



## КАКОЕ СОБЫТИЕ В ОНКОЛОГИИ ВЫ СЧИТАЕТЕ САМЫМ ЗНАЧИМЫМ В 2017 ГОДУ?



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

Для меня уходящий год был годом успехов в лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Почти 20 лет мы топтались у цифры 8 месяцев общей продолжительности жизни при проведении токсичной цисплатин-содержащей химиотерапии у больных с метастатическим процессом. Первые успехи связаны с разработкой таргетной терапии у больных с наличием драйверных мутаций сначала в гене EGFR, а затем транслокации ALK и ROS1. Разработка и клиническое внедрение препаратов из группы ингибиторов тирозинкиназ гефатиниба, эрлотиниба и кризотиниба позволила увеличить медиану времени до прогрессирования до 10 месяцев, а общую продолжительность до 20-24 месяцев. К сожалению, на фоне лечения к этим препаратам развивается резистентность опухолевых клеток, которая в большинстве случаев объясняется наличием второй мутации в кодирующем гене. В результате вторичной мутации меняется пространственная структура белка и противоопухолевый препарат теряет свою способность связываться и ингибировать активность тирозинкиназы. Потребовалось создание таких препаратов, которые бы могли работать даже в случае появления опухолевого клона с вторичной инактивирующей мутацией. Препарат осимертиниб способен блокировать тирозинки-

назу рецептора EGF при наличии как активирующей мутации (del19 или L858R), так и мутации T790M, отвечающей за резистентность к ингибиторам тирозинкиназы первого-второго поколений. В проведенных исследованиях осимертиниб был эффективен в случае прогрессии на гефитинибе и обладал большей эффективностью по сравнению с химиотерапией цисплатином и пеметрекседом. В сентябре 2018 года на конгрессе ESMO были объявлены предварительные результаты сравнения гефитиниба и осимертиниба в первой линии у больных НМРЛ с наличием активирующей мутацией гена EGFR. Осимертиниб легко и непринужденно переиграл гефитиниб, увеличив медиану времени до прогрессирования с 10,2 мес. до 18,9 мес. Это фантастический результат для первой линии системной терапии, продемонстрированный осимертинибом, и его преимущество наблюдалось во всех подгруппах больных.

Еще больших успехов достигли ингибиторы ALK второго поколения. Препарат алектиниб способен блокировать киназную активность ALK, в том числе и при возникновении резистентности к кризотинибу вследствие мутации L1196M. В рандомизированном исследовании ALEX проводилось сравнение кризотиниба и алектиниба в качестве первой линии терапии у больных с транслокацией ALK. Медиана времени до прогрессирования при приеме алектиниба составила 25,7 мес. в сравнении с 10,4 мес. при назначении кризотиниба.

И, наконец, иммуноонкология. Моноклональные антитела к рецептору PD-1 ниволумаб и пембролизумаб и лиганду PD-L1 - атезолизумаб вытеснили доцетаксел в качестве лекарственной терапии второй линии при прогрессировании после цисплатин-содержащей химиотерапии. Все 3 моноклональных антитела продемонстрировали большую медиану времени до про-

