

РАК МОЛОЧНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ

C.2

ДИСКУССИОННАЯ  
СЦЕНА

C.4

НОВОСТИ  
ASCO GU 2022

C.5

НЕДАВНИЕ  
ПУБЛИКАЦИИ

C.9

ИММУНОТЕРАПИЯ

C.10



ОФИЦИАЛЬНАЯ ГАЗЕТА РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

# RUSSCO

Выпуск №03 • 2022

## МАРТ 2022

### *Дорогие коллеги, дорогие друзья!*

За окном – все признаки Весны, как в детских учебниках по природоведению: день стал длиннее, ночи – короче, все чаще слышится пение птиц, осели и потемнели сугробы, где-то уже побежали ручьи. Природа жива и готова проснуться. Этого ждали мы все –

хотя весна пришла иной, стилой, серой. Почти повсюду холод, и российским рекам еще долго томиться под толстым слоем льда. Но каждый день нас приближает к Настоящей Весне.

RUSSCO продолжает работу. Впереди, в марте и апреле – конференции по онкогинекологии, по опухолям ЖКТ, семинары и

вебинары по регионам в соответствии с составленной программой. На страницах мартовского номера газеты и на сайте мы по-прежнему знакомим вас с последними достижениями мировой онкологической науки – данными, представленными в крупных научных журналах и в материалах недавно прошедшего симпозиума

ASCO GU 2022. «Дискуссионная сцена» марта посвящена одной из вечно актуальных и наиболее сложных для каждого из нас дилемм – продолжать ли лечение онкологического пациента, приблизившегося к финальной черте, или отказаться от него, даже если какие-то опции еще остаются. В рубрике «Размышления в отрыве от рутины» ведущие онкологи страны Н.В.Жуков и Л.Г.Жукова снова подбрасывают нам интересную тему для обдумывания и, возможно, принятия к действию. Нам действительно о многом нужно задуматься сейчас – пока просыпается природа.

Позвольте всех прелестных дам, читающих эти строки, поздравить с промелькнувшим Международным днём 8 Марта. Мы с детства всегда привычно желали друг другу здоровья, любви и мирного неба над головой. Все эти пожелания порой казались обычными, даже банальными – но именно они и есть составляющие настоящего Счастья. Здоровья, Любви, Мира и настоящей Весны каждому из вас, дорогие читатели!

*Наталья Деньгина, главный редактор газеты RUSSCO и сайта [rosoncoweb.ru](http://rosoncoweb.ru)*



Джим Уильям Годвард (1861-1922) «Лициния», 1918 г., холст, масло. Частная коллекция

\*\*\*

Все это было, было.  
Все это нас палило.  
Все это лило, било,  
вздергивало и мотало,  
и отнимало силы,  
и волокно в могилу,  
и втаскивало на пьедесталы,  
а потом низвергало,  
а потом — забывало,  
а потом вызывало  
на поиски разных истин,  
чтобы начисто заблудиться  
в жидких кустах амбиций,  
в дикой грязи пристраций,  
ассоциаций концепций  
и – среди просто эмоций.

Но мы научились драться  
и научились греться  
у спрятавшегося солнца  
и до земли добраться  
без лоцманов, без лоций,  
но – главное – не повторяться.  
Нам нравится постоянство.  
Нам нравятся складки жира  
на шее у нашей мамы,  
а также наша квартира,  
которая маловата  
для обитателей храма.

Нам нравится распускаться.  
Нам нравится колоситься.  
Нам нравится шорох ситца  
и грохот протуберанца,  
и, в общем, планета наша,  
похожа на новобранца,  
потеющего на марше.

*Иосиф Бродский.  
Стихи о принятии мира.*

# ГЕНЫ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



**С.А.Тюляндин**  
Председатель Российского общества клинической онкологии, Москва

В прошлом году были опубликованы результаты двух важных популяционных исследований, посвященных изучению генов предрасположенности возникновения рака молочной железы.

В исследование Breast Cancer Association Consortium (BCAC) было включено 60 тысяч больных раком молочной железы и 53 тысячи здоровых женщин [1]. У всех включенных проведено секвенирование 34 генов с известной предрасположенностью и с подозрением на ее наличие для определения нарушений рамок считывания генов (protein-truncating variants) и точечных мутаций в патогенных доменах. Было определено, что нарушения рамок считывания 5 генов (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2*) ассоциированы с развитием рака молочной железы с высокой достоверностью ( $p < 0,0001$ ), и еще 4 гена (*BARD1*, *RAD51C*, *RAD51D*, *TP53*) повышали относительный риск возникновения рака молоч-

ной железы более чем в 2 раза ( $HR > 2,0$ ) с меньшей достоверностью ( $p < 0,05$ ). Для остальных 19 генов относительный риск возникновения рака молочной железы составлял существенно менее 2,0, что не позволяло утверждать об имеющейся предрасположенности. Точечные мутации генов *ATM*, *CHEK2* и *TP53* были достоверно ассоциированы с возникновением рака молочной железы ( $p < 0,001$ ) с примерно одинаковым значением относительного риска, как и при нарушении рамок считывания данных генов. При наличии мутаций генов *ATM* и *CHEK2* возрастал риск возникновения позитивного по экспрессии стероидных рецепторов РМЖ, в то время как мутации генов *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *RAD51C* и *RAD51D* ассоциировались с рецептор-отрицательным РМЖ.

В исследовании группы Cancer Risk Estimates Related to Susceptibility (CARRIERS) было проведено секвенирование 28 генов с возможной предраспо-

женностью к развитию РМЖ у 32247 больных и 32544 здоровых женщин [2]. Наличие мутации в 12 генах было ассоциировано с риском развития РМЖ. Наибольший риск отмечен при мутации генов *BRCA1/2*, умеренный риск – при мутации *PALB2*. Патогенные варианты генов *BARD1*, *RAD51C* и *RAD51D* ассоциированы с повышенным риском возникновения рецептор-негативного и тройного негативного фенотипов РМЖ, в то время как мутации генов *ATM*, *CDH1*, *CHEK2* предрасполагали к возникновению рецептор-позитивного РМЖ. Мутации в остальных 16 генах не влияли на увеличение частоты возникновения РМЖ.

Оба эти исследования указывают на необходимость расширения панели генов для диагностики наследственного РМЖ. Патогенные мутации генов *BRCA1/2*, определенные с помощью секвенирования последнего поколения, ответственны примерно за 50% всех наследственных вариантов. За другую половину ответственны

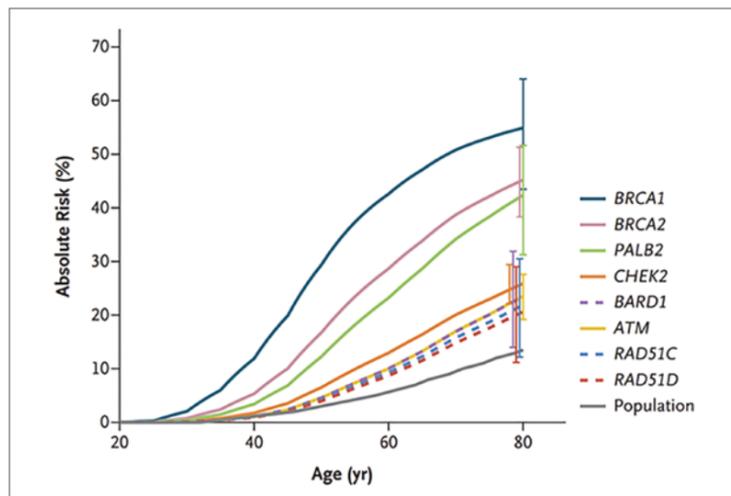
мутации в других генах предрасположенности. На состоявшейся конференции по диагностике и лечению раннего рака молочной железы в Сент-Галлене в 2021 году две трети участников проголосовали за расширение панели генов, необходимых для определения наследственной природы заболевания [3]. Это важно для организации скрининга носительниц этих генов. Для больных с высоким риском предрасположенности вследствие патогенных мутаций генов *BRCA1/2* и *PALB2* рекомендовано раннее начало скрининга с 30 лет с использованием маммографии и магнитно-ядерной томографии и последующим выполнением профилактической двухсторонней мастэктомии после 40 лет. При умеренном риске предрасположенности (*BARD1*, *CHEK2*, *CDH1*) рекомендовано раннее начало скрининга, при низкой частоте обнаружения патогенных мутаций и низком риске предрасположенности (*ATM*, *NF1*, *RAD51C*, *RAD51D*) выбор скрининговой стратегии может определяться семейным анамнезом. Знание наличия патогенных вариантов генов предрасположенности у больных РМЖ может оказать помощь в выборе лекарственной терапии, в частности, в назначении препаратов платины или PARP-ингибиторов, поскольку большинство из них относится к системе гомологичной

репарации спаренных оснований молекулы ДНК.

К сожалению, сегодня в стране возможно за средства ОМС выполнить секвенирование генов *BRCA1/2* только у заболевших, да и то не во всех регионах. В стране нет программ генетического тестирования здоровых людей при подозрении на наличие наследственной предрасположенности. Такое тестирование может быть проведено на платной основе. Его можно осуществить в Медико-генетическом научном центре (г. Москва) или воспользоваться сервисом компании «ОнкоАтлас», у которой есть набор для секвенирования Соло-HRR.

**Источники:**

1. Dorling L, Carvalho S, Allen J, et al. Breast cancer risk genes – association analysis in more than 113,000 women. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384: 428-439.
2. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, et al. A population-based study of genes previously implicated in breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384: 440-451.
3. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, Senn HJ, Winer EP, Gnant M; Panelists of the St Gallen Consensus Conference. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann. Oncol.* 2021; 32(10): 1216-1235.



**Рисунок 1.** Риск возникновения РМЖ у носительниц мутации в течение жизни [1].

**Таблица 1.** Взаимосвязь между частотой патогенных вариантов генов предрасположенности к РМЖ и относительным риском развития заболевания [1,2].

	Исследование BCAC			Исследование CARRIERS		
	Пациенты РМЖ (n=48526)	Контроль (n=50703)	HR	Пациенты РМЖ (n=32247)	Контроль (n=32544)	HR
<i>BRCA1</i>	515 (1,06)	58 (0,11)	10,57	275 (0,85)	37 (0,11)	7,62
<i>BRCA2</i>	754 (1,55)	135 (0,26)	5,85	417 (1,29)	78 (0,24)	5,23
<i>PALB2</i>	274 (0,56)	55 (0,11)	5,02	148 (0,46)	38 (0,12)	3,83
<i>CHEK2</i>	704 (1,4)	315 (0,62)	2,54	349 (1,08)	138 (0,42)	2,47
<i>ATM</i>	294 (0,6)	150 (0,29)	2,10	253 (0,78)	134 (0,41)	1,82
<i>BARD1</i>	62 (0,12)	32 (0,06)	2,09	49 (0,15)	35 (0,11)	1,37
<i>RAD51C</i>	54 (0,1)	26 (0,05)	1,93	41 (0,13)	35 (0,11)	1,2
<i>RAD51D</i>	51 (0,1)	25 (0,05)	1,8	26 (0,08)	14 (0,04)	1,72
<i>TP53</i>	7 (0,01)	2 (0,003)	3,06	19 (0,06)	2 (0,01)	–
<i>CDH1</i>	11 (0,22)	12 (0,02)	0,86	17 (0,05)	17 (0,05)	2,5
<i>NF1</i>	31 (0,06)	17 (0,03)	1,93	19 (0,06)	11 (0,03)	1,93

HR – относительный риск возникновения РМЖ в сравнении с контролем.    $p < 0,0001$     $p < 0,05$

**10 лет**  
Национальной программе Российского общества клинической онкологии  
**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ  
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ  
ДИАГНОСТИКИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

[WWW.CANCERGENOME.RU](http://WWW.CANCERGENOME.RU)

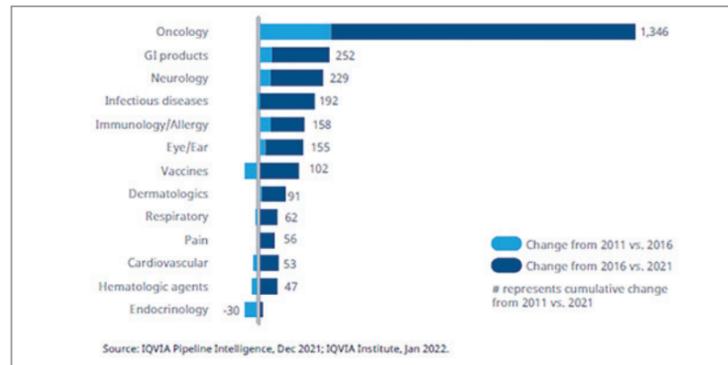
# КЛИНИЧЕСКИЕ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОНКОЛОГИИ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 10 ЛЕТ



**Вера Витальевна Карасева**  
Исполнительный директор RUSSCO, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

В 2021 году 930 препаратов находились в разработке для лечения редких онкологических заболеваний, что составляет 42% от общего числа исследуемых препаратов

онкологических заболеваний достигает 16%, что почти в 10 раз больше, чем успех, достигаемый для частых форм злокачественных новообразований. Вероятность того, что эти



**Число препаратов в клинических разработках с I фазы до подачи на регистрацию в различных терапевтических областях: 2011 год в сравнении с 2021 годом.**

Общее количество лекарственных препаратов, которые находились в клинических разработках в 2021 году, составило более 6000, что на 68% превысило показатели 2016 года. Продолжаются разработки инновационных средств и вакцин, направленных на лечение заболеваний в различных терапевтических областях, несмотря на изменение акцентов в период пандемии COVID-19.

Наибольшее число исследований лекарственных средств проводится в области онкологии, гастроэнтерологии и неврологии. При этом доля лекарственных препаратов, направленных на лечение инфекционных заболеваний и вакцин, в последнее время уменьшалась, но после начала пандемии COVID-19 отмечается значительный рост этого сегмента. Панель препаратов в клинических разработках вышла на плато в 2021 г. (всего 6085 продуктов). При этом рост изучаемых препаратов в активной стадии исследования (от I фазы до подачи заявки в регуляторные органы) составил менее 1% по сравнению с 2020 г. Но по сравнению с 2016 г. отмечено увеличение на 68%. Выход на плато в 2021 г., вероятнее всего, связан с замедлением научной деятельности в результате продолжающейся пандемии. Исследования в области онкологии остаются наиболее быстро развивающимися и составляют 37% (2226 препаратов) от общего числа в 2021 г.

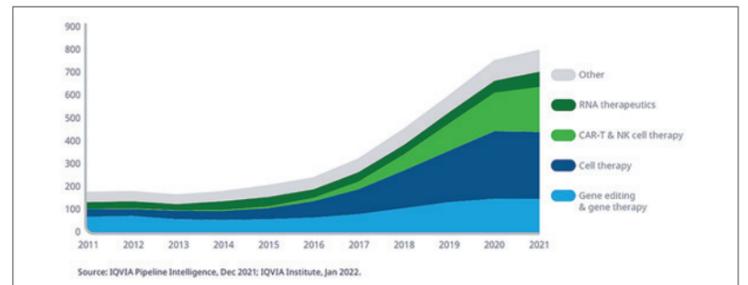
В онкологии количество препаратов, находящихся в клинических разработках, возросло вдвое, начиная с 2011 года, а наибольший рост отмечается с 2016 года.

показатель успеха в регистрации препаратов для редких онкологических заболеваний достигает 16%, что почти в 10 раз больше, чем успех, достигаемый для частых форм злокачественных новообразований. Вероятность того, что эти препараты перейдут в более поздние фазы исследований и в итоге придут в клиническую практику, очень высока. Таргетная низкомолекулярная терапия и биотерапия продолжают развиваться как для лечения редких, так и для более частых форм злокачественных новообразований. Они включают большое число новых средств для иммунотерапии, ингибиторов контрольных точек и ингибиторов киназ. Несмотря на то, что биотерапевтические препараты следующего поколения представляют все же меньшую долю в общем объеме клинических разработок, клеточная, генная и РНК-терапия представляется более перспективной для персонализированной терапии в онкологии. Так, биотерапия следующего поколения для лечения редких видов опухолей составляет четверть в клинических разработках. Поскольку применение большинства таргетных препаратов или препаратов следующего поколения связано с выявлением генетических мутаций или других биомаркеров, использование сопутствующей диагностики должно стать более доступным, чтобы обеспечить более точное и эффективное лечение онкологических пациентов.

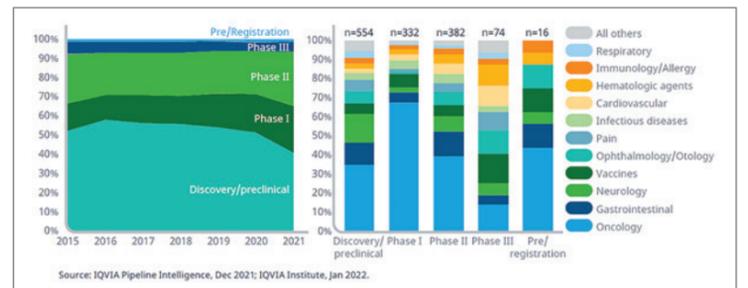
В 2021 году 930 препаратов находились в разработке для лечения редких онкологических заболеваний, что составляет 42% от общего числа исследуемых препаратов в онкологии. Показатель успеха в регистрации препаратов для редких

препаратов перейдут в более поздние фазы исследований и в итоге придут в клиническую практику, очень высока. Таргетная низкомолекулярная терапия и биотерапия продолжают развиваться как для лечения редких, так и для более частых форм злокачественных новообразований. Они включают большое число новых средств для иммунотерапии, ингибиторов контрольных точек и ингибиторов киназ. Несмотря на то, что биотерапевтические препараты следующего поколения представляют все же меньшую долю в общем объеме клинических разработок, клеточная, генная и РНК-терапия представляется более перспективной для персонализированной терапии в онкологии. Так, биотерапия следующего поколения для лечения редких видов опухолей составляет четверть в клинических разработках. Поскольку применение большинства таргетных препаратов или препаратов следующего поколения связано с выявлением генетических мутаций или других биомаркеров, использование сопутствующей диагностики должно стать более доступным, чтобы обеспечить более точное и эффективное лечение онкологических пациентов.

