, FANCA, PALB2, CHEK2, BRIP1 и HDAC2 с использованием циркулирующей в плазме ДНК опухоли. В общей сложности 120 пациентов были включены в исследование и имели как минимум 2 месяца наблюдения. Из 50 пациентов с DDR у 29 был BRCA 1/2, а у 21 – не BRCA мутации. Медиана продолжительности лечения составила 3,9 месяца (IQR 1-19

месяцев). Комбинированная частота ответа составила 62% (18/29) при мутациях BRCA 1/2 (95% ДИ 42-79) по сравнению с 23,8% (5/21) при отсутствии мутаций в BRCA 1/2 (95% ДИ 8-47). Частота объективных ответов составила 37,5% (6/16) у пациентов с мутациями в BRCA 1/2 (95% ДИ 15-64) и 13,3% (2/15) в группе без мутаций в BRCA (95% ДИ 1,7-40,5). Конверсия CTC (циркулирующие опухолевые клетки) составила 41,4% (12/29) в группе BRCA 1/2 (95% ДИ 23-61) и 19% (4/21) в группе, не относящейся к BRCA (95% ДИ 5,5-41,9). В общей сложности 118 (98%) пациентов имели по крайней мере одно нежелательное явление любой степени. Наиболее частыми побочными эффектами были анемия (26%) и нейтропения (8%).

Первичные результаты исследования GALAHAD позволяют предположить, что нирапариб обладает клинической активностью у пациентов с рецидивирующим, рефрактерным к другим вариантам лечения мКРПЖ с DDR. Более высокий ответ был получен в случае BRCA 1/2 при биаллельном DDR [6].

Литература:

1. Andrew J. Armstrong, et al. Phase 3 study of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): The ARCHES trial. *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 7_suppl (March 1 2019), 687-687.
2. Karim Fizazi, et al. Final analysis of phase III LATITUDE study in patients (pts) with newly diagnosed high-risk metastatic castration-naïve prostate cancer (NDx-HR mCNPC) treated with abiraterone acetate + prednisone (AA+P) added to androgen deprivation therapy (ADT). *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 7_suppl (March 1 2019), 141-141.
3. Karim Fizazi, et al. ARAMIS: Efficacy and safety of darolutamide in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 7_suppl (March 1 2019), 140-140.
4. Orazio Caffo, et al. A multicentric phase II randomized trial of docetaxel (D) plus enzalutamide (E) versus docetaxel (D) as first-line chemotherapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): CHEIRON study. *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 7_suppl (March 1 2019), 148-148.
5. Michael Hofman, et al. Results of a 50 patient single-center phase II prospective trial of Lutetium-177 PSMA-617 theranostics in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 7_suppl (March 1 2019), 228-228.
6. Padmanee Sharma, et al. Initial results from a phase II study of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC; CheckMate 650). *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 7_suppl (March 1 2019), 142-142.
7. Matthew Raymond Smith, et al. Phase II study of niraparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and biallelic DNA-repair gene defects (DRD): Preliminary results of GALAHAD. *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 7_suppl (March 1 2019), 202-202.

ОПТИМАЛЬНАЯ ДЛИТЕЛЬНОСТЬ АДТ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ RADAR

В февральском номере The Lancet Oncology были опубликованы результаты исследования RADAR после 10 лет наблюдения, в котором сравнивали 6 и 18 месяцев андроген-депривационной терапии (АДТ) у больных высокого риска или с метнораспространенным метастатическим раком предстательной железы (РПЖ).

В этом исследовании принимали участие больные метнораспространенным РПЖ (T2b-4N0 M0 или T2aN0 M0 с суммой баллов по шкале Глисона более 7 и ПСА более 10 мкг/л). Больные были рандомизированы 1:1:1 и стратифицированы в соответствии с уровнем ПСА, клинической стадией, суммой баллов по шкале Глисона и наличием брахитерапии в анамнезе. Больные в контрольной группе получали неoadъювантную АДТ лейпрорелином 22,5 мг каждые 3 мес. в течение полугодия и лучевую терапию (краткосрочная андрогенная супрессия – 6АС). В других группах это лечение было продолжено в объеме адъювантной АДТ лейпрорелином до 12 мес. (среднесрочная андрогенная супрессия – 18АС) или сопровождалось применением золедроновой кислоты (6АС + золедроновая кислота 4мг/кг каждые 3 месяца) до 18 мес., или применяли и то, и другое (18АС + золедроновая кислота). Все больные получили ЛТ на область предстательной железы и семенных пузырьков, которую проводили в конце 5 мес. АДТ. Варианты режима ДЛТ включали в себя 66, 70 и 74 Гр фракциями по 2 Гр 1 раз в день или 46 Гр фракциями 2 Гр, после которых была брахитерапия в объеме 19,5 Гр по 6,5 Гр. Первичной конечной точкой была специфическая смертность для РПЖ (prostate cancer-specific mortality, ССРПЖ).