грессирования и общей продолжительности жизни (более 12 месяцев для всех трех препаратов в сравнении с 7-9 месяцами для доцетаксела) и были зарегистрированы FDA для лечения этой группы больных. Лучшие противоопухолевые результаты были достигнуты при значительном снижении токсичности в сравнении с доцетакселом. Эффект моноклональных антител был прямо пропорционален выраженности экспрессии PD-L1. У 25% больных НМРЛ отмечается выраженная (более 50% опухолевых клеток) экспрессия PD-L1 и именно у этих больных отмечался наибольший противоопухолевый эффект ингибиторов PD-1 или PD-L1. Мартин Рекс с коллегами представили результаты исследования KEYNOTE-024, целью которого было сравнить эффективность и токсичность пембролизумаба и химиотерапии в качестве первой линии у больных НМРЛ с экспрессией PD-L1 на мембране 50% и более опухолевых клеток. Больные были рандомизированы в группу пембролизумаба, который назначали внутривенно в дозе 200 мг каждые 3 недели до признаков прогрессирования или токсичности (но не более 35 введений) или химиотерапию по выбору врача. Разрешалось использовать комбинации карбоплатин-гемцитабин, цисплатин-гемцитабин, карбоплатин-паклитаксел каждые 3 недели 4-6 курсов. Для больных с аденокарциномой разрешалось назначать карбоплатин или цисплатин в сочетании с пеметрекседом каждые 3 недели 4-6 курсов с последующей поддержкой пеметрекседом до признаков прогрессирования или токсичности. Больные в группе химиотерапии в случае прогрессирования заболевания могли получать пембролизумаб в качестве терапии второй линии. Медиана времени до прогрессирования составила 10,3 мес. в группе пембролизумаба и 6,0 мес. в группе химиотерапии (HR=0,50 p<0.001). При под-

групповом анализе преимущество пембролизумаба отмечено во всех анализируемых группах. Частота объективного эффекта составила 44,8% и 27,8% в группе пембролизумаба и химиотерапии соответственно. Результаты по продолжительности жизни были доложены на прошедшем в октябре 2017 года конгрессе IASLC в Японии. Медиана продолжительности жизни при назначении пембролизумаба и химиотерапии составила 30,0 мес. и 14,2 мес. соответственно. Назначение пембролизумаба уменьшает относительный риск смерти на 37% по сравнению с химиотерапией. Показатель 2-летней общей выживаемости в группе пембролизумаба составил 51%, а это означает, что мы можем рассчитывать на 3-летнюю выживаемость в диапазоне 30-40%. Известно, что у больных, живущих 3 года без прогрессирования после лечения ингибиторами PD-1/L1, в дальнейшем не отмечается прогрессирования заболевания. То есть мы можем думать, что потенциально примерно каждый 3-й больной НМРЛ с высокой экспрессией PD-L1 может быть излечен от своего заболевания. Подводим итоги. Вторая линия независимо от гистологии и экспрессии PD-L1 отдается ниволумабу и пембролизумабу как более эффективным и менее токсичным методам лечения по сравнению с доцетакселом. В первой линии у больных с высокой экспрессией PD-L1 (а это 25% от всех больных с метастатическим процессом) монотерапия пембролизумабом более чем в 2 раза увеличила продолжительность жизни больных по сравнению с химиотерапией. Еще у 10-15% больных с активирующими мутациями назначение осимертиниба и алектиниба более чем в два раза увеличило медиану времени до прогрессирования по сравнению с ингибиторами тирозинкиназы первого поколения. Таким образом,

Продолжение на стр. 2

### XXI РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

14-16 ноября 2017 года в Москве проходит XXI Российский онкологический конгресс, в котором принимают участие, согласно данным предварительной регистрации, более 3500 онкологов и врачей смежных специальностей. Задачей Конгресса является освещение главных событий в онкологии, а девизом: «XXI век – век инноваций. Нельзя пропустить». Конгресс можно описать следующим образом:

- 570 лекторов, из которых 20 иностранных, сделают доклады
- Сессия памяти Н.Н. Блохина посвящена важным вопросам организации онкологической помощи в России
- 103 сессии, включая сателлитные симпозиумы, составляют программу, что на 14% больше по сравнению с 2016 годом
- 3 совместных симпозиума с международными обществами и 3 совместные сессии с российскими организациями были включены в программу
- На устных и постерной сессиях будут представлены 70 докладов, отобранных Оргкомитетом по присланным тезисам
- Постеры молодых онкологов, состоящих в комитете RUSSCOjr, участвуют в конкурсе. Наградой является поездка на мероприятия ESMO
- Финал Всероссийского конкурса молодых ученых традиционно проходит в рамках Конгресса
- 50 фармацевтических компаний и компаний, специализирующихся на производстве медоборудования, участвуют в выставке
- Ведущие международные онкологические организации ESMO и ASCO официально поддержали конгресс
- 4.000 экземпляров 6-го издания Практических рекомендаций по лечению злокачественных новообразований RUSSCO будет распространено
- 39 медицинских издательств представят свои новинки
- Конгресс занял все помещения конференц-зоны Крокус Экспо