В 2021 году 804 биотерапевтических препарата следующего поколения находились на разных этапах клинических разработок от I фазы до регистрации регуляторными агентствами в различных терапевтических областях. Под термином «препараты следующего поколения» понимают клеточную терапию, генную терапию, редактирование генома, подавление нуклеотидов и РНК или мРНК терапию. Количество исследований биотерапевтических препаратов следующего поколения возросло на 27%



**Биотерапевтические препараты следующего поколения в клинических разработках от I фазы до подачи в регуляторные органы в различных терапевтических областях, 2011-2021 гг.**



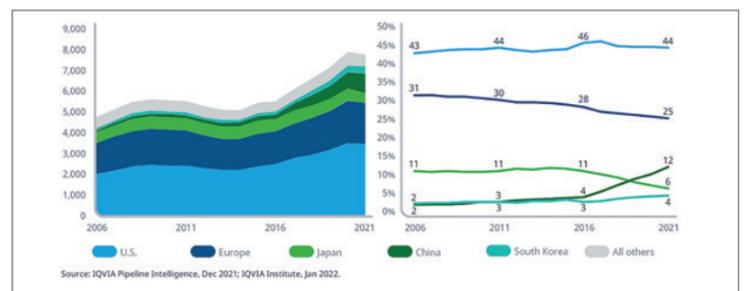
**Предклинические и клинические разработки биотерапевтических препаратов следующего поколения в различных терапевтических областях, 2011-2021 гг.**

по сравнению с 2016 годом. Клеточная терапия составляет наибольшую долю клинических разработок в этом направлении, и более 40% из них изучаются для лечения преимущественно часто встречающихся солидных опухолей. Несмотря на то, что изучение терапии CAR-T и естественными клетками-киллерами (NK) началось в 2012 году, 199 препаратов находятся в клинических разработках, что занимает 2 место среди биотерапевтических препаратов, находящихся в исследованиях. Значительное количество нежелательных явлений в клинических исследованиях привело к разработке профилактических мер для обеспечения более высокого уровня безопасности пациентов при исследовании этой группы препаратов.

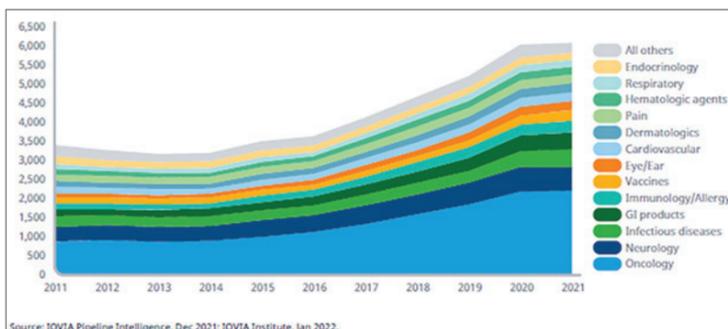
Почти две трети (886) исследований биотерапевтических препаратов следующего поколения находятся на ранних фазах исследований (предклиническая и I фаза) и меньшее количество на поздних, подчеркивая быструю эволюцию этих методов лечения на сегодняшний день. Чис-

ло открытий и доклинических исследований лекарственных средств следующего поколения значительно снизилось в 2021 г., вероятно, в результате перерывов в работе с 2020 по 2021. Онкология по-прежнему составляет основную часть разработок биотерапевтических препаратов нового поколения, однако растет количество исследований и в других областях медицины. В настоящее время более 3200 компаний и более 200 академических или исследовательских групп по всему миру участвуют в создании и клинических разработках лекарственных средств в разных областях медицины.

Доля США в мировом объеме исследований во всех областях медицины остается неизменной и за последние 15 лет сохраняется на уровне 40%. Доля Европы снизилась с 31% до 25% за последние 15 лет, при этом абсолютное количество активных программ выросло на 32% — с 1492 до 1966. Компании со штаб-квартирой в Японии столкнулись со снижением доли исследовательского объ-



**Число препаратов в клинических разработках от I фазы до регистрации и доля разработок по странам, 2006-2021 гг.**



**Число препаратов в клинических разработках с I фазы до подачи на регистрацию в различных терапевтических областях, 2011-2021 гг.**



**Число клинических разработок от I фазы до подачи на регистрацию в зависимости от типа злокачественного новообразования: 2011-2021 гг.**

ема с 11% до 6% в 2021 году. Лекарственные препараты от компаний со штаб-квартирой в Китае уже сейчас составляют 12% от общего числа клинических разработок (5 лет назад их доля составляла 4%, а в 2006 году — 2%), что связано с недавними большими инвестициями, сделанными в области естественных наук в этой стране. Доля Южной Кореи остается относительно стабильной, несмотря на значительный рост перспективных исследований на ранней стадии.

# ДИСКУССИОННАЯ СЦЕНА. КОГДА ФИНАЛ БЛИЗОК: ЛЕЧИТЬСЯ, ЧТОБЫ ЖИТЬ – ИЛИ ЖИТЬ, ЧТОБЫ ЛЕЧИТЬСЯ?



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

К сожалению, лечение большинства больных с диссеминированными солидными «взрослыми» опухолями носит паллиативный характер, а значит, рано или поздно пациент подходит к черте, когда дальнейшая противоопухолевая терапия уже не принесет ему пользы. С этим, думаю, вряд ли многие поспорят – тех, кто готов вводить противоопухолевые препараты, облучать или оперировать до последнего вздоха пациента, я практически не встречал (хотя были и такие, но их было подавляющее меньшинство). Однако с ситуацией, когда лечение проводилось значительно дольше, чем приносило пользу больному, мне приходилось сталкиваться гораздо чаще. Особенно характерно это оказалось для «детской» практики (в которую я погружаюсь все больше и больше), где онкологи/гематологи-педиатры, искренне мотивированные на куративное лечение, периодически переносят его подходы, равно как и «азарт», на лечение паллиативное, однако и во взрослой онкологии подобные ситуации не редки. Но, как мне кажется, основной вопрос не в том, останавливаться ли с терапией (очевидно, что рано или поздно надо будет это делать), а основной вопрос – когда останавливаться. Ведь, согласно многочисленным исследованиям, проведенным в разных странах, разными группами, получается один и тот же результат: в случае, если предполагаемая продолжительность жизни пациента невелика (обычно речь идет о 3-6 месяцах), то активная позиция врача, проводящего попытки лекарственного или другого противоопухолевого лечения, помещающего больного в отделение интенсивной терапии для продления жизни, этой самой жизни не прибавляет, но при этом значительно ухудшает ее качество по сравнению с позицией «отпустить» пациента пожить дома или в клинике, проводящей паллиативное лечение (хосписе) [1].

Но как определить, когда и не рано, и не поздно – а «в самый раз» остановиться в своих попытках воздействовать на опухоль и признать, что настало время лишь симптоматической терапии? Подобный вопрос не

является праздным, так как несвоевременная «остановка» может значимо повлиять на судьбу больного: преждевременный «стоп» лишает пациента возможности получить эффективное лечение (о чем наверняка скажет мой «оппонент»), но и переход «черты целесообразности» приводит к неразумному использованию безграничных ресурсов системы здравоохранения, ненужной токсичности и потере качества жизни на фоне проведения бесполезного для пациента лечения. Другими словами, как определить, живет ли наш пациент благодаря тому, что мы его лечим (т.е. наше лечение продлевает его жизнь или хотя бы улучшает ее качество), или он живет благодаря биологии болезни, которая дает нам возможность продолжать лечение, не приносящее никакой пользы – больной живет, потому что мы его лечим, или мы его лечим, потому что он живет?

«Хорошо», если при данном заболевании просто нет дополнительных опций, которые можно было бы использовать, тогда все становится ясным само собой – лечить больше нечем, а значит и незачем. Но таких заболеваний остается все меньше и меньше, да и варианты с off-label никто не отменял – в большинстве случаев при желании всегда можно найти, что применить во 2, 3, 5 или 10 линии терапии. Если честно, я далек от идеи строго ограниченного числа линий терапии – 2 (3, 4 или 5), потому – всё, домой вне зависимости от клинической ситуации. Более того, я искренне уверен, что далеко не все методы лечения можно (и нужно) пропускать через исследования III фазы с общей выживаемостью в качестве первичной конечной точки. Многие режимы «поздних» линий мы с успехом внедрили и используем на основании II фаз, не приведших к регистрации по данному показанию, особенно это касается режимов, использующих цитостатики, «вышедшие в тираж», регистрацию которых в поздних линиях, конечно, никто и никогда не будет «спонсировать» из чисто научного интереса, и они так и останутся off-label с точки зрения регистратора, «ущербными» с точки зрения апологетов доказательной медицины. Да и в силу разнообразия клинических сценариев, которое нарастает с каждой последующей линией терапии, выявлять выигрыш в усредненной популяции становится все сложнее, но это не значит, что его вообще нет. Личный опыт показывает, что популяция, выигрывающая от подобного лечения, есть – пациенты с действительно глубокими и долгими ремиссиями на фоне поздних линий терапии. Но есть и другой опыт – когда после остановки лечения пациенты жили еще достаточно долго (значимо дольше, чем на фоне бесконечных попыток «помочь») и не хуже, чем на его фоне, при этом не испытывая побочных эффектов терапии.

На самом деле я вряд ли так сильно отличаюсь от своего «оппонента». Скорее всего, и он, как человек профессиональный и адекватный,

уверен, что лечение должно проводиться лишь до той поры, пока оно приносит клинически значимую пользу конкретному пациенту – сдерживает прогрессию опухоли, уменьшает симптомы, продлевает жизнь. И пока не доказано обратное, видя противоопухолевый эффект от используемого режима, и я, и он предполагаем, что достигаем этих целей. Вопрос лишь в том, когда же наступает тот момент, когда ожидаемая польза терапии уже не окупает ее цену, или вообще отсутствует. И кто должен этот момент определять? Тут, увы, как говорил один из «ответственных работников» политического фронта (не ручаюсь за дословность), проходит тонкая красная линия, которую нельзя пересекать, но о том, где она конкретно проходит, вы узнаете, только когда ее пересечете.

Как определить эту линию? Исходя из рекомендаций? Наверное, но только отчасти – да. Беда в том, что однозначных рекомендаций об отказе от терапии не так уж и много, и они, как ни странно, касаются ранних линий лечения. Например, взяв немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) без драйверных мутаций с ECOG 3-4: здесь в рекомендациях мы видим однозначный призыв даже не начинать лечение, а сразу отправить больного «на симптоматику». Но всегда ли мы следуем даже этим рекомендациям? А если это молодой пациент, изъявляющий осмысленное желание бороться до конца, родственники которого готовы обеспечить адекватное сопроводительное лечение? А если это не исходно ECOG 3-4, а ухудшение состояния у пациента с ALK-позитивным НМРЛ, которого мы лечили анти-ALK-терапией уже 4-5-6 лет и успели сродниться, а запасы таргетных опций уже закончились и осталась только химиотерапия? А если речь идет о 3 безуспешных линиях химиотерапии (именно безуспешных, т.е. вообще без эффекта) и попытки облучения у больной распространенным раком молочной железы с поражением только кожи и мягких тканей – да, лечение явно неэффективно, но проживет она еще долго. Остановиться, отправив домой или в хоспис, или попробовать что-то еще? Может быть, хотя бы с «психотерапевтической» целью, что-

бы у пациентки не было ощущения что ее «бросили» – подумает врач, да и назначит 4, а потом и 5 линию терапии. И, возможно, у кого-то даже добьется временного эффекта, что поддержит его в следующих подобных попытках, большинство из которых, к сожалению, будут безуспешными.

Так как же определить точку финальной попытки? Да, безусловно, есть рекомендации, но как было сказано выше, далеко не для всех ситуаций, и далеко не «универсальные» (всегда имеющие исключение). Да, есть критерии (хотя тоже неоднозначные, не универсальные) об определении той самой предполагаемой продолжительности жизни в 3-6 месяцев, которая является поводом для прекращения противоопухолевого лечения. Но, в любом случае, если нет императивных рекомендаций, врач, принимая решение, исходит из своих представлений о «добре и зле». И вот здесь, как нам кажется, кроется основная причина неадекватно позднего прекращения лечения. Мотивации:

1. Раз пациент в состоянии получить лечение – значит должен что-то получать (лечить всегда лучше, чем оставить в покое – далеко не доказанный аргумент).
2. Если я продолжаю лечить и назначаю что-то «в дорогу», пациент умрет более спокойно, т.к. у него не будет ощущения, что от него отказались (увы, оно просто возникнет чуть позже – остановиться все равно придется).
3. Родственники хотят сделать все возможное (родственники хотят это сделать не для него, а для себя – чтобы СЕБЯ нельзя было в чем-то упрекнуть, когда пациент умрет, ибо «мы сделали все, что могли»).
4. Мне дискомфортно говорить с пациентом, что все закончилось, лучше уж попробовать что-нибудь.
5. Вдруг я сейчас откажусь от лечения, а он (родственники) обратятся в другую клинику, где все же дадут терапию и получат эффект, а я буду выглядеть глупо...

Эти мотивации, как мне кажется, являются абсолютно неправильными, т.к. они представлены мотивами всех сторон «процесса» (врача, родственников) – кроме мотиваций самого пациента. Да и озвученная мотивация самого пациента иногда может быть весьма условной (хотя, без сомнений, именно она должна быть ведущей при принятии решения): кто-то не хочет «расстраивать» родственников и готов продолжить лечение, которого сам не хочет, кто-то не до конца понимает реальные перспективы, а доктор не в состоянии их адекватно донести.

И здесь есть весьма простой и нетрудозатратный путь к осмысленному (а может быть, и правильному, но об этом судить вам) решению проблемы с определением места залегания красной линии – представить, что бы выбрали в этой ситуации для себя вы сами. Не для папы, ни для мамы, ни для жены/мужа или близких друзей (тут может включиться фактор «чтобы не в чем себя было упрекнуть»), а именно для самого себя – человека, которого вы знаете, который знает все о возможных вариантах лечения или нелечения. И если ваш выбор будет «лечить», смело предлагайте терапию пациенту. Но, скорее всего, в ряде случаев вы однозначно скажете «нет», причем не только в отношении 3-4-5 линии лечения – возможно, и в отношении первой. Нет – не оправдывает ожидаемый выигрыш ожидаемых потерь. А значит, если пациент сам не настаивает на продолжении лечения, можно и признаться, что мы больше ничего не можем сделать. Сначала признаться себе, потом – ему.

## Источники:

1. Earle CC, Landrum MB, Souza JM, Neville BA, Weeks JC, Ayanian JZ. Aggressiveness of cancer care near the end of life: is it a quality-of-care issue? *J Clin Oncol.* 2008 Aug 10; 26(23):3860-6. doi: 10.1200/JCO.2007.15.8253.
2. Reljic T, Kumar A, Kloksieben FA, Djulbegovic B. Treatment targeted at underlying disease versus palliative care in terminally ill patients: a systematic review. *BMJ Open.* 2017 Jan 6; 7(1):e014661. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014661. PMID: 28062473; PMCID: PMC5223692.

## КОММЕНТАРИЙ ЭКСПЕРТА Жить, чтобы лечиться – чтобы жить



**Митин Тимур**  
Университет Здоровья и Науки Орегона,  
Отделение радиационной медицины, Портленд, США

Эх!.. Баттлы и дискуссии. Когда двух людей просят доказать, что серое – это, скорее, белое, либо, скорее, черное – в результате они или соглашаются, что серое, как ни крути, и есть серое, или будут глупо отстаивать

свои позиции. Последний вариант я наблюдаю, когда задеты честь, опыт и экономическая зависимость профессионала, отстаивающего свою точку зрения. Ну, скажем, оперировать или облучать.

Но у нас идет философский дискурс на тему смерти. Когда ее принять – чуть раньше или чуть позже. Как себя вести в последние месяцы, недели и дни, как ее встретить. Более того, обсуждаем мы не свое собственное решение для себя, которое – увы – встанет и перед нами когда-то, а решение онколога для своего пациента, у которого свои собственные представления, страхи, надежды и традиции. Нам бы потребовалось намного больше времени, чтобы попытаться вникнуть во все детали составляющего этого решения, которое часто бывает переменчивым:

Продолжение на стр.5

Начало на стр.4

сегодня кажется, что сил больше нет бороться – а с утра пациент просыпается с новым настроением.

Мой оппонент призывает использовать формулу «признаться себе». Я с ним полностью согласен. И думаю, что этой формулой руководствуются – осознанно или неосознанно – большинство наших коллег клиницистов. Проблема в том, что каждый врач индивидуален, а следовательно, мнение и решение будут индивидуальны и субъективны. Один врач «для себя» решит, что все, дальше – красная черта. Другой решит, что черта еще далеко, а надежда умирает последней.

После окончания медицинской школы для того, чтобы поступить в специализированную 4-годичную ординатуру по радиотерапии, я провел год в общей интернатуре, где лечил госпитализированных пациентов с различными заболеваниями. Интернатура была в небольшом городском госпитале в штате Орегон – первом штате в США, где была легализована эвтаназия. Духом свободы от перелечивания до смерти были пронизаны все лекции, все обсуждения с пациентами. Хорошо помню, как к нам попал пациент с сильной одышкой. КТ грудной клетки показала местнораспространенную опухоль, биопсия была сразу выполнена и подтвердила плоскоклеточный рак. Заведующий отделением пришел обсудить диагноз с пациентом и представил ему варианты лечения III стадии НМРЛ, делая упор на слишком маленьким шансом на излечение и на слишком тяжелых осложнениях после существующих вариантов лечения – операции, химиотерапии и лучевой терапии. Хоспис в том разговоре стоял на первом месте.

После окончания годовой общей интернатуры я оказался в мекке (или одной из мекк) американской онкологии – Гарвардской клинике в Бостоне. Четыре года радиотерапевтического обучения были разбиты на 3-месячные ротации по разным нозологиям, и моя первая ротация оказалась связана с патологией ЦНС. Не закончив свою первую ротацию, я пришел к директору ординатуры и сказал, что сделал ошибку с выбором медицинского направления, мол, прошу мне разрешить уйти в другую область. Мне было больно и дико смотреть, как пациентам с метастазами в мозг прикручивали тяжеленную железную скобку к черепу, с которой они проводили целый день в нашей клинике, чтобы к вечеру получить стереотаксическое облучение на очередную опухоль [1]. Порой такие пациенты приходили к нам в 10-й, 15-й, 20-й раз, и иногда я узнавал, что они умирали ночью после облучения – не из-за облучения, а потому что системное прогрессирование уже давно перешло через красную линию, но им врачи не предлагали остановиться, а вселили надежду, что локальный контроль поможет удержать развитие болезни. Директор моей программы меня внимательно выслушал и согласился со мной, что такой подход – не единственный и не самый правильный, и попросил меня дать шанс радиотерапии. Последующие ротации убедили меня, что радиотерапия – это, пре-

жде всего, клиническая онкология, сочетающая в себе и знания о биологии рака, и хорошее представление о возможных системных вариантах и их побочных эффектах, и умение работать в мультидисциплинарной команде, и главное – умение услышать пациента, помочь преодолеть все стадии принятия страшного диагноза и поддержать пациента в его решении. А уж техническая сторона ЛТ – какую дать дозу, за сколько фракций и на какие окоптуренные участки – это просто необходимая база знаний, со временем и опытом переходящая в своего рода искусство.