Медиана наблюдения составила 10,4 лет. В группу 6АС (контроль) были включены 268 больных, в группу 18АС – 268, в группу 6АС + золедроновая кислота – 268 и в группу 18АС + золедроновая кислота – 267 больных. Общее количество смертей составило 375 (200 больных в группе 6АС+ЛТ и 175 больных в группе 18АС+ЛТ), 143 (38%) были связаны с РПЖ (81 больной в группе 6АС+ЛТ и 62 – в 18АС+ЛТ). При анализе длительности АДТ скорректированная кумулятивная встречаемость ССРПЖ составила 13,3% в группе 6АС+ЛТ против 9,7% в группе 18АС+ЛТ, абсолютная разница составила 3,7% (отношение рисков 0,70; скорректированное p=0,035). Добавление золедроновой кислоты не оказало влияния на ССРПЖ. Скорректированная кумулятивная встречаемость ССРПЖ составила 11,2% в группах с золедроновой кислотой и 11,7% – без нее.

Что нам дали результаты этого исследования? До них оптимальная длительность АДТ у больных метнораспространенным РПЖ, которые получили куративную ЛТ, не была определена.

Fred Saad «Мы убедились, что больные метастатическим РПЖ живут хорошо и у них гораздо больше шансов умереть от других причин, чем от рака, – пишет профессор

Fred Saad, директор Montreal Cancer Institute/CRCHUM (Монреаль, Канада). – *И это не зависит от того, как мы их лечили изначально. Если бы мы знали тогда то, что знаем сейчас, эти результаты можно было легко предсказать, учитывая эффективность первичного лечения и современные возможности лечения. АДТ хорошо помогает при этом заболевании независимо от того, первичное это лечение или лечение при прогрессировании, поэтому время начала АДТ не кажется сейчас столь критичным, каким казалось в эпоху исследований Bolla/EORTC.*

Кроме того, исследование RADAR ответило на вопросы о роли золедроновой кислоты в профилактике костных метастазов у больных гормон-чувствительным РПЖ. Однако профессор Fred Saad считает, что не все так однозначно. «Никким образом не стоит преуменьшать важность поддержки костной ткани у больных высокого риска, – говорит он. – Я никогда не использую бисфосфонаты до развития кастрационной резистентности и абсолютно согласен с тем, что не стоит их использовать до этого. Но, к сожалению, в исследованиях часто дают бисфосфонаты больным, которые вряд ли выиграют от этого, что привело к сомнениям в их общей пользе. Это очень неудачное



обстоятельство для больных, которые получают неоптимальную помощь тогда, когда особенно остро в ней нуждаются».

Источники:

1. Denham JW, et al. Short-Term Androgen Suppression and Radiotherapy Versus Intermediate-Term Androgen Suppression and Radiotherapy, With or Without Zoledronic Acid, in Men With Locally Advanced Prostate Cancer (TROG 03.04 RADAR): 10-Year Results From a Randomised, Phase 3, Factorial Trial. *Lancet Oncol*, 2019 February 01, Volume 20, Issue 2, P.267-281.
2. Commentary of Fred Saad MD, FRCS on practiceupdate.com.

**Национальная программа
Российского общества клинической онкологии**

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ
ДИАГНОСТИКИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

WWW.CANCERGENOME.RU

ТАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ВИНФЛУНИН, ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАИЛУЧШЕЙ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ III-IV СТАДИИ

РЕЗОЛЮЦИЯ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА

СОСТАВ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА:

Председатель:

Матвеев Всеволод Борисович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, президент Российского общества онкоурологов.

Сопредседатель и докладчик:

Волкова Мария Игоревна, д.м.н., ведущий научный сотрудник урологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Докладчик:

Снеговой Антон Владимирович, д.м.н., заведующий отделением амбулаторной химиотерапии "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России

Докладчик:

Гафанов Рустем Айратович, к.м.н., доцент, старший научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ "РНЦ Рентгенрадиологии" Минздрава России

Участник:

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Участник:

Трякин Алексей Александрович, д.м.н., главный научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, национальный представитель России в ESMO

В Москве 8 февраля 2019 года состоялось заседание экспертного совета, организованное «Российским обществом клинической онкологии» по вопросам тактики применения препарата винфлуниин и наилучшей поддерживающей терапии при неоперабельном местно-распространенном и метастатическом уротелиальном раке под председательством член-корреспондента РАН Матвеева В.Б.