Начало на стр. 1

у 40% больных с метастатическим процессом мы можем при современном лечении получить медиану продолжительности жизни не 8 месяцев, а 30 и более. Поразительный прогресс, случившийся всего за один год, после стольких лет топтания на месте.



**Строяковский Даниил Львович, Московская городская онкологическая больница № 62, Москва**

На мой взгляд, главное событие - это появление реальной адъювантной терапии в лечении меланомы высокого риска (III и IV стадия, при которой видимые очаги были удалены).

До этого года были 2 опции адъювантной терапии, и обе в реальной жизни не выдерживали критики. Первая опция, которой много лет: адъювантная терапия альфа-интерфероном. Этот вариант терапии имел значительную токсичность, при этом снижение выживаемости без прогрессирования имело небольшой процент, было не ясно какие дозы делать (высокие, средние, низкие), нужно ли делать при неизъязвленной первичной опухоли, общая выживаемость практически не снижалась. В целом: лечение "риска" становилось малооправданным данным препаратом. В большинстве развитых стран мира, по поводу данного варианта терапии имеется значительная разница в мнениях. А в некоторых странах с наибольшей заболеваемостью меланомой (Австралия и Новая Зеландия) вообще не было регистрации адъювантной терапии интерфероном.

Вторая опция: высокие дозы Ипилимумаба 10 мг/кг веса, 15 введений в течение 3-х лет, оказалась хоть и эффективной (дельта в PFS (выживаемости без прогрессирования) и OS (общей выживаемости) более 10%, но очень токсичной. А стоимость лечения - астрономическая. Этот вариант лечения, в качестве возможной опции, утвердил только FDA в США. Но и там применение очень ограничено. Таким образом, реальной адъювантной терапии меланомы высокого риска не было.

В этом году доложены результаты трех исследований по адъювантной терапии меланомы высокого риска: COMBI-AD, BRIM8, CA209-915.

Исследование BRIM8 сравнило эффективность монотерапии вемурафенибом в течение 1 года против плацебо. К сожалению, результаты этого исследования оказались недостаточно хороши, чтобы данная опция имела право на жизнь. При оценке через 12 месяцев кривые выживаемости без прогрессирования разошлись, однако к 2 годам стали сходиться и эффект терапии существенно теряется. Однако 2 других исследования ока-

зались очень позитивными, и я уверен, в ближайшее время во всем мире и у нас станут опциями для лечения.

Исследование COMBI-AD сравнивало эффективность комбинации дабрафениба (BRAF ингибитор) и траметиниба (MEK-ингибитор) в течение 1 года с плацебо в течение 1 года при III стадии BRAF мутированной меланомы после радикального хирургического лечения. Вот результаты: 3-х летняя PFS 58% против 39% (плацебо), OS (86% против 77%) это на всю группу. Данные высоко статистически достоверные. В подгруппах 3-х летняя PFS:

- при IIIA 79,3% против 62,9%
- при IIIB 57,3% против 38,5%
- при IIIC 50,2% против 30,0%

У больных с микрометастазами в регионарные лимфоузлы (то есть после биопсии сигнального лимфоузла): 70,3% против 49,5%

У больных с макрометастазами в регионарные лимфоузлы (то есть после лимфаденэктомии): 58,1% против 35,4%. У больных с неизъязвленной первичной опухолью: 63,3% против 44,2%. У больных с изъязвленной первичной опухолью: 52,2% против 32,3%. То есть разница в PFS к 3 годам отличается практически на 20% (каждый пятый пациент)!!!