В своей клинической практике моя позиция особенно не отличается от позиции моего «оппонента», как мне кажется по его великолепным лекциям и статьям. Более того, те, кто слышал мои доклады и участвовал в мастер-классах по окоптуриванию, хорошо знают мое кредо – мы, радиотерапевты, первые должны подвергать сомнению необходимость назначения курса ЛТ каждому пациенту. Если облучение не приводит к улучшению качества и/или продолжительности жизни, то и частые и редкие побочные эффекты ЛТ должны быть аккуратно взвешены против вероятного улучшения локального контроля. Я против адьювантного облучения пациента после радикальной простатэктомии, если послеоперационный ПСА не увеличен, против послеоперационной лучевой терапии при 3 стадии НМРЛ, против послеоперационной ЛТ у пожилых (свыше 65 лет) пациенток с I стадией люминального РМЖ.

Вернемся к теме неизлечимых онкологических пациентов. Как радиотерапевт, я не должен принимать решение о назначении энной линии системного лечения и понимаю, насколько это решение тяжело принимать моим коллегам химиотерапевтам. А вот назначение паллиативной ЛТ очень часто связано с принятием решения о целесообразности системного лечения. И это, на мой взгляд, неверная формула. Паллиативная ЛТ зачастую используется редко, поздно и неправильно во многих центрах или не используется вообще, потому что исторически использовалась именно так – редко, поздно и неправильно. Пока у онкологического пациента есть симптомы, связанные с ростом опухоли (болевым синдромом, кровотечением, обструкция, неврологических отклонения), паллиативная ЛТ в режиме от одной до пяти фракций – эффективный способ уменьшить симптоматику без значимой токсичности. Облучать стереотаксисом трехмиллиметровый очаг в мозгу на последней стадии лечения – это то самое неправильное использование ЛТ, из-за которого я чуть было не бросил мою профессию. А вот назначить несколько фракций на кровоточащую опухоль, облучить средостение, когда увеличивающийся лимфоузел давит на пищевод или трахею, – это правильно всегда, когда пациенту это нужно. Если пациент страдает и хочет уменьшения своих симптомов и готов приехать в радиотерапевтическое отделение на короткий курс облучения – я не могу себе представить, где бы я прочертил красную линию, после которой я бы отказал пациенту. Даже пациентам,

которых ведет служба хосписа, одна фракция паллиативной ЛТ может дать больше, чем постоянно увеличивающиеся дозы морфина. Если дозы морфина возрастают быстро, способность пациентов общаться адекватно с семьей, родными и любимыми людьми в течение последних недель и дней значительно нарушается. Опиаты заглушают возможность полно проживать моменты оставшейся жизни: делиться уроками мудрости с детьми и внуками, смотреть в глаза любимых людей, пересматривать любимые фильмы и вспоминать самые значительные эпизоды жизни. Паллиативная помощь и программа хосписа, несомненно, нужна таким пациентам – и паллиативная ЛТ должна быть частью этой помощи, без длительных курсов, с возможностью получить консультацию, укладку, окоптуривание, планирование и само лечение в течение всего нескольких часов одного дня. Это возможно. Это правильно. И если пациенту два часа, проведенные в радиотерапевтическом отделении, помогли на следующий день уменьшить дозу морфина, и пациент смог открыть глаза и в последний раз улыбнуться своим близким – это лечение было своевременное и правильное.

Несколько лет назад ко мне на консультацию пришел пациент со своей женой. Он был гражданским пилотом, она была стюардессой. Он приехал в наш город, чтобы дожить свои считанные дни, ни о каком лекарственном лечении не было больше разговоров. Страдая накоплением плевральной жидкости из-за диагноза НМРЛ, пациент ранее получил плевральный катетер, вокруг которого стала расти опухоль. Катетер хуже работал, пациент задыхался и страдал от боли в той части грудной клетки, где опухоль вышла на поверхность. Я облучал пациента, дав несколько сеансов с явной положительной динамикой. Он прожил еще 3 месяца, смог организовать встречу с родственниками, друзьями и коллегами на белоснежном мексиканском пляже. Сеансы паллиативной ЛТ, вероятно, продлили ему жизнь, но главное – сделали его последние дни более счастливыми, наполненными, качественными. Я не ставил перед ним никаких красных линий. Он знал, что летит на пустом баке, и сам принимал решение, когда закончить свой полет.

В конце 2016 года вышла статья в журнале Ланцет – анализ рандомизированного исследования QUARTZ из Великобритании и Австралии, в котором больные с НМРЛ с метастазами в мозг, которые не были кандидатами для краниотомии или стереотаксической радиохирургии, были рандомизированы либо на лечение стероидами, либо на стероиды плюс облучение всего мозга в режиме 20 Грей за 5 фракций [2]. Анализ не показал никаких преимуществ в облучении всего мозга – не только с точки зрения общей выживаемости, но и с точки зрения качества жизни больных. А в январе 2017 года, сразу после рождественских и новогодних праздников, прежде абсолютно здорового 50-летнего мужчину привезли в мою больницу в бессознательном состоянии. МРТ мозга показала большое количество мелких метастатических очагов – «слишком мно-

го, чтобы их посчитать», как было написано в заключении радиолога. КТ грудной клетки показала опухоль в легком с увеличенными лимфатическими узлами – картина метастатического рака легкого, впервые диагностированного. Меня попросили проконсультировать его. Когда я вошел в его палату, то увидел рядом с пациентом его молодую жену в полной растерянности, двух пацанов лет 12 и 8. Они не были готовы к этому диагнозу, свалившемуся на них как гром среди бела дня, они не были готовы потерять своего отца и мужа, даже не попрощавшись с ним.

Это было очень сложное для меня решение. Пациент без сознания, результаты рандомизированного исследования – всё говорило мне, что нужно объяснить семье безысходность положения, извиниться за невозможность помочь и покинуть палату пациента. Но на меня смотрели три пары глаз, и они просили о помощи, просили хотя бы дать им надежду. Я объяснил жене пациента, что скорее всего облучение не поможет, рассказала ей про рандомизированное исследование. Но она попробовала поговорить... Мы в тот же день начали курс облучения всего мозга – в режиме 20 Гр за 5 фракций. Через 2 дня пациент пришел в себя, на последнюю фракцию он пришел сам в наше отделение – на своих ногах. Через неделю ему сделали бронхоскопию с биопсией лимфоузлов, и гистологический анализ показал аденокарциному с мутацией EGFR. Мой коллега – медицинский онколог – назначил курс терапии препаратом эрлотиниб. Спустя год этот пациент вернулся ко мне с болями в шее. К тому моменту он продолжал работать, пришел на прием со своей женой, дети были в школе. Я облучил его шейные позвонки в паллиативном режиме, боль значительно уменьшилась, и через пару месяцев после этого вся семья переехала из дождливого Портленда в солнечный Майами. Как хорошо, что я не прочертил красную линию этому пациенту в январе 2017 года, а исполнил желание его жены – просто попробовать, дать шанс. Если бы мы принимали решение «для себя», то, вероятно, результаты рандомизированного исследования QUARTZ определили бы наше решение – мы

воспитаны в системе координат фаз исследования. Крупное исследование 3 фазы давит на нас, клинических онкологов, сильнее, чем родительское «так надо».

Результаты рандомизированных исследований нам нужно знать, обязательно нужно. Но и понимать, что онкология не стоит не месте, – тоже, ибо с каждым годом мы открываем новые мутации, находим к ним новые препараты, и нам нужно учиться интегрировать в свою клиническую практику старые навыки и новые знания, а иногда пытаться заглянуть в будущее и попытаться предугадать, как будут лечить «для себя» – значит иногда не дать шанс, о котором мы не подозреваем, значит иногда раньше времени опустить свои руки и сказать пациенту, чтобы он опустил свои. На мой взгляд, нужно говорить пациенту правду, обрисовывать реалистичную картину, основанную на статистических данных из клинических исследований, – а потом слушать и слышать ответ пациента. И если пациент хочет жить, чтобы лечиться, в надежде, что благодаря лечению он будет жить, значит, нужно быть рядом и вместе выбирать методику лечения. Иногда это просто наблюдение, чисто паллиативное вмешательство, во многих случаях – поиски новых клинических исследований различных фаз, как в своих центрах, так и в конкурирующих центрах, находящихся либо через дорогу, либо через океан.

#### Источники:

1. Safaee M, Burke J, Mcdermott M. *Techniques for the Application of Stereotactic Head Frames Based on a 25-Year Experience.* *Cureus.* 2016 March 25; 8(3): e543.
2. Mulvema P, Nankivell M, Barton R, Faivre-Finn C, Wilson P, McColl E, Moore B, Brisbane I, Ardron D, Holt T, Morgan S, Lee C, Waite K, Bayman N, Pugh C, Sydes B, Stephens R, Parmar MK, Langley RE. *Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial.* *Lancet.* 2016 Oct 22; 388(10055): 2004-2014.

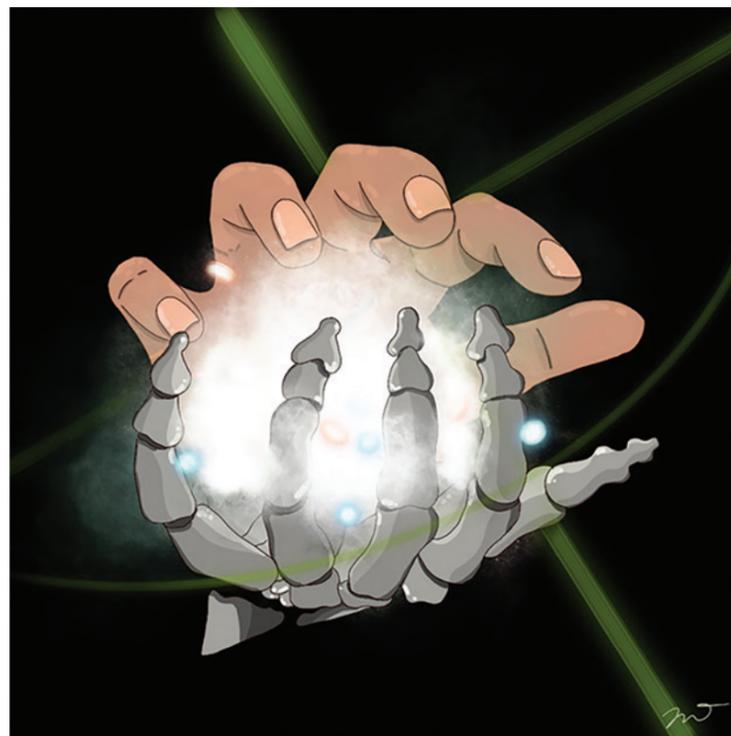


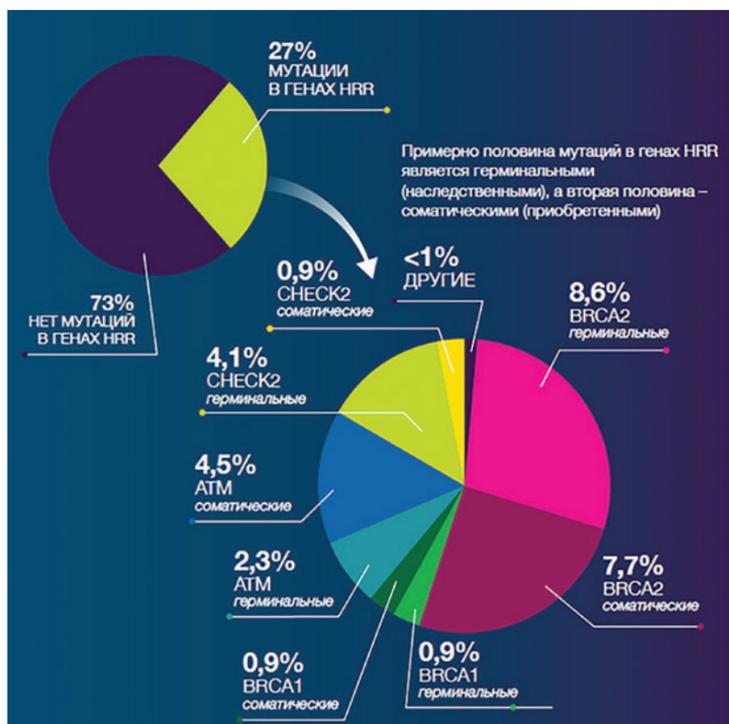
Рисунок. Нина Митин, 15 лет.

# НОВОСТИ ASCO GU 2022

## ИНГИБИТОРЫ PARP ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОМ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. Результаты исследований PROpel и MAGNITUDE

Частота выявления герминальных и соматических мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК (HRR) при кастрационно-резистентном раке предстательной железы (КРПЖ) может достигать 15-25% (BRCA1, BRCA2, FANC, ATM, PALB2, RAD50, RAD51, NBN, MRE11, BLM, и ATR.). Большая часть мутаций при метастатическом КРПЖ выявляется в гене BRCA2 (8,6%, рис.1).

На ASCO Genitourinary Cancers Symposium 2022 представлены результаты двух исследований, посвященных изучению эффективности ингибиторов PARP при мКРПЖ. Объективно нельзя сравнивать эти два исследования, так как изучались разные препараты в различных популяциях больных.



**Рисунок 1.** Распространенность мутаций в генах (HRR) при раке предстательной железы.

### PROpel

В исследовании 3 фазы PROpel было показано, что добавление олапариба к абиратерону и преднизолону позволяет достигнуть rPFS (выживаемость без прогрессирования) 24,8 мес. при мКРПЖ независимо от наличия мутаций в генах семейства HRR.

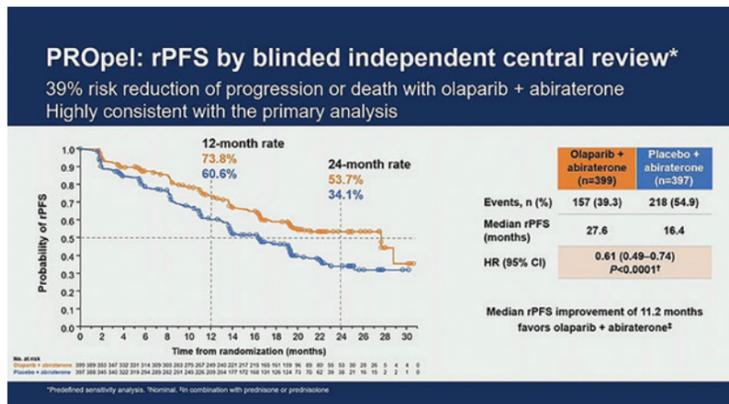
796 пациентов, включенных в исследование, были рандомизированы в 2 лечебные группы в соотношении 1:1:

- олапариб 200 мг 2 раза в день + абиратерон 1000 мг/сут. (+ преднизолон 10 мг/сут.);
- плацебо + абиратерон 1000 мг/сут. (+ преднизолон 10 мг/сут.).

Больные в исследовании были стратифицированы в группы в зависимости от локализации метастазов и предшествующей терапии на основе таксанов. Первичной конечной точкой исследования была rPFS, вторичными – общая выживаемость, частота достижения объективного ответа, частота выявления герминальных и соматических мутаций в генах HRR и токсичность терапии.

Средний возраст участников исследования составил 69,5 лет, у большинства (70,1%) ECOG статус был оценен как 0. В группе олапариба мутации в генах HRR выявлены у 27,8% пациентов, в группе плацебо – у 29,0%.

В общей когорте пациентов добавление олапариба к абиратерону и преднизолону позволило увеличить rPFS с 16,4 мес. до 27,6 мес. (OR=0,61; 95% ДИ 0,49-0,74), однолетнюю ВВП – с 60,6% до



**Рисунок 2.** rPFS в исследовании PROpel.

73,8% и двухлетнюю ВВП – с 34,1% до 53,7% (рис.2). Частота объективного ответа в группе с олапарибом достигла 58,5% против 48,1% в группе плацебо.

Частота регистрации НЯ любой степени в группе олапариба достигла 97,2%, развитие НЯ 3 степени выше отмечено у 47,2%. Токсичность послужила причиной прекращения терапии у 13,8% больных этой когорты.

### MAGNITUDE

В исследовании 3 фазы MAGNITUDE было показано, что добавление нирапариба к абиратерону и преднизолону позволяет значительно увеличить rPFS в 1 линии терапии мКРПЖ у пациентов с мутацией в генах HRR.

В работу были включены пациенты с ECOG 0-1, которые могли получать абиратерон 1000 мг/сут. (+ преднизолон 10 мг/сут.) в каче-

стве 1 линии терапии мКРПЖ не более 4 месяцев до момента включения в исследование.

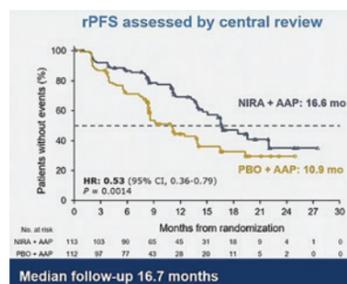
Пациенты были рандомизированы в 2 лечебные группы (1:1):

- нирапариб 200 мг 1 раз в день + абиратерон 1000 мг/сут. (+ преднизолон 10 мг/сут.);
- плацебо + абиратерон 1000 мг/сут. (+ преднизолон 10 мг/сут.).

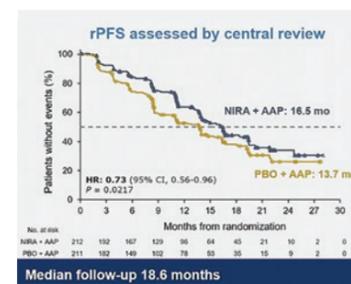
Первичной конечной точкой исследования была rPFS у пациентов с мутациями в генах BRCA1/2, вторичными – время до назначения химиотерапии, время до клинического прогрессирования, частота достижения объективного ответа и общая выживаемость.

Пациенты были стратифицированы в группы в зависимости от предшествующей терапии и нарушений в генах системы HRR.