На экспертном совете обсуждались результаты клинических исследований системной терапии больных распространенным уротелиальным раком. В данной группе пациентов доминируют мужчины пожилого и старческого возраста, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, нередко страдающие хронической мочевиной и имеющие нарушение оттока мочи из верхних мочевыводящих путей, сопровождающееся снижением почечной функции. Около 50% больных данной категории не получает специфического противоопухолевого лечения, по причине плохого соматического статуса.

Стандартным подходом к первой линии терапии местно-распространенного и метастатического уротелиального рака являются комбинированные режимы химиотерапии, основанные на препаратах платины. Во второй линии лечения в рандомизированном исследовании III фазы доказана эффективность только одного цитостатического препарата – винфлунина (n=253), продемонстрировавшего статистически значимое преимущество по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией в отношении частоты объективных ответов (ЧОО) (8,6% vs. 0%, p=0,0063), медианы безрегрессивной выживаемости (БПВ) (3,0 vs. 1,5 месяца, p=0,0012) и общей выживаемости (ОВ) (6,9 vs. 4,3 месяца, p=0,0403). Факторами риска ОВ являлись ECOG ≥1, метастазы в пе-

чень и анемия. Винфлуниин хорошо переносился больными. Наиболее распространенными нежелательными явлениями (НЯ) 3-4 степени тяжести являлись нейтропения (50%), слабость (19,3%) и запоры (16,1%); фебрильная нейтропения была зарегистрирована у 6,0% пациентов [12]. В исследовании IV фазы (n=750) результаты применения винфлунина оказались лучше, чем в III фазе клинических испытаний: ЧОО – 29%, медиана ОВ – 11,9 месяца. Частота нейтропений 3-4 степени тяжести колебалась от 1% до 23% при частоте фебрильных нейтропений 0-13%, запоров – от 5% до 22%, слабости – от 1% до 36% [1,2,3,4,5,6,7,8,9].

Альтернативой химиотерапии при распространенном уротелиальном раке является иммунотерапия ингибиторами белка программируемой клеточной смерти (PD-1) или его лиганда 1 типа (PD-L1). В первой линии терапии у больных с противопоказаниями к применению цисплатина на основании результатов исследований II фазы зарегистрированы атезолизумаб (анти-PD-L1) и пембролизумаб (анти-PD-1), использование которых рекомендовано только у пациентов с гиперэкспрессией PD-L1, подтвержденное тест-системами Ventana PD-L1 (SP142) Assay (≥5%) и Dako PD-L1 IHC 22C3 PharmDx Assay (≥10%) соответственно [11,14]. Во второй линии терапии после режимов, основанных на препаратах платины, зарегистрированы пембролизумаб (анти-PD-1, III фаза), атезолизумаб (анти-PD-L1, III фаза) и ниволумаб (анти-PD-1, II фаза). ЧОО на фоне терапии ингибиторами PD-1/PD-L1 составляет 13,4-21,1%, медиана ОВ – 8,6-10,3 месяца; частота НЯ 3-4 степени тяжести 15-17,5%. Пембролизумаб – единственный препарат данной группы с доказанным преимуществом ОВ по сравнению с химиотерапией доцетакселом, гемцитабином или винфлунином [10,18]. Несмотря на

увеличение ЧОО и ОВ на фоне иммунотерапии по мере увеличения экспрессии PD-L1 в опухоли, достоверных различий ОВ в зависимости от статуса PD-L1 не было выявлено ни в одном исследовании, поэтому PD-L1 тестирование для назначения анти-PD-1/PD-L1 агентов во второй линии лечения, в настоящее время, обязательным не является [16].

На основании анализа данных исследования III фазы, сравнивавшего винфлуниин с наилучшей поддерживающей терапией, был сформирован список групп препаратов, необходимых для симптоматического лечения больных распространенным уротелиальным раком, включающий лекарственные агенты 29 фармакологических групп. Наилучшая поддерживающая терапия показана не менее, чем 50% пациентов, не получающих противоопухолевого лечения.

Базируясь на представленных данных Совет экспертов заключил, что во второй линии терапии распространенного уротелиального рака у больных, получавших химиотерапию, основанную на препаратах платины, возможно назначение винфлунина или анти-PD-1/PD-L1 агентов пембролизумаба, атезолизумаба и ниволумаба. Винфлуниин показан пациентам с удовлетворительным соматическим статусом, без метастазов в печени и анемии или с одним из перечисленных факторов риска. Критериев селекции кандидатов для иммунотерапии, имеющих высокий уровень доказательности, нет. По мнению экспертов, у пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 предпочтение должно отдаваться иммунотерапии, у больных с PD-L1-негативными опухолями – винфлунину. В регистрационных исследованиях при метастатическом уротелиальном раке низкий уровень экспрессии PD-L1 встречался у 35–68% больных [13,15,17,19]. В третьей линии лечения больных, получивших анти-PD-1/PD-L1 аген-

ты, следует использовать винфлуниин. При винфлуниин-резистентных опухолях целесообразно назначение иммунотерапии. Пациенты с ECOG ≥2 являются кандидатами для наилучшей поддерживающей терапии.