Исследование CA209-915 (CheckMate238) также оказалось высоко позитивным. В этом исследовании оценивалась роль адъювантной иммунотерапии у больных с IIIB, IIIC, IV (полностью удаленной) стадиями метастатической меланомы в независимости от наличия/отсутствия BRAF мутации. Сравнивалась эффективность ниволумаба (анти-PD1 моноклонального антитела) с ипилимумабом (анти-CTLA4 моноклонального антитела). Лечение проводилось в течение 1 года. К 1,5 годам PFS на ниволумабе составила 64% против 53% на ипилимумабе. Разница высоко статистически достоверная. Уже к 12 месяцам кривые выживаемости существенно расходятся практически во всех группах и остаются со стабильной разницей. Разница составляет в подгруппах от 8 до 15%. Причём токсичность ниволумаба существенно меньше чем ипилимумаба.

Таким образом, в этом году произошло радикальное изменение подхода в лечении операбельной меланомы высокого риска. Нет сомнений, что данные исследования изменят практику в ближайшем будущем. У больных с BRAF мутированной меланомой имеется теперь 2 опции адъювантной терапии: дабрафениб + траметиниб и ниволумаб. Я думаю, что комбо-таргет на сегодня даёт несколько более понятные и прослеженные временем результаты. Для BRAF-немутированной меланомы имеет смысл использовать Ниволумаб в течение 1 года.

Сегодня становится насущной необходимостью внедрение в клиническую практику биопсии сторожевого лимфоузла. Без этой методики многие пациенты имеют II стадию заболевания (недостадированную III) и будут лишены эффективной адъювантной терапии.

В ближайшие годы будут получены результаты других исследований адъювантной терапии меланомы и, я уверен, новые жизненно важные лекарственные подходы станут доступны пациентам с высоким риском операбельной меланомы.



**Болотина Лариса Владимировна, МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва**

Как ни странно, но меня больше всего радует и впечатляет не событие в мире науки. По-моему, самое важное для расширения возможности оказания специализированной помощи онкологическим больным (в частности, химиотерапии) событие - это начало возврата стоимости химиопрепаратов в рамках ОМС страховыми компаниями, которое началось в 2017 году.



**Трякин Алексей Александрович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва**

2017 год ознаменовался многими важными событиями в онкологии, наиболее важными, на мой взгляд, явились:

1. Появление при III стадии меланомы сразу трех новых опций адъювантной терапии, наиболее эффективными из которых явились применение ниволумаба (снижение относительного риска прогрессирования на 35% по сравнению с ипилимумабом при большей токсичности последнего) и комбинации траметиниба (MEK-ингибитор) и дабрафениба (BRAF-ингибитор) на протяжении 1 года (снижение риска прогрессирования на 53% (!) по сравнению с плацебо) у пациентов с BRAF-мутированной опухолью.

2. Возможность сокращения длительности адъювантной терапии вдвое у большинства пациентов с III стадией рака толстой и прямой кишки. Совместный анализ 6 рандомизированных исследований, сравнивавших 3 и 6 месяцев адъювантной терапии комбинациями FOLFOX или XELOX, показал, что у пациентов с "низким" риском (pT1-3N1) 3 месяца химиотерапии не уступает по эффективности 6 месяцам терапии. В то же время при "высоком" риске (pT4 или N2) исследователям не удалось показать non-inferiority экспериментального подхода, хотя абсолютные различия в 3-летней безрецидивной выживаемости и составили лишь 0,1%. Сокращение продолжительности адъювантной терапии до 3 месяцев привело к достоверному снижению токсичности, прежде всего, нейро-

токсичности. 3. Появление нового стандарта лечения операбельного рака желудка пищеводно-желудочного перехода (сT2-4N0 или сTлюбоеN+). В рандомизированном исследовании, проведенном в Германии, сравнивались две опции периоперационной химиотерапии: по 4 курса режимом FLOT (доцетаксел, оксалиплатин, лейковорин, фторурацил) до и после операции (экспериментальная группа) или по 3 курса химиотерапии комбинацией ECF/ECX до и после хирургического лечения (контрольная группа). Применение нового режима привело к улучшению 3-летней общей выживаемости с 48% до 57% (HR 0,77) при схожей переносимости обоих подходов.