При медиане времени наблюдения в 18,6 мес. в когорте пациентов с



**Рисунок 3.** rPFS в когорте пациентов с нарушением в генах BRCA1/2.



**Рисунок 4.** rPFS во всей когорте пациентов с нарушением в генах HRR.

Treatment-emergent adverse events occurring at >20% in the NIRA arm or otherwise of clinical interest, n (%)	NIRA + AAP, n = 212		PBO + AAP, n = 211	
	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3
<b>Hematologic</b>				
Anemia	98 (46.2)	63 (29.7)	43 (20.4)	16 (7.6)
Thrombocytopenia	45 (21.2)	14 (6.6)	18 (8.5)	5 (2.4)
Neutropenia	12 (5.7)	14 (6.6)	12 (5.7)	3 (1.4)
Acute myeloid leukemia/Myelodysplastic syndrome	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
<b>Cardiovascular</b>				
Hypertension	67 (31.6)	33 (15.6)	47 (22.3)	30 (14.2)
Arrhythmia	27 (12.7)	6 (2.8)*	12 (5.7)	3 (1.4)
Cardiac failure	4 (1.9)	3 (1.4)*	4 (1.9)	1 (0.5)
Ischemic heart disease	4 (1.9)	4 (1.9)	8 (3.8)	6 (2.8)*
<b>General disorders</b>				
Fatigue	56 (26.4)	7 (3.3)	35 (16.6)	9 (4.3)
<b>Gastrointestinal</b>				
Constipation	65 (30.7)	–	29 (13.7)	–
Nausea	50 (23.6)	1 (0.5)	29 (13.7)	0
<b>Hepatoxicity</b>				
	25 (11.8)	4 (1.9)	26 (12.3)	10 (4.7)
<b>Cerebrovascular disorders</b>				
	6 (2.8)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)*

**Рисунок 5.** Нежелательные явления, зарегистрированные в исследованиях PROpel и MAGNITUDE.

мутациями в генах BRCA1/2 rPFS в группе с нирапарибом достигла 16,6 мес. против 10,9 мес. в группе с плацебо (OR=0,53; 95% ДИ 0,36-0,79; p=0,0014) (рис.3). В общей популяции пациентов с нарушением в генах HRR добавление нирапариба к абиратерону и преднизолону позволило увеличить rPFS с 13,7 мес. до 16,5 мес. (OR=0,73; 95% ДИ 0,56-0,96; p=0,0217) (рис.4).

В группе пациентов с мутациями в генах системы HRR назначение нирапариба позволило значительно увеличить время до назначения химиотерапии (OR=0,59; 95% ДИ 0,39-0,89; p=0,0108), время до клинического прогрессирования (OR=0,69; 95% ДИ 0,47-0,90; p=0,0444) и частоту достижения ответов с 28% до 60% (p<0,001).

Таким образом, назначение нирапариба в комбинации с абиратероном и преднизолоном позволяет снизить риск прогрессирования на 47% в группе пациентов с мутациями в генах BRCA1/2 и на 27% – при наличии мутаций в генах системы HRR.

НЯ любой степени зарегистрированы у 99,1% пациентов в группе нирапариба и были преимущественно представлены анемией (46,2%), гипертензией (31,6%) и запорами (30,7%), частота НЯ 3-4 степени в этой группе достигла 67%. НЯ привели к прекращению терапии у 9% больных этой когорты.

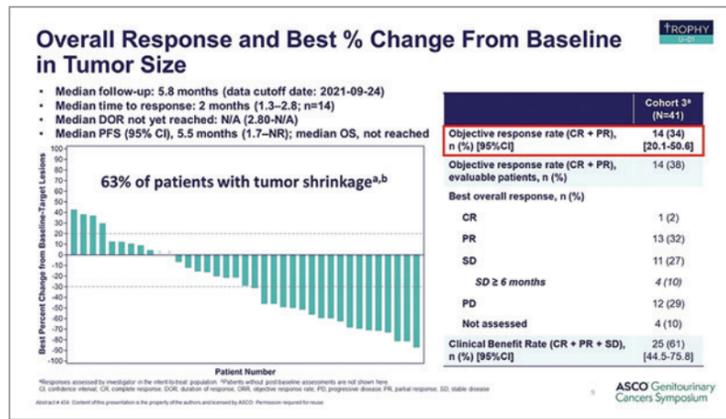
Подробно НЯ, зарегистрированные в исследованиях PROpel и MAGNITUDE, представлены на рисунке 5.

### Источники:

1. Chi KN, Rathkopf DE, Smith MR, et al. Phase 3 MAGNITUDE study: first results of niraparib (NIRA) with abiraterone acetate and prednisone (AAP) as first-line therapy in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with and without homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *J Clin Oncol.* 2022; 40 (suppl 6): 12. doi:10.1200/JCO.2022.40.6\_suppl.012.
2. Saad F, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, et al. PROpel: phase III trial of olaparib (ola) and abiraterone (abi) versus placebo (pbo) and abi as first-line (1L) therapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol.* 2022; 40 (suppl 6): 11. doi:10.1200/JCO.2022.40.6\_suppl.011.
3. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Eng J Med.* 2020; 383(24): 2345-2357. doi:10.1056/NEJMoa2022485.
4. Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(7): 975-986. doi:10.1016/S1473-2045(18)30365-6.

# TROPHY-U-01 СОНОРТ 3. САЦИТУЗУМАБ ГОВИТЕКАН В КОМБИНАЦИИ С ПЕМБРОЛИЗУМАБОМ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ УРОТЕЛИАЛЬНОМ РАКЕ

TROPHY-U-01 – мультикогортное исследование 2 фазы. На ASCO Genitourinary Cancers Symposium 2022 представлены результаты лечения пациентов 3 когорты. В этой группе изучалась эффективность сацитузумаба говитекана в комбинации с пембролизумабом во второй линии лечения метастатического уротелиального рака после терапии на основе препаратов платины. Первичной конечной точкой исследования было частота достижения объективного ответа (ЧОО), вторичными – частота контроля роста опухоли (КРО), выживаемость без прогрессирования и токсичность терапии.



**Рисунок 6.** Непосредственные результаты эффективности сацитузумаба говитекана в комбинации с пембролизумабом.

Терапию сацитузумабом говитеканом получил 41 пациент, доза 10 мг/кг в/в кап. в 1, 8 дни в комбинации с пембролизумабом 200 мг в/в кап. в 1 день, курс составлял 21 день.

При медиане времени наблюдения в 5,8 мес. ЧОО составила 34% (1 полный ответ и 13 частичных ответов), при КРО в 44%, 6-месячной ВВП в 47% и медиане ВВВ в 5,5 мес. (рис.6).

НЯ любой степени были преимущественно представлены диареей (76%), тошнотой (59%), анемией (56%), нейтропенией (44%) и асте-

нией (59%). НЯ 3 степени и выше зарегистрированы у 59% пациентов: диарея (24%), анемия (20%), фебрильная нейтропения (10%), утомляемость (7%) и астения (5%).

**Источник:** *The combination of the Trop-2-directed antibody-drug conjugate (ADC) sacituzumab govitecan (SG) and the checkpoint inhibitor pembrolizumab appears to have activity in patients with metastatic urothelial cancer (mUC) who experience disease progression after platinum-based chemotherapy, according to results of the phase 2 TROPHY-U-01 Cohort 3 study (Abstract 434).*

# ОБНОВЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ KEYNOTE-564. ЭФФЕКТИВНОСТЬ АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ПЕМБРОЛИЗУМАБОМ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

В исследовании KEYNOTE-564 были включены пациенты с почечно-клеточным раком после радикального хирургического лечения, относящиеся к группам среднего риска (pT2, G4 или наличие саркоматоидного компонента в опухоли, N0M0 или pT3, любой степени дифференцировки, N0M0) и высокого риска (pT4, любая G, N0M0 или любая pT, любая G, N+M0). У 5,8% больных помимо нефрэктомии было выполнено удаление солитарных мягкотканых метастазов (одновременно с нефрэктомией).

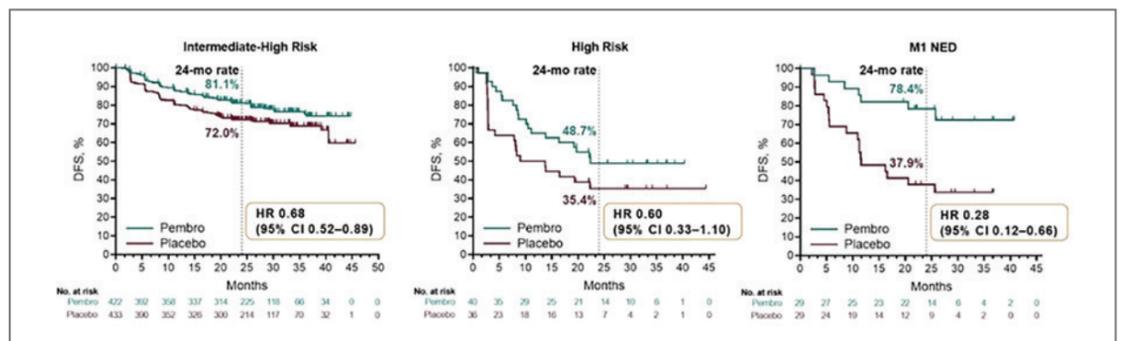
Первичной конечной точкой тера-

пии была безрецидивная выживаемость (БРВ), вторичными – общая выживаемость и токсичность. Пациенты были рандомизированы в 2 лечебные группы (1:1):

- пембролизумаб 200 мг в/в кап. 1 раз в 3 недели (n=496) до 17 циклов терапии;
- плацебо в/в кап. 1 раз в 3 недели (n=498) до 17 циклов терапии.

Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 60 лет, 86% пациентов относились к группе среднего риска, в 11% случаев в опухоли присутствовал саркоматоидный компонент.

При медиане времени наблюдения

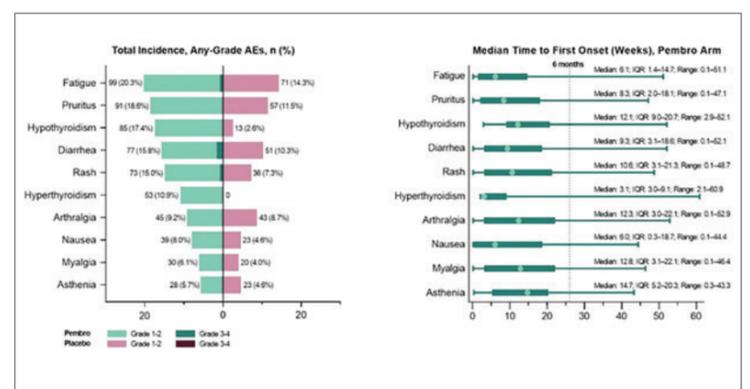


**Рисунок 8.** Безрецидивная выживаемость в зависимости от группы риска.

в 30,1 мес. медиана БРВ не была достигнута ни в одной из групп, за 24 месяца БРВ достигла 78,3% в группе пембролизумаба против 67,3% в группе плацебо (OR= 0,63; 95% ДИ 0,50-0,80; p<0,0001) (рис.7).

В подгрупповом анализе было показано, что назначение пембролизумаба в адъювантном режиме позволяет увеличить двухлетнюю ВБР на 9,5% в группе высокого и промежуточного риска и на 13,3% в группе только высокого риска прогрессирования (рис.8).

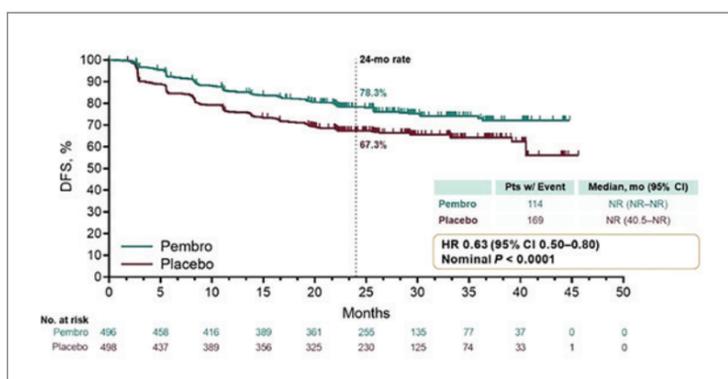
Спектр нежелательных явлений, зарегистрированных во время терапии, был ожидаемым и управляемым и более подробно представлен на рисунке 9.



**Рисунок 9.** Токсичность терапии.

**Источник:** *Toni K. Choueiri, Piotr Tomczak, Se Hoon Park, et al. Pembrolizumab as post nephrectomy adjuvant therapy for patients with renal*

*cell carcinoma: Results from 30-month follow-up of KEYNOTE-564. J Clin Oncol. 2022; 40 (suppl 6; abstr 290). DOI 10.1200/JCO.2022.40.6\_suppl.290.*



**Рисунок 7.** Безрецидивная выживаемость.

# ARASENS. ДАРЛУТАМИД В КОМБИНАЦИИ С ДОЦЕТАКСЕЛОМ И АНДРОГЕН-ДЕПРИВАЦИОННОЙ ТЕРАПИЕЙ В 1 ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ГОРМОНОЧУСТВИТЕЛЬНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Даролутамид является нестероидным антагонистом андрогеновых рецепторов (АР), обладающим высокой аффинностью к его лиганд-связывающему домену АР. Взаимодействие даролутамида с АР приводит к подавлению транслокации АР в ядро клетки и опосредованной АР транскрипции.

ARASENS – рандомизированное исследование 3 фазы, изучающее целесообразность добавления даролутамида к доцетакселу и андроген-депривационной (АДТ) терапии в 1 линии лечения метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы (мГЧ РПЖ).

Пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы в 2 лечебные группы (1:1):

- доцетаксел 75 мг/м2 до 6 курсов в комбинации с АДТ и даролутамидом 600 мг/сут. (n=651);
- доцетаксел 75 мг/м2 до 6 курсов в комбинации с АДТ и плацебо (n=654).

Терапия в режиме АДТ и даролутамид или плацебо продолжалась до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Первичной конечной точкой исследования была общая выживаемость (ОВ), вторичными – время до развития кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КР РПЖ),

время до клинического прогрессирования, время до начала следующей системной противоопухолевой терапии и время до усиления болевого синдрома. Медиана возраста пациентов в исследовании составила 67 лет, у большинства

*Продолжение на стр.8*

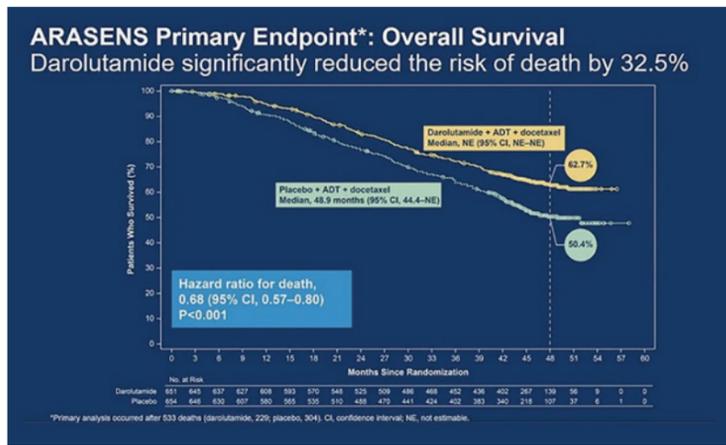
Начало на стр.7

участников (71,1%) ECOG статус был 0, в 78,2% случаях индекс Глисона был 8 и более.

Пациенты были стратифицированы в группы в зависимости от распространенности заболевания и уровня ЦФ.

Медиана ОВ в группе с плацебо составила 48,9 мес., в группе с даролутамидом она не была достигнута, при четырехлетней ОВ в 50,4% и 62,7% в обеих когортах соответственно. Таким образом, добавление даролутамида к стандартной терапии позволило статистически значимо снизить риск смерти на 32,5% (ОР=0,57; 95% ДИ 0,67-0,80, p<0,001) (рис.1).

Более подробно результаты исследования ARASENS представлены в таблице 1.



**Рисунок 1.** Общая выживаемость в группах с даролутамидом и плацебо.

НЯ 3 степени и более зарегистрированы у 70,2% больных в группе с даролутамидом и у 67,5% пациентов в группе с плацебо и были преимущественно представлены нейтропенией (33,7% и 34,2%), фебрильной нейтропенией (7,8% и 7,4%), ги-

пертензией (6,4% и 4,2%), анемией (4,8% и 5,1%), пневмонией (3,2% и 3,1%) и гипергликемией (2,8% и 3,7%). НЯ привели к прекращению терапии в 13,5% и 10,6% случаях и привели к смерти 27 и 26 больных в каждой из групп.

**Таблица 1.** Результаты исследования ARASENS.

	АДТ – доцетаксел – даролутамид	АДТ – доцетаксел – плацебо
Время до развития КРРПЖ, мес.	НД	19,1
	ОР=0,36 (0,30-0,42), p<0,001	
Время до усиления болевого синдрома, мес.	НД	27,5
	ОР=0,79 (0,66-0,95), p=0,01	
Время до регистрации ОКС, мес.	51,2	39,7
	ОР=0,61 (0,52-0,72), p<0,001	
Время до назначения следующей линии системной терапии, мес.	НД	25,3
	ОР=0,61 (0,52-0,72), p<0,001	
Время до клинического ухудшения, мес.	19,3	19,4
	ОР=1,04 (0,89-1,22), p=0,59	

\* КРРПЖ – кастрационно-резистентный рак предстательной железы, ОКС – осложнение со стороны костной системы.

## CYPIDES TRIAL. ODM-208 В ПОЗДНИХ ЛИНИЯХ ТЕРАПИИ ДИССЕМИНИРОВАННОГО КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

У более чем половины больных КР РПЖ, прогрессирующих на фоне терапии абиратероном и энзалутамидом, сохраняется высокая экспрессия АР на клетках опухоли. К изменению структуры и функциональной активности АР наиболее часто приводят мутации в гене АР, чаще всего в 4-8 экзонах, кодирующих лиганд-связывающий домен, что делает возможной активацию АР другими

метаболитами стероидогенеза – тестостероном и дегидротестостероном.

ODM-208 – первый пероральный нестероидный ингибитор CYP11A1, блокирующий превращение холестерина в прегненолон. Инактивация CYP11A1 приводит к нарушению стероидогенеза, в том числе глюкокортикоидов и минералокортикоидов (рис.2).

CYPIDES Trial – это исследование 1/2 фазы. Дизайн исследования состоит из 2 частей:

- Оценка безопасности различных доз (стандартный дизайн «3+3»)
- Оценка предварительной эффективности

В исследование были включены пациенты, ранее получавшие не менее 1 линии гормонотерапии и не менее 1

линии химиотерапии на основе таксанов.

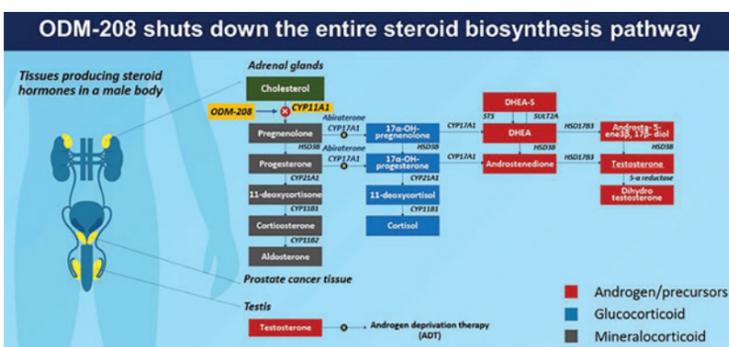
К январю 2022 года 44 пациента получили ODM-208 в комбинации с заместительной глюкокортикоидной и минералокортикоидной терапией и на фоне продолжения АДТ.