БИБЛИОГРАФИЯ.

1. Retz M, et al. BMC Cancer 2015; 15; 455.
2. Medioni J, et al. Anticancer Drugs 2016; 16; 217.
3. Pistamaltzian N, et al. BMC Cancer 2017; 17; 493.
4. Holmsten K, et al. Oncol Lett 2016; 12; 1293-300.
5. Hussain SA, et al. Int J Oncol 2017; 50; 768-72.
6. Passalacqua R, et al. BMC Cancer 2017; 17; 493.
7. Castellano D, et al. BMC Cancer 2017; 14; 779.
8. Bellmunt J, et al. J Clin Oncol 2009; 27; 4454-61.
9. Bellmunt J, et al. J Clin Oncol 2010; 28; 1850-5.
10. Bajorin, D.F. et al. J Clin Oncol; 17:3173-3181 1999
11. Balar AV, et al. Lancet. 2017;389:67-76
12. Bellmunt J et al. J Clin Oncol 2009;27(27):4454-4461
13. Bellmunt J et al. N Engl J Med 2017;376:1015-1026
14. EAU Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer Guidelines 2018
15. Hoffman-Censits JH et al. J Clin Oncol 2016;34(Suppl 2S):Abstract 355
16. Patel MR et al. Presented at: ASCO-GU; February 16-18, 2017; Orlando, FL
17. Powles C et al. J Clin Oncol 2016;34:3119-3125
18. Raggi D et al. Ann Oncol. 2016;27:49-61
19. Rosenberg JE et al. Lancet 2016;387:1909-1920.

Материал предоставлен компанией Пьер-Фабр. Публикуется в редакции авторов.

FDA ОДОБРИЛО ПРИМЕНЕНИЕ АТЕЗОЛИЗУМАБА ПРИ ТРОЙНОМ НЕГАТИВНОМ РМЖ

Food and Drug Administration (FDA) в ускоренном порядке одобрило применение атезолизумаба в комбинации с наб-паклитакселом для лечения нерезектабельного местнораспространенного или метастатического тройного негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) у больных, чья опухоль экспрессирует PD-L1 (≥1%). Также FDA одобрило панель VENTANA PD-L1 (SP142) Assay в качестве диагностического метода отбора больных ТНРМЖ для лечения атезолизумабом.

Решение FDA основано на результатах исследования IMpassion 130. В нем приняли участие 902 больных нерезектабельным местнораспространенным или метастатическим ТНРМЖ,

которые не получали ранее лечение по поводу метастатической болезни. Пациентки были рандомизированы 1:1 в группы атезолизумаб 840 мг дни 1, 15 (или плацебо) + наб-паклитаксел 100 мг/м² в дни 1, 8, 15 каждые 28 дней до прогрессирования. Первичными конечными точками были выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) во всей популяции и отдельно в популяции пациентов PD-L1(+).

Образцы опухоли были проспективно проанализированы с помощью VENTANA PD-L1 (SP142) Assay в центральной лаборатории. Результаты тестирования учитывали как один из факторов стратификации, они же послужили основой для подгруппового

анализа.

Медиана ВБП для всей популяции составила 7,2 мес. в группе атезолизумаба и 5,0 мес. в группе плацебо (отношение рисков 0,62; p=0,0025). У больных, чьи опухоли экспрессировали PD-L1, медиана ВБП составила 7,4 мес. для больных, получавших атезолизумаб и наб-паклитаксел, и 4,8 мес. для больных, которые получали только наб-паклитаксел (ОР 0,60; p<0,0001). Частота объективных ответов составила 53% в группе атезолизумаба и 33% для больных, которые получали плацебо. Данные по ОВ еще не созрели.

Наиболее частыми нежелательными явлениями (≥20%) в группе атезолизумаба и наб-паклитаксела были

алопеция, периферическая полинейропатия, слабость, тошнота, диарея, анемия, запоры, кашель, головные боли, нейтропения, рвота и снижение аппетита.

Данное одобрение было ускоренным и основано только на данных ВБП. FDA не исключает того, что когда будут готовы основные результаты исследования, то они могут внести некоторые коррективы в существующие показания.

Рекомендуемая дозировка атезолизумаба составляет 840 мг внутривенно в течение 60 минут в дни 1, 15 + наб-паклитаксел 100 мг/м² в дни 1, 8, 15 каждые 28 дней до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Источник: FDA website. FDA approves atezolizumab for PD-L1 positive unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer. Last Updated: 03/08/2019.

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 4. 2019 – тираж
5000 экз. Заказ 1000.

Распространяется
бесплатно.

При перепечатке материалов
необходимо получить
разрешение редакции.