**Владимирова Любовь Юрьевна, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону**

Думаю, конгресс ESMO 2017 в Мадриде (8-12 сентября) был одним из самых значимых событий этого года. Это определяется не только масштабом - 24.000 участников из 131 страны, количеством представленных результатов клинических исследований 1-3 фаз - около 500, количеством научных и образовательных сессий - почти 200, но и главным образом, научными достижениями, которые влияют на нашу практику.

В этой связи, прежде всего, хотелось бы отметить результаты исследований в адъювантной терапии меланомы (таргетной- при BRAFm+ меланоме и

иммунотерапии), в иммуноонкологии - по немелкоклеточному раку лёгкого (иммунотерапия после химиолучевого лечения при 3 стадии заболевания), уротелиальном раке. В таргетной терапии также следует отметить достижения по лечению немелкоклеточного рака лёгкого с мутацией T790M, рецидивов и метастазов рака головы и шеи и др. Особенно интересным, на мой взгляд, является то, что был сделан очередной шаг к персонализированной терапии в онкологии. Об этом говорят результаты исследования по лечению BRAF-мутированного метастатического немелкоклеточного рака лёгкого комбинацией BRAF- и MEK-ингибиторов. Кроме того, одним из ярких впе-

чатлений была постерная сессия. По поданным более 3 тыс. тезисам больше половины были отобраны для публикации. Наш институт также участвовал в постерной сессии, представив в этом году 5 постеров по результатам собственных исследований.

Результаты наиболее значимых исследований, доложенных на ESMO, были опубликованы в таких известных журналах, как New England Journal of Medicine, Lancet Oncology, Annals of Oncology и др.

Хочется пожелать всем в новом научном году ярких научных впечатлений и новых достижений, меняющих практику на благо наших пациентов.



**Гладков Олег Александрович, клиника «ЗВИМЕД», Челябинск**

Для меня самым значимым событием 2017 года является одобрение FDA CAR-T - клеточной терапии. Пока такая терапия утверждена только для пациентов с рецидивом острого лимфобластного лейкоза, но уже есть данные о высокой эффективности и при солидных опухолях.



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

С моей точки зрения, за прошедший год произошли 2 очень интересных события, которые, были не очень замечены широкой онкологической общественностью, т.к. не имеют немедленного влияния на практическую онкологию, но, возможно, окажут большое влияние на развитие онкологии в будущем.

Прежде всего, это доложенные на ASCO 2017 [http://www.ascopost.com/News/55705] результаты исследования I/II фазы препарата ларотретинол (larotrectinib) -ингибитора

**ХОТИТЕ БЫТЬ В КУРСЕ ПОСЛЕДНИХ СОБЫТИЙ В ОНКОЛОГИИ?**

Вступите в члены Российского общества клинической онкологии на стенде и бесплатно получайте Газету RUSSCO ежемесячно.

гибридного белка с участием рецептора тропомиозинкиназы -TRK (белка, возникающего в результате транслокации, ведущей к гибридизации гена, кодирующего TRK, с другими генами-партнерами). Безусловно, даже непосредственные результаты исследования заслуживают пристального внимания, т.к. препарат показал в исследовании ранней фазы, где ожидаемая частота эффектов обычно не превышает 10-20%, выдающуюся эффективность: из 55 больных с различными взрослыми и детскими опухолями, имеющих гибридный TRK рецептор, 76% ответили на лечение ремиссией (12% - полной ремиссией). При этом 80% ответивших больных сохраняли ремиссию как минимум на протяжении 12 месяцев. Согласитесь, потрясающие результаты при лечении больных, полностью исчерпавших все возможности стандартной терапии.