У 12 (33%) из 36 оцененных пациентов отмечено снижение уровня ПСА более чем на 50% от исходного уровня. В группе пациентов с точечными

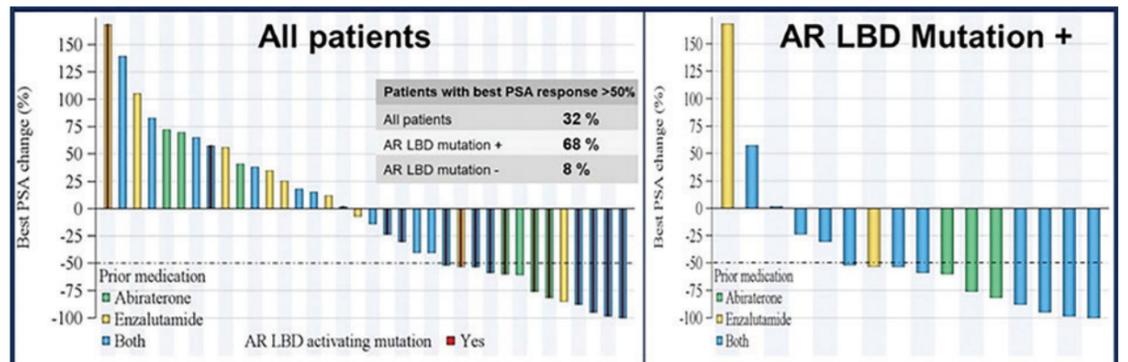
мутациями в гене АР, приводящими к изменению в лиганд-связывающем домене, частота снижения уровня ПСА ≥50% достигла 68% (10/15) (рис.3).

НЯ 3 степени, потребовавшие перерыв в лечении и терапии высокими дозами стероидов, зарегистрированы у 15 (37%) из 41 больного.

Подбор оптимальной дозы ODM-208 продолжается.



**Рисунок 2.** Механизм действия ODM-208.

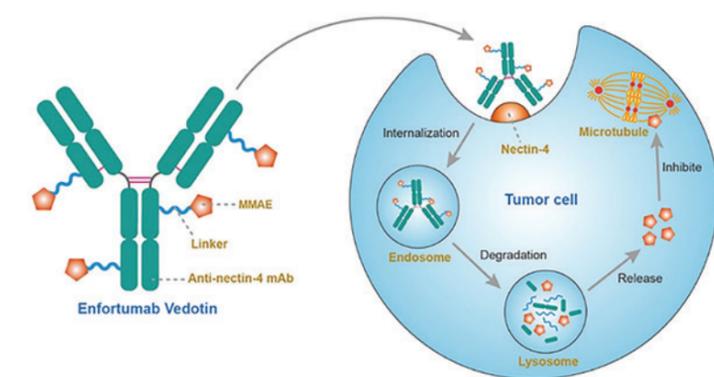


**Рисунок 3.** Эффективность терапии ODM-208.

## 1В/2 EV-103. РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ В КОГОРТЕ Н. ЭНФОРТУМАБ ВЕДОТИН В НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Энфортумаб ведотин – конъюгат моноклонального антитела к нектину-4, молекуле клеточной адгезии, которая имеет высокую частоту экспрессии при уротелиальном раке, и цитотоксического препарата – моноклонального ауристинга Е (ММАЕ), разрушающего микротрубочки (рис.4).

В исследовании EV-103 в когорту Н были включены больные мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (сT2-T4aN0M0), с ECOG статусом 0-2, которым было потенциально возможно выполнение радикального хирургического лечения с тазовой лимфодиссекцией. Всем пациентам была показана неoadъювантная цисплатин-содержащая химиотерапия, однако проведение ее было невозможно по различным причинам. Причинами отказа от проведения химиотерапии на основе платины были низкий клиренс креатина, потеря слуха и функциональный статус пациента.



**Рисунок 4.** Энфортумаб ведотин.

Пациенты, включенные в исследование, получали неoadъювантно 3 курса энфортумаба ведотина в режиме 1,25 мг/кг в 1, 8 дни, цикл 21 день. Через 4-12 недель после последнего введения энфортумаба ведотина больным выполнялось радикальное хирургическое лечение с тазовой лимфодиссекцией. Первичной конечной точкой исследования была частота достиже-

ния pCR. В когорту Н были включены 22 пациента с медианой возраста в 74 года. Распространенность процесса на момент начала терапии была оценена как сT2N0 у 68,2% больных, сT3N0 – у 27,3% и сT4aN0 – в 4,5% случаев соответственно. Девятнадцать из 22 больных завершили все 3 запланированных курса терапии, и всем 22 па-

циентам было выполнено радикальное хирургическое лечение с тазовой лимфодиссекцией в установленные сроки.

Частота достижения pCR составила 36,4%, а снижение стадии до ypT0, ypTis, ypTa, ypT1 и N0 зарегистрировано у половины больных (50%).

НЯ, зафиксированные на фоне терапии, были преимущественно представлены слабостью (45,5%), алопецией (36,4%) и дисгевзией (36,4%). НЯ 3 степени и более зарегистрированы у 18,2%. Трое пациентов погибли во время исследования, смерть больных не была связана с терапией. В двух случаях гибель наступила в течение 30 дней после оперативного вмешательства, причинами стали тромбоэмболия и остановка сердца.

**Источники:**

1. Daniel P. Petrylak, Thomas W. Flaig,

Nataliya Mar, et al. Study EV-103 Cohort H: Antitumor activity of neoadjuvant treatment with enfortumab vedotin monotherapy in patients (pts) with muscle invasive bladder cancer (MIBC) who are cisplatin-ineligible. Journal of Clinical Oncology. February 2022; 40 (6\_suppl): 435-435. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.6\_suppl.435.

2. Matthew R. Smith, Maha Hussain, Fred Saad, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. The New England Journal Of Medicine. February 17, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2119115.

3. Karim Fizazi, Natalie Cook, Philippe Barthélémy, et al. Phase 1 results of the ODM-208 first-in-human phase 1-2 trial in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CYPIDES). Journal of Clinical Oncology. 2022 Feb 20; 40 (6\_suppl): 18. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.6\_suppl.018.

# ПУБЛИКАЦИИ В КРУПНЫХ НАУЧНЫХ ЖУРНАЛАХ

## ЦЕМИПЛИМАБ ПРИ РЕЦИДИВАХ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ EMPOWER-CERVICAL 1 [1]

10 февраля 2022 г. в журнале New England Journal of Medicine опубликованы результаты исследования 3 фазы, посвященные изучению эффективности цемиплимаба при рецидивах рака шейки матки (РШМ).

Цемиплимаб (LIVTAYO®) – моноклональное полностью человеческое антитело (IgG4), высокоаффинное к рецептору PD-1, блокирующее взаимодействие между рецептором PD-1 и его лигандами. Цемиплимаб одобрен FDA для лечения плоскоклеточного рака кожи и немелкоклеточного рака легкого.

В работу включены женщины диссеминированным РШМ, ранее получившие химиотерапию на основе препаратов платины по поводу метастатического заболевания с ECOG статусом 0-1.

Пациенты (n=608) были рандомизированы в две лечебные группы (1:1):

- Цемиплимаб (n=304) 350 мг в/в 1 раз в 21 день
- Терапия по выбору исследователя

- (n=304):
- гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 8 дни, курс 21 день;
  - винорельбин 30 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 8 дни, курс 21 день;
  - пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1 день, курс 21 день;
  - топотекан 1-1,25 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-5 дни, курс 28 дней;
  - иринотекан 100-125 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1,8,15 и 22 дни, курс 42 дня.

Пациентки были стратифицированы в зависимости от гистологического типа (аденокарцинома или плоскоклеточный рак), проведения терапии бевацизумабом в анамнезе, статуса ECOG и по региону проживания.

Первичной конечной точкой исследования была общая выживаемость (ОВ), вторичными – выживаемость без прогрессирования (ВБП), частота достижения объективного ответа (ЧОО), длительность ответа и качество жизни.

У большинства пациентов, включенных в исследование, был плоскоклеточный рак (77,8%), ECOG статус 1 (53,5%) и одна линия тера-

пии в анамнезе (58,2%). При медиане времени наблюдения в 16,8 мес. медиана ОВ в группе цемиплимаба достигла 12,0 мес. против 8,5 мес. в группе терапии по выбору исследователя (ОР=0,69; 95% ДИ 0,56-0,84, p<0,001) (рис.1). При подгрупповом анализе по гистологическому подтипу опухоли при плоскоклеточном раке шейки матки назначение цемиплимаба позволило увеличить медиану ОВ с 8,8 до 11,1 мес. (ОР=0,73; 95% ДИ 0,58-0,91; p<0,006), при аденокарциноме – с 7,0 до 13,3 мес. (ОР=0,56; 95% ДИ 0,36-0,85).

Преимущество цемиплимаба над стандартной химиотерапией не зависело от статуса ECOG и терапии бевацизумабом в анамнезе.

Подробно результаты исследования представлены в таблице 1. Нежелательные явления (НЯ) любой степени были зарегистрированы у 88,3% пациентов в группе с цемиплимабом и у 91,4% в группе химиотерапии. НЯ 3 степени и выше отмечены у 45% и 53,4% больных соответственно и были представлены анемией (12% и 26%), инфекцией мочевыводящих путей (5% и 2,8%) и нейтропенией (1,0% и 9,0%). Токсичность послужила причиной прекращения терапии у 26 (8,7%) пациентов в группе иммунотерапии и у 15 (5,2%) – в группе химиотерапии. Имуноопосредованные НЯ наблюдались у 15,7% больных в группе цемиплимаба и 0,7% – в контрольной группе.

### Заключение

Назначение цемиплимаба пациент-

Таблица 1. Результаты исследования EMPOWER-Cervical 1.

	Цемиплимаб (n=304)	Химиотерапия (n=304)
Медиана ВБП, мес.	2,8	2,9
	ОР=0,75; 95% ДИ 0,53-0,89; p<0,001	
Медиана ВБП при плоскоклеточном РШМ, мес.	2,8	2,9
	ОР=0,71; 95% ДИ 0,58-0,86; p<0,001	
Медиана ВБП при аденокарциноме шейки матки, мес.	2,7	2,8
	ОР=0,91; 95% ДИ 0,62-1,34	
Частота ОО, %	16,4	6,3
	p<0,001	
Длительность ОО, мес.	16,4	6,9
Частота ОО при плоскоклеточном РШМ, %	17,6	6,7
Частота при аденокарциноме шейки матки, %	12	4
Медиана ОВ, мес.	12,0	8,5
	ОР=0,69; 95% ДИ 0,56-0,84; p<0,001	
PD-L1<1% (n=92)	7,7	6,7
	ОР=0,98; 95% ДИ 0,59-1,62	
PD-L1≥1% (n=162)	13,9	9,3
	ОР=0,70; 95% ДИ 0,46-1,05	

\* КРПЖ – кастрационно-резистентный рак предстательной железы, ОКС – осложнение со стороны костной системы.

кам с рецидивом рака шейки матки позволило значительно увеличить медиану ОВ до 12 мес. и снизить риск смерти на 31%. Медианы ВБП в лечебных группах были численно

одинаковы, однако длительность ответа на терапию цемиплимабом при достижении ОО была выше, чем при химиотерапии, и достигла 16,4 мес. и 6,3 мес. соответственно.

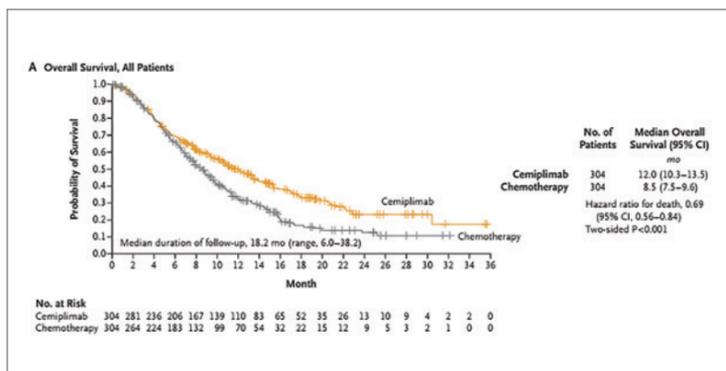


Рисунок 1. Общая выживаемость.

## ТУКАТИНИБ В КОМБИНАЦИИ С ТРАСТУЗУМАБОМ И КАПЕЦИТАБИНОМ В ПОЗДНИХ ЛИНИЯХ ТЕРАПИИ HER2-ПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

### Результаты исследования HER2CLIMB

В феврале 2022 г. в журнале Annals of Oncology опубликованы финальные результаты исследования 3 фазы HER2CLIMB, посвященные эффективности тукатиниба в комбинации с трастузумабом и капецитабином в поздних линиях терапии HER2-позитивного рака молочной железы [2].

В апреле 2020 г. на основании предварительных результатов исследования HER2CLIMB тукатиниб в комбинации с трастузумабом и капецитабином был зарегистрирован FDA в поздних линиях терапии диссеминированного HER2-позитивного рака молочной железы [3].

Тукатиниб (ONT-380, Tukysa®) – тирозинкиназный ингибитор, нарушающий передачу по MAPK- и PI3K/AKT-киназным путям благодаря нарушению аутофосфорилирования субмембранных доменов рецепторов HER2 и HER3 (рис.2).

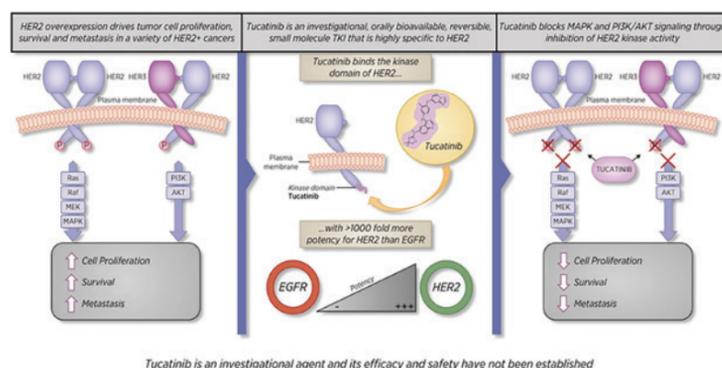


Рисунок 2. Механизм действия тукатиниба.

В исследовании были включены больные HER2-позитивным диссеминированным РМЖ, ранее получавшие трастузумаб, пертузумаб и Т-DM1. В большинстве случаев это были пациенты моложе 65 лет (83,5%), с ECOG статусом 1 (55,3%). У 48% пациентов были метастазы в головной мозг. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП), вторичны-

ми – ВБП у пациентов с метастазами в головной мозг, ОВ, частота достижения объективного ответа (ОО) и контроля роста опухоли (КРО), длительность ОО и токсичность терапии.

612 пациентов были рандомизированы в 2 лечебные группы в соотношении 2:1: Капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup>/сут. с 1 по 14

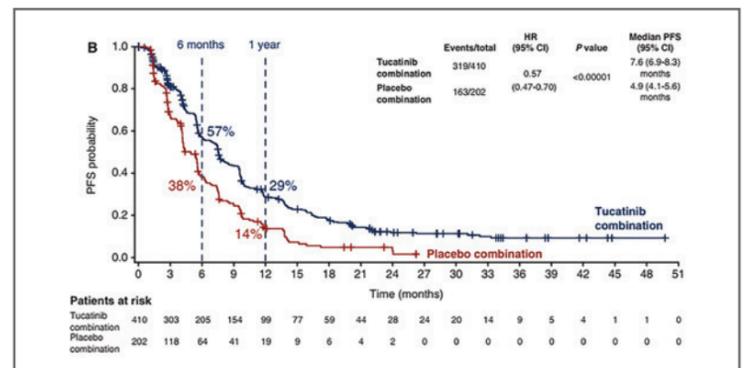


Рисунок 3. Медиана выживаемости без прогрессирования.

дни и трастузумаб (нагрузочная доза 8 мг/кг) 6 мг/кг в день 1, курс 21 день, в комбинации с тукатинибом 300 мг 2 раза в день, ежедневно (n=410) Капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup>/сут. с 1 по 14 дни и трастузумаб (нагрузочная доза 8 мг/кг) 6 мг/кг в день 1, курс 21 день, в комбинации с плацебо (n=202) Медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,6 мес. в группе двойной анти-HER2 терапии и

капецитабина против 4,9 мес. в группе сравнения (ОР=0,57; 95% ДИ 0,47-0,70; p<0,00001), при однолетней ВБП в 29% и 14% соответственно (рис.3). Объективные ответы в группе с тукатинибом зарегистрированы у 41% больных против 23% в контрольной группе (p=0,00008), при КРО – в 85,6% и 81,3% соответственно.

Продолжение на стр.10

Начало на стр.9

При медиане времени наблюдения в 29,6 мес. медиана ОВ с группы с тукатинибом достигла 24,7 мес. против 19,2 мес. в группе плацебо (ОР=0,73; 95% ДИ 0,59-0,90; p=0,004), при двухлетней ОВ в 51% и 40% соответственно (рис.4).

Особый интерес вызывают результаты лечения у пациентов с метастазами в головной мозг. Результаты терапии этой группы опубликованы ранее в журнале Journal of Clinical Oncology. В этой когорте больных медиана ВВП в группе с тукатинибом достигла 9,9 мес. и 4,1 мес. в группе плацебо (ОР=0,36; 95% ДИ 0,22-0,48; p<0,00001), при однолетней ВВП в 40,2% и 0%. Медиана ОВ была также значимо выше при терапии тукатинибом 18,1 мес. против 12,0 мес. (ОР=0,58; 95% ДИ 0,22-0,48; p<0,00001). Таким образом, назначение тукатиниба при HER2-позитивном РМЖ с метастазами в головной мозг позволило снизить риск прогрессирования на 68% и риск смерти на 42% (рис.5) [2].

При подгрупповом анализе было продемонстрировано значимое увеличение ОВ в группе тукатиниба у пациентов моложе 65 лет, с отрицательным статусом гормональных рецепторов, при метастазах в головном мозге и с ECOG 0.

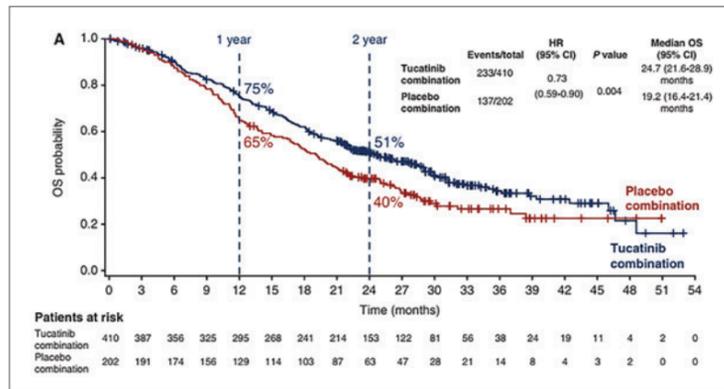


Рисунок 4. Медиана общей выживаемости.

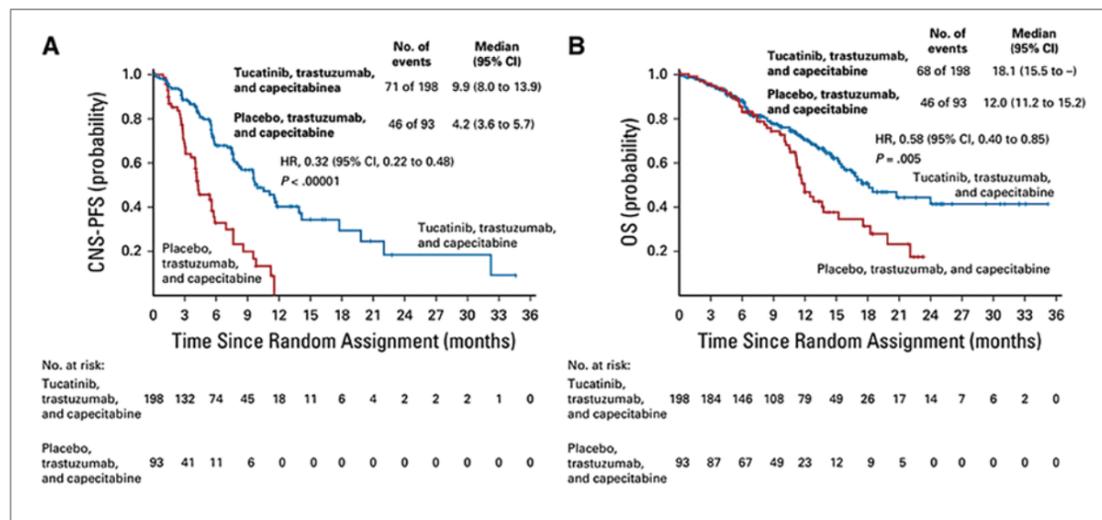


Рисунок 5. Результаты терапии пациентов с метастазами в головной мозг.

## СНЕСКМАТЕ 648: ИММУНОТЕРАПИЯ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ПИЩЕВОДА

В феврале 2022 г. в журнале The New England Journal of Medicine опубликованы результаты открытого рандомизированного исследования 3 фазы CheckMate 648, направленного на изучение эффективности иммунотерапии в первой линии лечения диссеминированного плоскоклеточного рака пищевода.

Пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы в 3 лечебные группы в соотношении 1:1:1:

- **n=321:** ниволумаб 240 мг в/в капельно в 1, 14 дни в комбинации с цисплатином 80 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. в 1 день и 5-ФУ 800 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. в 1-5 дни (PF), цикл 28 дней;
- **n=325:** ниволумаб 3 мг/кг в/в кап. 1 раз в 14 дней в комбинации с ипилимумабом 1 мг/кг 1 раз в 6 недель;
- **n=324:** цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. в 1 день в комбинации с 5-ФУ 800 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. в 1-5 дни (PF), цикл 28 дней.

Первичными конечными точками исследования были общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВВП), вторичными – частота достижения объективного ответа (ОО), длительность ОО и токсичность терапии. Большинство пациентов, включенных в исследование, были мужчинами старше 60 лет, с впервые выявленным диссеминированным плоскоклеточным раком пищевода и ECOG 1.

### Ниволумаб в комбинации с химиотерапией против химиотерапии

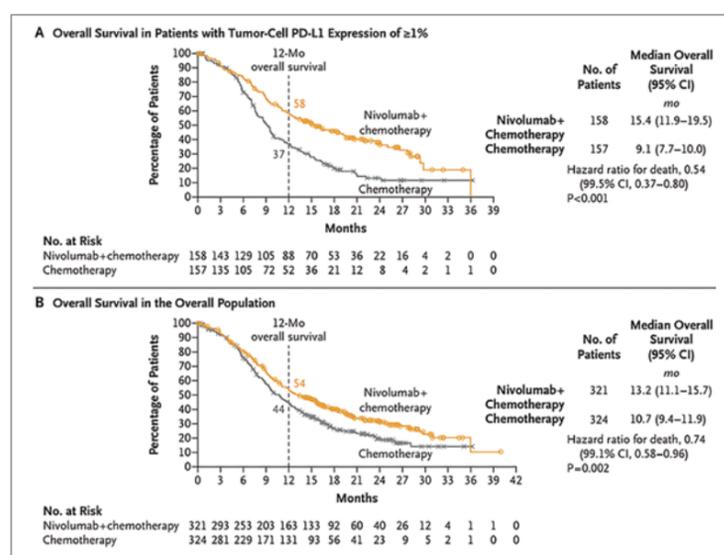


Рисунок 1. А – общая выживаемость в когорте пациентов с PD-L<sub>1</sub>≥1%. В – общая выживаемость в общей группе больных.

При медиане времени наблюдения в 13 мес. в группе пациентов с PD-L<sub>1</sub>≥1% медиана ОВ была значимо выше при комбинации PF с иммунотерапией, чем в группе только химиотерапии, и достигла 15,4 мес. и 9,1 мес. соответственно (ОР 0,54; 99,5% ДИ 0,37-0,80; p<0,001), при 12-месячной выживаемости в 58% и 37%. В общей группе пациентов добавление ниволумаба к PF позволило увеличить медиану ОВ с 10,7 мес. до 13,2 мес., снизить риск смерти на 26% (ОР 0,74; 99,1% ДИ 0,58-0,96; p=0,002) (рис.1). Медиана ВВП при PD-L<sub>1</sub>≥1% была значимо выше при комбинации химиотерапии с ниволумабом и достигла 6,9 мес. против 4,4 мес. (ОР 0,65; 98,5% ДИ 0,46-0,92; p=0,002), однако в общей группе больных добавление иммунотерапии к PF не привело к значимому увеличению медианы ВВП (рис.2). Комбинация CF и ниволумаба по-

зволила увеличить частоту объективных ответов при PD-L<sub>1</sub>≥1% с 20% до 53% и в общей группе длительности ответа с 5,7 мес. до 8,4 мес. и с 7,1 мес. до 8,2 мес. соответственно.

### Ниволумаб в комбинации с ипилимумабом vs химиотерапия

При PD-L<sub>1</sub>≥1% медиана ОВ в группе комбинированной иммунотерапии была значимо выше, чем в группе химиотерапии, и достигла 13,7 мес. против 9,1 мес. (ОР 0,64; 98,6% ДИ 0,46-0,90; p=0,001), при 12-месячной общей выживаемости в 57% и 37% соответственно. В общей когорте пациентов медиана ОВ при назначении ниволумаба в комбинации с ниволумабом

Продолжение на стр.11

Нежелательные явления 3 степени и выше несколько чаще регистрировались в группе тукатиниба (60,6%) по сравнению с группой плацебо (51,3%) и были преимущественно представлены диареей (13,1% и 8,6%), ладонно-подошвенным синдромом (14,1% и 9,1%), слабостью (5,4% и 3,6%), тошнотой (4,0% и 3,6%) и повышением АСТ (4,7% и 0,5%) и АЛТ (5,7% и 0,5%). НЯ послужили причиной прекращения терапии у 52 (12,9%) и 23 (11,7%) пациентов в группах соответственно и привели к смерти 6 (1,5%) и 5 (2,5%) участников исследования.

Новые возможности терапии диссеминированного HER2-позитивного рака молочной железы позволяют значительно улучшить результаты лечения, что отражается в ежегодном численном увеличении медианы ОВ.

### Источники:

1. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al; Investigators for GOG Protocol 3016 and ENGOT Protocol En-Cx9. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Feb 10; 386(6): 544-555.
2. Curigliano G, Mueller V, Borges V, et al. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis. *Ann Oncol.* 2022 Mar; 33(3): 321-329. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.005. Epub 2021 Dec 23.
3. Nancy U Lin, Virginia Borges, Carey Anders, et al. Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial DOI: 10.1200/JCO.20.00775. *Journal of Clinical Oncology.* 38, no.23 (August 10, 2020) 2610-2619.

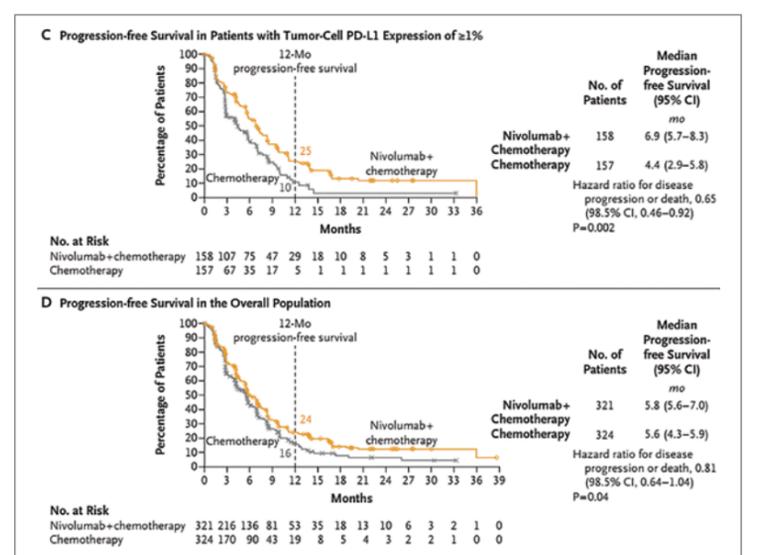


Рисунок 2. С – выживаемость без прогрессирования в когорте пациентов с PD-L<sub>1</sub>≥1%. D – выживаемость без прогрессирования в общей группе больных.

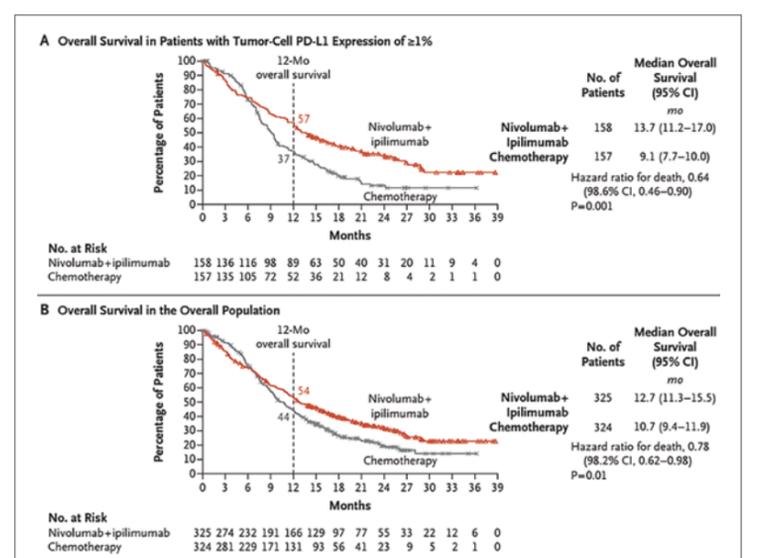


Рисунок 3. А – общая выживаемость в когорте пациентов с PD-L<sub>1</sub>≥1%. В – общая выживаемость в общей группе больных.

Начало на стр.10

составила 12,7 мес. против 10,7 мес. в группе только химиотерапии (ОР 0,78; 98,2% ДИ 0,62-0,98;  $p=0,01$ ; рис.3). Медианы ВВП ни при  $PD-L \geq 1\%$ , ни в общей когорте значимо не различались и составили 4,0 мес. и 4,4 мес. и 2,9 мес. и 5,6 мес. соответственно.

При  $PD-L \geq 1\%$  частота достижения ОО была выше в группе комбинированной иммунотерапии и составила 35% против 20% в группе химиотерапии при медиане длительности ОО в 11,8 мес. и 5,7 мес. соответственно.

Нежелательные явления (НЯ) 3 степени и выше зарегистрированы у 47% пациентов в группе ниволумаба и PF, у 32% – в группе ком-

бинированной иммунотерапии и у 36% – в группе только химиотерапии и послужили причиной прекращения терапии в 9%, 13% и 5% случаях соответственно. НЯ  $\geq 3$  степени были преимущественно представлены тошнотой (4%, 1%, 3%), стоматитом (6%, 0%, 2%), анемией (10%, 1%, 6%) и нейтропенией (8%, 0%, 8%).

Подробно результаты исследования CheckMate 648 представлены в таблице 1.

**Источник:** Yuichiro Doki, Jaffer A. Ajani, Ken Kato, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2022; 386: 449-462. DOI: 10.1056/NEJMoa2111380.

Таблица 1. Результаты исследования CheckMate 648.

	CF + ниволумаб	CF	Ниволумаб + ипилимумаб
МОВ, мес.	13,2	10,7	12,7
МОВ ( $PD-L \geq 1\%$ ), мес.	15,4	9,1	13,7
12-месячная ОВ ( $PD-L \geq 1\%$ ), %	58	37	57
МВВП, мес.	5,8	5,6	2,9
МВВП ( $PD-L \geq 1\%$ ), мес.	6,9	4,4	4,0
ОО, %	53	20	35
ОО ( $PD-L \geq 1\%$ ), %	47	27	28
Медиана длительности ОО, мес.	8,2	7,1	11,1
Медиана длительности ОО ( $PD-L \geq 1\%$ ), мес.	8,4	5,7	11,8
НЯ $\geq 3$ , %	47	36	32

ОО – объективный ответ, НЯ – нежелательные явления, CF – цисплатин + 5-ФУ, МВВП – медиана выживаемости без прогрессирования, МОВ – медиана общей выживаемости.

# РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У НОСИТЕЛЕЙ ГЕРМИНАЛЬНЫХ МУТАЦИЙ ГЕНОВ BRCA1/2



**С.А.Тюляндин**  
Председатель Российского общества клинической онкологии, Москва

Все мы уже четко усвоили, что выявление герминальной мутации генов BRCA1/2 предполагает развитие наследственного рака молочной железы и/или яичников. В последние годы было обнаружено, что эти мутации повышают риск развития рака простаты у мужчин и рака поджелудочной железы независимо от пола. Больным-носителям мутации генов BRCA1/2 показано лечение PARP-ингибиторами.

А есть ли взаимосвязь герминальных мутаций генов BRCA1/2 с другими злокачественными опухолями? Для обнаружения такой взаимосвязи требуется наблюдение за большим количеством носителей мутации. Это стало возможным в рамках консорциума специалистов, диагностирующих наследственные мутации BRCA1/2 (Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2). В базе данных этой группы находилось 3184 и 2157 семьи носителей мутации BRCA1 и BRCA2 соответственно, что позволило включить для анализа 14979 носителей мутации и проследить возникновение у них злокачественных заболеваний и возраст (очень часто приблизительный) их диагностики. Все носители были прослежены до момента возникновения злокаче-

ственного новообразования или до возраста 80 лет. Относительный риск заболевания высчитывался на основании заболеваемости Великобритании в период 2008-2012 гг.

При анализе данных обнаружено увеличение риска заболеваемости у носителей мутации BRCA1 раком молочной железы у мужчин, желчного пузыря и желчных протоков, поджелудочной железы, желудка и колоректальным раком независимо от пола (см. табл.1). При этом отмечается возникновение рака желудка в молодом возрасте (моложе 65 лет). У носителей мутации гена BRCA2 повышен риск заболеваемости раком молочной железы и простаты у мужчин и, независимо от пола, раком желудка и поджелудочной железы. При этом риск заболеть раком желудка выше у женщин в сравнении с мужчинами (6,68 против 2,76), а рак поджелудочной железы возникает преимущественно в молодом возрасте (моложе 65 лет). Для других 17 злокачественных опухолей не отмечено связи наличия мутации генов BRCA1/2 с повышением риска заболеваемости.

Частота возникновения той или иной опухоли у носителя конкретной мутации (абсолютный риск) к 80 годам представлена в таблице 2. При наличии мутации гена BRCA1 к 80 годам из тысячи носителей рак молочной железы у мужчин будет диагностирован у 4, рак поджелудочной железы – у 29 мужчин и 23 женщин, рак желудка – у 16 мужчин и 7 женщин. Мутация гена BRCA2 будет ответственна за возникновение к 80 годам из 1000 ее носителей: рака молочной железы – у 38 мужчин, рака поджелудочной железы – у 30 мужчин и 23 женщин, рака желудка – у 35 мужчин и 35 женщин, рака простаты – у 269 мужчин.

Изучив возможную взаимосвязь наличия герминальной мутации генов BRCA1/2 с возникновением 22 злокачественных опухолей

Таблица 1. Относительный риск (ОР) заболеваемости у носителей мутации в сравнении с популяционным риском.

Мутация BRCA1	Мутация BRCA2
Рак молочной железы у мужчин, ОР=4,30	Рак молочной железы у мужчин, ОР=44,0
Рак желчного пузыря и протоков, ОР=3,34	Рак желудка, ОР=3,69
Рак поджелудочной железы, ОР=2,36	Рак поджелудочной железы, ОР=3,34
Рак желудка, ОР=2,17	Рак простаты, ОР=2,22
Колоректальный рак, ОР=1,48	
ОО, %	53
ОО ( $PD-L \geq 1\%$ ), %	47
Медиана длительности ОО, мес.	8,2
Медиана длительности ОО ( $PD-L \geq 1\%$ ), мес.	8,4
НЯ $\geq 3$ , %	47

Таблица 2. Абсолютный риск возникновения к 80 годам злокачественной опухоли у носителей мутации генов BRCA1/2.

	Пол	Мутация BRCA1	Мутация BRCA2
Рак молочной железы	Мужчины	0,4%	3,8%
	Женщины	2,9%	3,0%
Рак поджелудочной железы	Мужчины	2,3%	2,3%
	Женщины	1,6%	3,5%
Рак желудка	Мужчины	0,7%	3,5%
	Женщины	–	22,9%

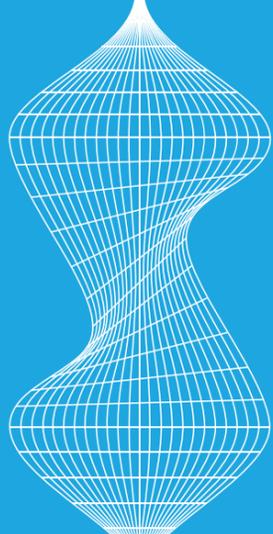
(кроме рака молочной железы и рака яичников), было подтверждено увеличение риска заболевания для рака молочной железы и простаты у мужчин, а также рака поджелудочной железы и желудка. Выявлена тенденция увеличения риска возникновения колоректального рака и рака желчного пузыря и протоков, которая нуждается в дополнительном исследовании. Для других 18 опухолей, включая меланому и опухоли мочевого пузыря, не было обнаружено такой взаимосвязи. Это не значит, что ее нет, но это требует для обнаружения наблюдения большего числа носителей мутации. Данное исследование указывает на целесообразность тестирования больных раком желудка, особенно женщин, на предмет обнаружения мутации BRCA1/2. Это потенциально может открыть новую опцию лекарственного лечения рака желудка с мутацией BRCA1/2 – PARP ингибиторы.

**Литература:**

Li S, Silvestri V, Leslie G, et al. Cancer risks associated with BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants *J. Clin. Oncol.* Published online: January 25, 2022.



## 19-20 · Мая 2022



# VIII РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ

rosoncoweb.ru

# МНОГО ПОЛЬЗЫ ИЗ НИЧЕГО... И – НИЧЕГО...



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

Признаемся, мы достаточно активно отслеживаем новостную ленту онкологических событий, и порталы Medscape, AscoPost, MedPage, ClinicalCareOptions, Rosoncoweb и т.д. каждый день подбрасывают нам 10-15-20 сообщений, содержащих несколько десятков новостей, касающихся нашей специальности. Иногда они действительно содержат результаты знаковых исследований или очень интересные комментарии экспертов, однако в значительной части содержат информацию, которую можно охарактеризовать как «много шума из ничего». Но периодически приходят сообщения, которые можно было бы охарактеризовать диаметрально противоположно – как «много пользы из ничего», когда какая-то простая, легко воспроизводимая и безвредная методика оказывается вдруг крайне эффективной. Ну, или, как минимум, делает явную «заявку на успех». Например, метод отслеживания симптомов заболевания и признаков токсичности в реальном времени, показавший прибавку в общей выживаемости, сопоставимую с самыми эффективными лекарствами.

Но вот что интересно: когда польза (или потенциальная поль-



**Жукова Людмила Григорьевна**  
«Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва

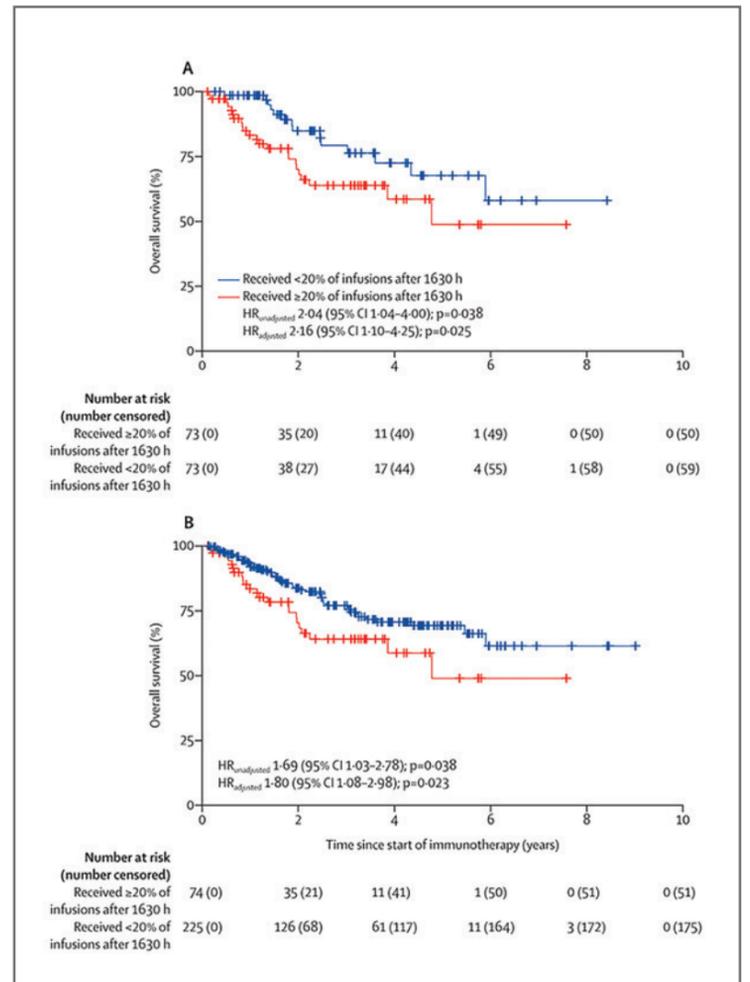
за) проистекает действительно из очень простого, дешевого метода, а не от дорогостоящего препарата, она всегда проходит незамеченной в нашем новостном пространстве. А если она не замечена в нем, то неизвестна и не принята сообществом на вооружение. Получается, что вроде бы есть простой метод, который только возьми и адаптируй, и будет «счастье», т.е. много пользы реально из ничего – а в ответ «ничего», никакой реакции. Новость, о которой мы хотим рассказать, относится как раз к такой категории. Честно, мы трижды проверили нашу новостную ленту в надежде, что кто-то уже посвятил ей хотя бы несколько слов. Увы. А новость стоит того. Вообще никаких усилий – и, возможно, выигрыш, сопоставимый с внедрением одного или двух современных препаратов. При этом, как нам кажется, прислушаться к этим данным должны не только практикующие онкологи (для которых реализация вряд ли будет представлять большую проблему), но и представители одной из отечественных фармацевтических компаний, выведшей на рынок свой эффективный препарат из класса ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ). Возможно, простая модифика-

ция идущих и планируемых протоколов, обговаривающая время начала и окончания инфузии препарата, позволит им добиться (без всяких дополнительных затрат) более высоких результатов его использования.

Итак, 12 ноября в Lancet Oncology (между прочим) была опубликована статья, посвященная лечению 299 больных с метастатической меланомой, показавшая значимое влияние на общую выживаемость (барabanная дробь!) времени дня (утреннее или дневное против вечернего), когда проводилась инфузия ИКТИ [1].

В исследование включались пациенты, которые получили 4 или более инфузий ИКТИ (ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб или комбинацию) между 2012 и 2020 годами. В результате при медиане наблюдения 27 месяцев было показано, что каждые дополнительные 20% инфузируемого объема ИКТИ, полученные после 16:30 часов дня, приводили к 31% увеличению относительного риска смерти (HR 1,31; 95% ДИ 1,00-1,71; p=0,046). Проведение мультивариантного анализа, как и анализа с подбором пары (по возрасту, общему состоянию, уровню ЛДГ, использованию кортикостероидов и необходимости лучевой терапии на головной мозг), подтвердили, что инфузия в вечерние часы является независимым неблагоприятным прогностическим фактором. В анализе с подбором пары медиана выживаемости составила 4,8 года для больных, получивших «вечернюю» инфузию ИКТИ (более 20% после 16:30), и не была достигнута в группе, у которой более 80% дозы было введено до 16:30 (p=0,038). Дополнительной весомости полученным данным придают кривые выживаемости на всю группу (B) и в анализе с подбором пары (A). Очевидно, что подобным кривым могут позавидовать многие исследования лекарственных препаратов, в том числе и ИКТИ при некоторых других заболеваниях.

Несмотря на то, что на первый



взгляд полученные результаты могут вызвать улыбку (кто-то скажет, что можно было бы еще посмотреть, а не зависел ли эффект от дня недели, фазы луны или 13 числа месяца), подобный анализ, как и магическое время 4:30 после полудня, имеют теоретическое обоснование. Так, например, выбор 16:30 в качестве водораздела основывается на ранее проведенных исследованиях в области вакцин, показавших, что эффективность иммунного ответа была выше при введении вакцины до этого времени. Есть и теоретические данные о том, что наша иммунная система подвержена значимым циркадным (временным) колебаниям, влияющим на ее активность.

Безусловно, идеальным было бы проведение рандомизированного исследования (которое авторы планируют), т.к. можно предположить, например, что более позднюю инфузию все же получали пациенты с худшим состоянием, допустим, которым требовался больший объем обследований перед ее проведением или которые позже «доходили» до клиники, где проводится инфузия. Или что наблюдаемые различия попросту обусловлены «игрой случая». Но необходимые действия столь просты – нужно лишь переместить всех больных, получающих инфузию ИКТИ, на первую или раннюю вторую половину дня, а потенциальный выигрыш столь велик (стоит еще раз взглянуть на графики), что нам кажется, это можно адаптировать и до проведения рандомизированных исследований. Во всяком случае, очень хочется надеяться, что результаты этого исследования не постигнет судьба исследований по «хроноте-

рапии» колоректального рака, которые так и не дошли до практики [2,3]. И чтобы этого не случилось, в МКНЦ им. Логинова в ближайшее время все инфузии ИКТИ будут смещены на первую половину дня. В худшем случае – мы потом посмеемся над собой, но в лучшем – будем пожинать плоды простого действия с большими позитивными последствиями.

## Источники:

1. Qian DC, Kleber T, Brammer B, et al. Effect of immunotherapy time-of-day infusion on overall survival among patients with advanced melanoma in the USA (MEMOIR): A propensity score-matched analysis of a single-centre, longitudinal study. *Lancet Oncol.* 2021; 22: 1777-1786.
2. Lévi F, Zidani R, Misset JL. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *International Organization for Cancer Chronotherapy.* *Lancet.* 1997 Sep 6; 350(9079): 681-6. doi: 10.1016/s0140-6736(97)03358-8. PMID: 9291901.
3. Giacchetti S, Bjarnason G, Garufi C, Genet D, Iacobelli S, Tampellini M, Smaaland R, Focan C, Coudert B, Humblet Y, Canon JL, Adenis A, Lo Re G, Carvalho C, Schueller J, Anciaux N, Lentz MA, Baron B, Gorlia T, Lévi F; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Chronotherapy Group. Phase III trial comparing 4-day chronomodulated therapy versus 2-day conventional delivery of fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin as first-line chemotherapy of metastatic colorectal cancer: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Chronotherapy Group. *J Clin Oncol.* 2006 Aug 1; 24(22): 3562-9. doi: 10.1200/JCO.2006.06.1440. PMID: 16877722.

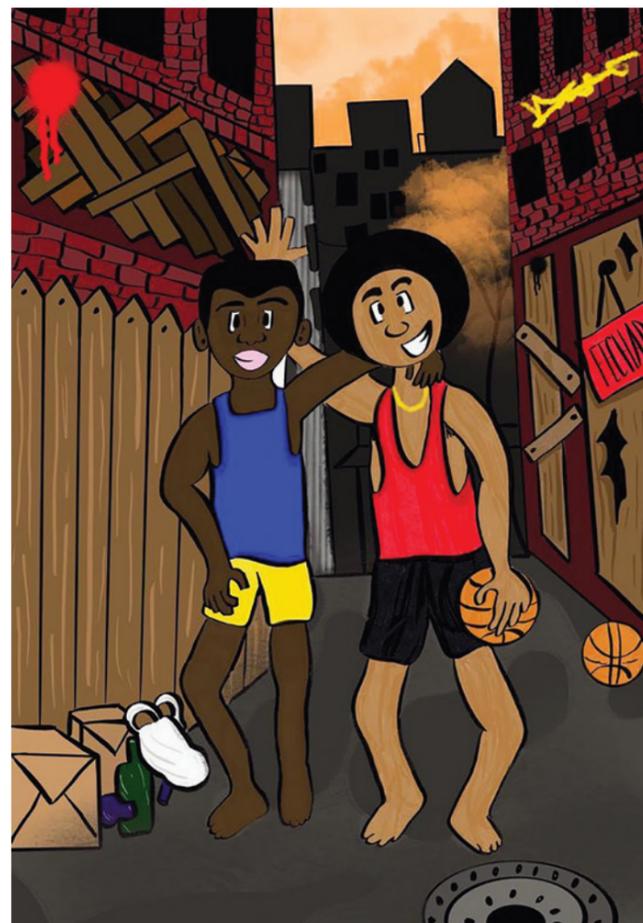
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ  
RUSSCO

15-16 · Апреля  
2022

КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO  
**ОПУХОЛИ ЖКТ**

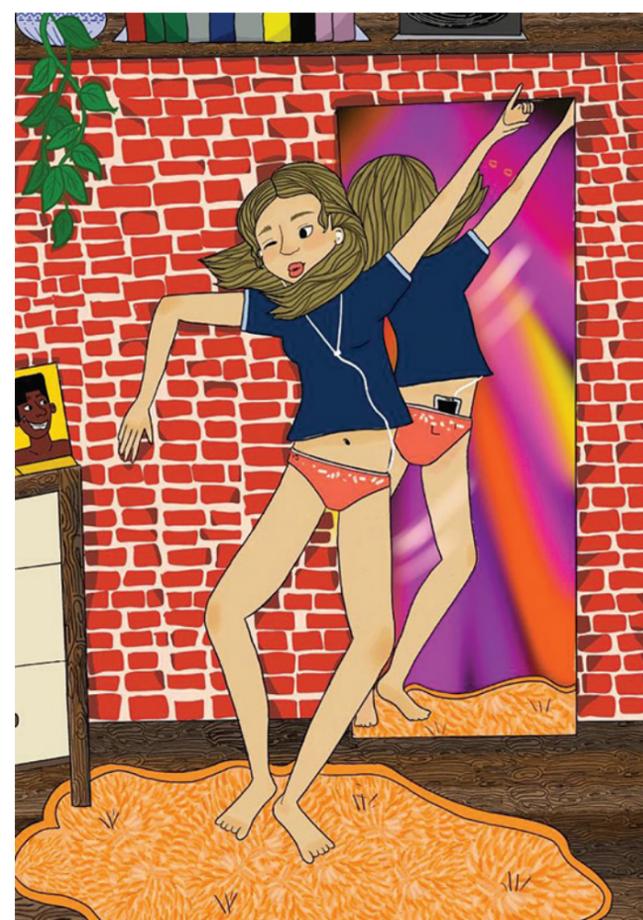
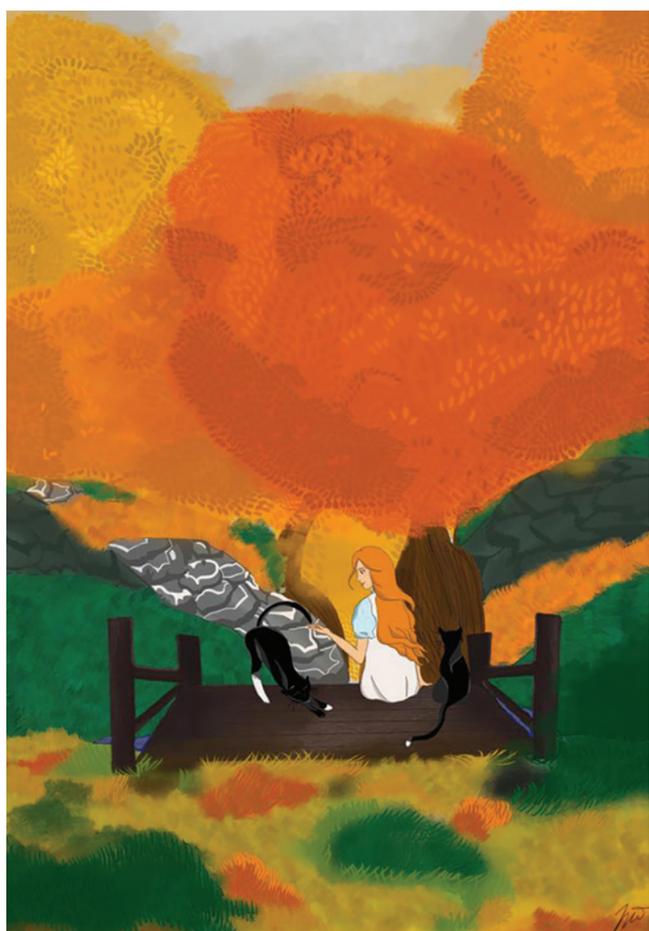
rosoncoweb.ru

# ПОДМЕЧЕНО ЧЕЛОВЕКОМ: БУДЕМ ЖИТЬ!



Нина Митин (Nina Mitin), 15 лет, живет в Портленде, штат Орегон, США. Нина родилась в Бостоне, когда ее папа учился в медицинской школе. В детстве начала заниматься рисунком в студии русского педагога. Кроме русского и английского языков, она изучает французский, японский и корейский. Мечтает стать врачом.

Любимая русская фраза, которую теперь знают её американские друзья — "Don't bend the stick!" — «Не перегибай палку!»



Газета  
Российского общества  
клинической онкологии

Издается 1 раз в месяц.  
Выпуск 03. 2022 – тираж  
5000 экз. Заказ 1000.

Распространяется бесплатно.

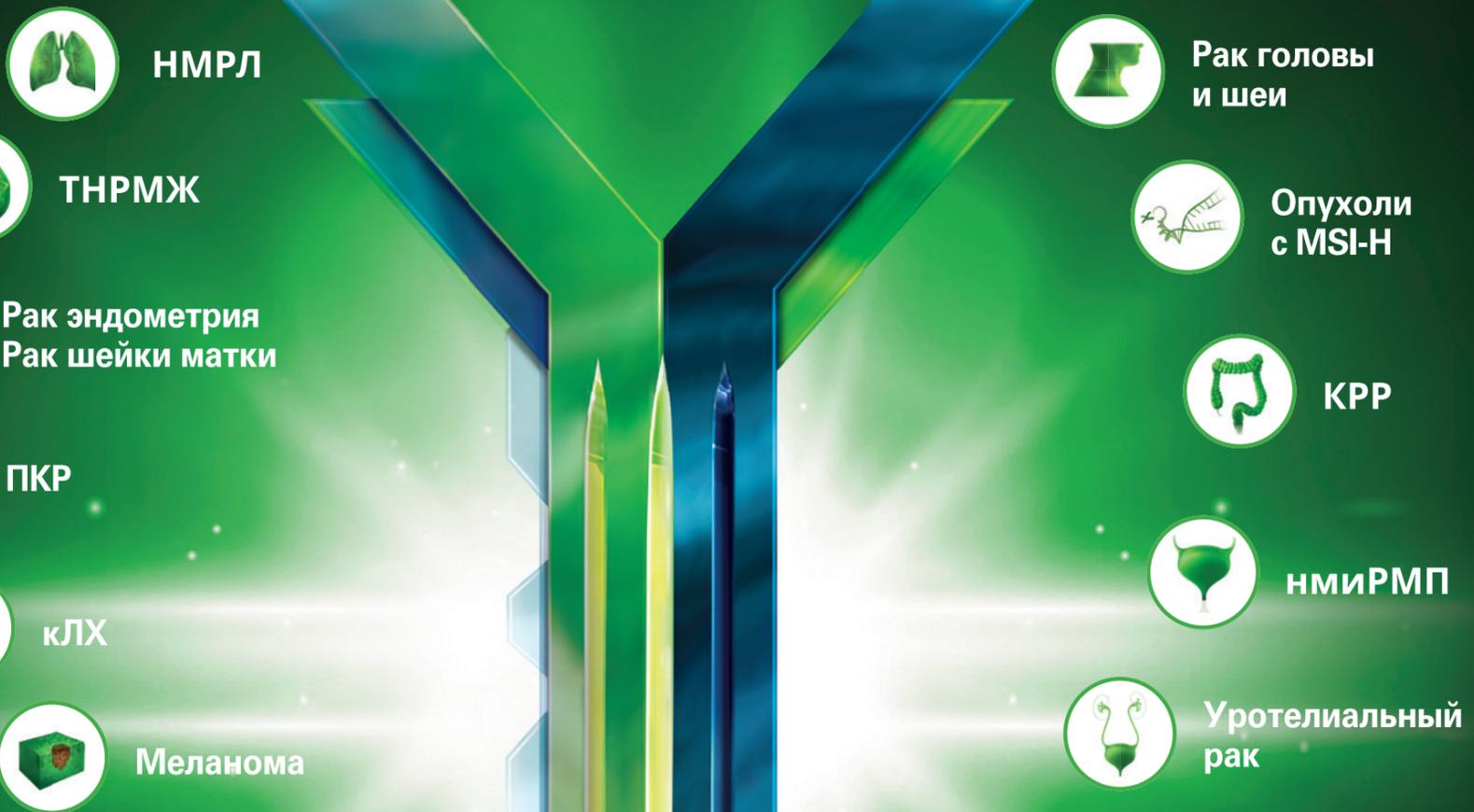
Адрес редакции:  
127051, Москва, Трубная ул.,  
д.25, стр.1, 7 этаж  
email: [subscribe@rosoncweb.ru](mailto:subscribe@rosoncweb.ru)

При перепечатке материалов  
необходимо получить  
разрешение редакции.



# КИТРУДА® меняет представления о выживаемости<sup>2-24</sup>

## Показания к применению препарата Китруда®<sup>1</sup>



НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; ТНРМЖ – тройной негативный рак молочной железы; нмиРМП – немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря; КРР – колоректальный рак.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Китруда®. 2. C. Robert, A. Ribas, J. Schachter, A. Arance, J.J. Grob, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019; 20 (9): 1239-51. 3. A.M.M. Eggermont, C.U. Blank, M. Mandala, et al. Longer follow-up confirms recurrence-free survival benefit of adjuvant pembrolizumab in high-risk stage III melanoma: updated results from the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 trial. *J Clin Oncol.* 2020; 38: 3925-3936. 4. A.M.M. Eggermont, C.U. Blank, M. Mandala, et al. Pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; Vol 22, ISSUE 5, P643-654. 5. M.C. Garassino, S. Gadgeel, E. Esteban, et al. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (3): 387-397. 6. L. Paz-Ares, D. Vicente, A. Tafreshi, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *Journal of Thoracic Oncology.* Volume 15, Issue 10, October 2020, Pages 1657-1669. 7. M. Reck, D. Rodríguez-Abreu, A.G. Robinson, Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol.* 2019 Mar 1; 37 (7): 537-546. 8. H.C. Chung, S.A. Pilha-Patil, J. Lopez-Martin, et al. Pembrolizumab After Two or More Lines of Previous Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic SCLC: Results From the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 Studies. *J Thorac Oncol.* 2020 Apr; 15 (4): 618-627. 9. B.I. Rini, E.R. Plimack, M.D. Viktor Stus, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *March 21, 2019. N Engl J Med* 2019; 380: 1116-1127. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714. 10. Powles T, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1563-73. 11. Rini B, Plimack R, Stus V, et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (cRCC): Results from 42-month follow-up of KEYNOTE-426 ASCO Virtual Annual Meeting; June 4-8, 2021. Abstract 4500. 12. O'Donnell PH, et al. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 4532). <https://meetinglibrary.asco.org/record/196768/abstract>. 13. Bellmunt, R, de Wit, D.J. Vaughn, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376, No. 11: 1015-1026. 14. J. Bellmunt, A. Necchi, R. D. Wit, J.-L. Lee, et al. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 4532). <https://meetinglibrary.asco.org/record/196768/abstract>. 15. B. Burtness, K.J. Harrington, R. Greil, et al. *Lancet.* Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet.* 2019 Nov 23;394(10212):1915-1928. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7. 16. E. E. W. Cohen, D. Souieres, C.L. Tourneau, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomized, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; Vol 393: 156-67, Jan 12, 2019. 17. R. Chen, P.L. Zinzani, H.J. Lee, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood.* 2019 Oct 3;134 (14): 1144-1153. 18. V. Makker, M.H. Taylor, C. Aghajanian, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *Abstract. Journal of Clinical Oncology.* Volume 38, Issue 26, March 13, 2020. DOI: 10.1200/JCO.19.02627. *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 26 (September 10, 2020): 2981-2992. <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.02627>. 19. Chung H.C., Ros W., Delord J.P., et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results from the Phase II KEYNOTE-158 Study. *January 17, 2019. DOI https://doi.org/10.1200/JCO.18.01265.* 20. Cortes et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355). *Lancet* 2020; 396: 1817-28. 21. Andre T, et al. Pembrolizumab in Microsatellite Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020 Dec 3;383(23):2207-2218. doi: 10.1056/NEJMoa2017699. 22. Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS, et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2021 Jul 22(7):919-930. 23. Kuruvilla J, et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021; 24: 512-24; [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00005-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00005-X)

**Ключевая информация по безопасности лекарственного препарата Китруда® (пембролизумаб) (минимальная версия, 01.2022)**

Противопоказания. Тяжелая гиперчувствительность к пембролизумабу или к другим компонентам препарата. Почечная недостаточность тяжелой степени. Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени. Возраст до 18 лет (при лечении классической лимфомы Ходжкина – менее 3 лет). Беременность. Период грудного вскармливания.

Меры предосторожности/Особые указания. У пациентов, получавших препарат Китруда®, отмечались иммуноопосредованные нежелательные реакции (НР) включая тяжелые и случаи с летальным исходом. Иммуноопосредованные нежелательные реакции могут возникнуть после отмены терапии препаратом Китруда®. Большинство иммуноопосредованных НР, наблюдавшихся в клинических исследованиях, были обратимы и контролировались посредством временной отмены приема препарата Китруда®, применения кортикостероидов и/или симптоматической терапии.

Наиболее часто встречающиеся/значимые нежелательные явления. Безопасность препарата Китруда® изучалась у 5884 пациентов с меланомой, НМРЛ, кЛХ, уротелиальным раком и раком головы и шеи. Наиболее частыми НР (> 10%) при применении препарата Китруда® были усталость (32%), тошнота (20%) и диарея (20%). Большинство НР были 1-2 степени тяжести. Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с х/терапией изучалась в клинических исследованиях у 1067 пациента с НМРЛ или ПРГШ. В этой популяции пациентов наиболее частыми НР были анемия (50%), запор (35%), диарея (30%), нейтропения (30%). Частота возникновения НР 3-5 степени тяжести у пациентов с НМРЛ составила 67% при применении пембролизумаба в комбинации с х/терапией и 66% при применении только х/терапии, у пациентов с ПРГШ составила 85% при применении пембролизумаба в комбинации с х/терапией и 84% при применении х/терапии в комбинации с цетуксимабом. Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с акситинибом изучалась в клиническом исследовании у 429 пациентов с распространенным ПКР. В этой популяции пациентов наиболее частыми НР были диарея (54%), повышение артериального давления (45%), усталость (38%), гипотиреоз (35%), синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (28%). Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с леватинибом изучалась у 94 пациентов с раком эндометрия. Наиболее частыми зарегистрированными НР 3-4 степени тяжести развившихся более чем у 2% пациентов, были: повышение артериального давления, тошнота, диарея, инфекция мочевыводящих путей, снижение веса, гипомагнемия и синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии и одышка. Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с химиотерапией изучалась у пациентов с ТНРМЖ. В этой популяции наиболее частыми нежелательными реакциями были: диарея (28% против 23%), сыпь (20% против 12%). Из указанных нежелательных реакций случаями 3-4 степени тяжести были диарея (1,8% против 1,8) и сыпь (0,8% против 0,0%). Данные по иммуноопосредованным нежелательным реакциям основаны на информации пациентов, получавших пембролизумаб в клинических исследованиях. Иммуноопосредованные НР (все степени тяжести): гипотиреоз – 11,0%, гипертиреоз – 4,1%, пневмонит – 4,3%, колит – 1,8%, гепатит – 0,8%, гипопитуитаризм – 0,6%, нефрит – 0,4%, сахарный диабет 1 типа – 0,2%, тяжелые кожные реакции – 1,5%, тяжелые инфузионные реакции – 0,2%. У пациентов с НМРЛ пневмонит – 5,7%, у пациентов с НМРЛ, которым проводили лучевую терапию, пневмонит развивался в 8,9% случаев.

Показания к применению. Меланома – для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой. В качестве адъювантной терапии у взрослых пациентов с меланомой III стадии с поражением л/узлов. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) – в комбинации с х/терапией, включающей препарат платины и пеметрексед в 1-ой линии терапии у взрослых пациентов с метастатическим немелкоклеточным НМРЛ при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK. В комбинации с карбоплатином и паклитакселом или наб-паклитакселом в 1-ой линии терапии у взрослых пациентов с метастатическим плоскоклеточным НМРЛ. В монотерапии 1-ой линии у взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с экспрессией PD-L1 TPS ≥1% опухолевыми клетками, при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK. В монотерапии для лечения пациентов с распространенным НМРЛ с экспрессией PD-L1 TPS ≥1% опухолевыми клетками во второй линии. Рак головы и шеи – в качестве монотерапии 1-ой линии у взрослых пациентов с метастатическим или неоперабельным рецидивирующим плоскоклеточным раком головы и шеи (ПРГШ) с экспрессией PD L1 (комбинированный показатель позитивности (combined positive score, CPS) CPS ≥1, а также в комбинации с х/терапией, включающей препарат платины и 5-фторурацил (5-ФУ), в качестве 1-ой линии терапии у взрослых пациентов с метастатическим или неоперабельным рецидивирующим плоскоклеточным раком головы и шеи (ПРГШ) с экспрессией PD L1 CPS ≥1. В качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с метастатическим или неоперабельным рецидивирующим ПРГШ с экспрессией PD L1 TPS ≥50% и прогрессированием заболевания во время или после х/терапии, включающей препараты платины. Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) – в качестве монотерапии для лечения взрослых и детей в возрасте от 3 лет и старше с рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомой Ходжкина (кЛХ) после выполнения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) или после одной и более предшествующих линий терапии при наличии противопоказаний к выполнению аутоТГСК. Уротелиальный рак – в качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком которые ранее получали х/терапию, включающую препараты платины. Немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (РМП) высокого риска при отсутствии ответа на терапию БЦЖ, при наличии карциномы in-situ (CIS) с папиллярной опухолью и без, которым не может быть проведена цистэктомия или отказавшимся от ее выполнения. Злокачественные новообразования с высоким уровнем микросателлитной нестабильности – для лечения взрослых пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H), включая нарушения системы репарации ДНК (MMMR), которые ранее получали терапию. Колоректальный рак – в качестве монотерапии 1-ой линии у взрослых пациентов с неоперабельным или метастатическим колоректальным раком (КРР) с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) или нарушениями системы репарации ДНК (dMMR). Рак шейки матки – для лечения взрослых пациентов с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки с экспрессией PD L1 (CPS ≥1) при прогрессировании заболевания на фоне или после проведения х/терапии. Почечно-клеточный рак – в комбинации с акситинибом показан в качестве 1-ой линии терапии у взрослых пациентов с распространенным почечно-клеточным раком. Рак эндометрия – в комбинации с леватинибом для лечения взрослых пациентов с распространенным раком эндометрия (в случае отсутствия высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H) или нарушений системы репарации ДНК (dMMR)) с прогрессированием заболевания после предшествующей системной терапии, которым не показано хирургическое лечение или лучевая терапия. Тройной негативный рак молочной железы (НРМЖ) в комбинации с х/терапией для лечения взрослых пациентов с неоперабельным местно-рецидивирующим или метастатическим ТНРМЖ с экспрессией PD-L1 (CPS ≥10)



ООО «МСД Фармасьютикалс»

Россия, 119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе 11к1, Бизнес-центр «Демидов». Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94. [www.msd.ru](http://www.msd.ru)

Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. RU-KEY-00613, 02.2022

# ВОЗМОЖНО

# МЕЧТАТЬ

**ЛИНПАРЗА®: более 4,5 лет жизни без прогрессирования заболевания для женщин с впервые выявленным раком яичников и мутациями в генах BRCA 1/2\*<sup>1</sup>**

**ЛИНПАРЗА® + бевацизумаб: более 3 лет жизни без прогрессирования заболевания для женщин с впервые выявленным распространенным раком яичников с HRD-положительным статусом\*\*<sup>2</sup>**

**Назначение препарата ЛИНПАРЗА® позволяет добиться длительной ремиссии: КАЖДАЯ ВТОРАЯ ПАЦИЕНТКА с впервые выявленным распространенным раком яичников с мутацией в генах BRCA 1/2 живет БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ БОЛЕЕ 4,5 ЛЕТ<sup>1</sup>**

Торговое название препарата: ЛИНПАРЗА®. Международное непатентованное название: олапариб. Регистрационный номер: ЛП-005941 от 26.11.2019. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению. *Рак яичников.* Препарат Линпарза® показан для поддерживающей монотерапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности с мутациями в генах BRCA у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии; поддерживающей монотерапии платиночувствительного рецидива эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию. Препарат Линпарза® в комбинации с бевацизумабом показан для поддерживающей терапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии в комбинации с бевацизумабом. *Рак молочной железы.* Препарат Линпарза® показан для монотерапии метастатического HER2-негативного рака молочной железы у взрослых пациенток с герминальными мутациями в генах BRCA, ранее получавших неоадьювантную или адьювантную химиотерапию по поводу метастатического заболевания. *Аденокарцинома поджелудочной железы.* Препарат Линпарза® показан для поддерживающей монотерапии метастатической аденокарциномы поджелудочной железы с герминальными мутациями в генах BRCA у взрослых пациентов, у которых не наблюдалось прогрессирования заболевания на платиносодержащей химиотерапии первой линии. *Рак предстательной железы.* Препарат Линпарза® показан для монотерапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы с герминальными или соматическими мутациями генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, у пациентов с прогрессированием заболевания после терапии новыми гормональными препаратами. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к олапарибу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; беременность и период грудного вскармливания (во время терапии и в течение 1 месяца после последнего приема препарата); нарушение функции почек тяжелой степени; дети и подростки в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **С осторожностью:** совместный прием с мощными индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома CYP3A, нарушение функции почек средней степени тяжести. **Способ применения и дозы.** Препарат Линпарза® доступен в виде таблеток дозировкой 100 мг и 150 мг. Рекомендуемая доза препарата Линпарза® составляет 300 мг (2 таблетки по 150 мг) 2 раза в сутки, что соответствует суточной дозе 600 мг. Таблетки дозировкой 100 мг предназначены для приема в случае необходимости снижения дозы. Информацию по коррекции дозы и дозировке у особых категорий пациентов смотрите в полном варианте инструкции. **Побочное действие.** Монотерапия олапарибом обычно сопровождалась изменениями лабораторных показателей и/или клиническими симптомами слабой или средней степени тяжести (1-й или 2-й степени по классификации «Общие терминологические критерии нежелательных явлений») (СТСАЕ) как правило, не требующими прекращения терапии. Наблюдавшиеся нежелательные реакции 3-й и выше степеней СТСАЕ представлены ниже. Определение частоты побочных реакций: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ). Со стороны крови и лимфатической системы: анемия — очень часто, нейтропения — часто, лейкопения — часто, тромбоцитопения — часто, лимфопения — нечасто. Со стороны иммунной системы: сыпь, гиперчувствительность — редко. Нарушения метаболизма: снижение аппетита — нечасто. Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение — нечасто. Со стороны дыхательной системы, средостения и грудной клетки: кашель — нечасто, одышка — часто. Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, диарея — часто; боль в верхней части живота, стоматит — нечасто. Общие нарушения: утомляемость (включая астению) — часто. **Результаты лабораторных и инструментальных исследований.** Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови — нечасто. Профиль безопасности препарата Линпарза® в комбинации с бевацизумабом соответствовал профилю безопасности каждого из препаратов. **Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению.** Дальнейшая информация предоставляется по требованию. Инструкция по медицинскому применению препарата Линпарза®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 и 150 мг (ЛП-005941 от 26.11.2019 с изменениями от 03.11.2020) с учетом изменения 2. Если Вам стало известно о нежелательной реакции при использовании лекарственного препарата Астрозенека, пожалуйста, сообщите эту информацию в медицинский отдел компании. Вы можете написать нам по электронной почте [Safety.Russia@astrazeneca.com](mailto:Safety.Russia@astrazeneca.com), заполнить веб-форму <https://aereporting.astrazeneca.com> или связаться с нами по телефону 8 (495) 799-56-99, доб. 2580.

1. Banerjee S, et al. Presented at ESMO Virtual Congress 2020. 19-21 September. Abstract #811MO. 2. Ray-Coquard I et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. N Engl J Med. 2019;381:2416–28.

\*Через 5 лет наблюдения медиана ВВП при применении препарата ЛИНПАРЗА® составила 56 месяцев в сравнении с 13,8 месяца в группе плацебо; ОР = 0,33; ДИ 95%: 0,25-0,43;  $p < 0,001$ . \*\* Медиана ВВП при применении комбинации ЛИНПАРЗА® + бевацизумаб составила 37,2 месяца в сравнении с 17,7 месяца при применении только бевацизумаба; ОР = 0,33; ДИ 95%: 0,25-0,45 (анализ данных по пациенткам в предварительно выбранных подгруппах). Результаты анализа данных по пациенткам в подгруппе с дефицитом гомологичной рекомбинации (HRD) следует интерпретировать с осторожностью и с учетом статистической погрешности (обусловленной необъективностью при отборе пациенток, так как только 82% пациенткам из ИТТ-популяции в исследовании PAOLA-1 было проведено точное тестирование на наличие дефицита гомологичной рекомбинации; а также погрешностью, вызванной дисбалансом данных, так как пациентки не были стратифицированы при рандомизации по принципу наличия у них дефицита гомологичной рекомбинации). Несмотря на то, что статус мутации в генах BRCA являлся фактором стратификации в исследовании, пациентки не были рандомизированы согласно статусу HRD. Тестирование для определения дефицита гомологичной рекомбинации явилось предварительно заданным диагностическим анализом и не проверялось на ошибки 1 типа.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.  
LYN\_RU-9937. Дата одобрения: 19.03.2021. Дата истечения: 19.03.2023.