Однако, как нам кажется, основным достижением этого исследования является то, что ответ на лечение наблюдался практически при всех типах опухолей, несущих TRK. И это (вкупе с данным о регистрации пембролизумаба при наличии микросателлитной нестабильности) кардинально меняет подход к поиску новых противоопухолевых препаратов. Причем, если для иммунотерапии, которая пока «на подъеме», возможность лечения больных вне зависимости от диагноза - лишь одно из новых ожидаемых показателей, то для таргетной терапии (к которой относится ларотректиниб) это, похоже, «вторая жизнь». Ведь пока полностью оправдывалось предсказание 2013 года одного из ключевых исследователей биологии рака Bert Vogelstein о том, что при текущем развитии секвенирования генома вряд ли удастся найти новые часто встречающиеся мишени, которые дадут большой эффект при частых опухолях - все, на что можно воздействовать, уже найдено [DOI: 10.1126/science.1235122Science 339, 1546 (2013);]. Исследования с ларотректинибом, возможно, поменяет парадигму поиска, который будет вестись не в пределах одного заболевания (поиск частых повторяющихся мутаций, характерных для определенного типа заболеваний), а «сквозной поиск» среди всех опухолей - ведь даже если мишень

встречается в 1% опухолей, но всех опухолей, то суммарно это десятки и сотни тысяч больных. Так, TRK часто встречается лишь при весьма редких заболеваниях - рак слюнной железы, ювенильный рак молочной железы и ювенильная фибросаркома, однако, также встречается и при частых новообразованиях (хотя и с частотой 0,5 - 1 %). Более того, как отмечают исследователи, до настоящего времени нет опухоли, при которой (с той или иной частотой), не встречалась бы мишень для ларотректиниба. Похоже, именно сейчас настает время для таких редких мишеней, большинство из которых было открыто достаточно давно (так, например, TRK был открыт в 1982 при раке толстой кишки), но оставались «на полке», т.к. были слишком редки и коммерчески непривлекательны. Что-то подобное ранее было с иматинибом - препарат был коммерчески не интересен в связи с редкостью хронического миелоидного лейкоза - опухоли, при которой наиболее часто встречается мишень для препарата. Но если иматиниб был направлен на частую мишень при редкой болезни, то препараты типа ларотректиниба, направлены на редкую мишень при частых болезнях. Поэтому, возможно, в ближайшее время нас ожидают и новые сюрпризы.

Вторым событием, и мы уже писали об этом на сайте [rosoncweb.ru](http://www.rosoncweb.ru/news/oncology/2017/09/05/) (<http://www.rosoncweb.ru/news/oncology/2017/09/05/>), явился неожиданный эффект «кардиологического» моноклонального антитела - канакинумаб (canakinumab) в отношении снижения риска развития рака легкого. Так же, как и с ларотректинибом, эффект оказался абсолютно неожиданным (в обоих случаях до появления результатов препараты и их мишени были вне зоны интереса онкологов, были «не на слуху»), но крайне значимым по магнитуде - число заболевших и умерших от рака легкого среди получавших максимальные дозы канакинумаба в рамках исследования, было почти в 4 раза меньше, чем в группе плацебо. И подобные результаты однозначный повод для дальнейшей «онкологической» разработки препарата - как в качестве профилактики, так и в качестве адъювантной и/или лечебной терапии. Однако он открывает новые перспективы и с

точки зрения изучения теории канцерогенеза и прогрессии опухоли. В эпоху ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, «стимуляции» иммунитета, эффект наблюдающийся от использования иммуносупрессивного по сути препарата (канакинумаб - ингибитор эффекта интерлейкина-1-бета) заслуживает пристального изучения, в очередной раз демонстрируя нам, что мы видим лишь верхушку айсберга взаимодействия опухоли и иммунной системы.



**Стаценко Галина Борисовна,**  
**БУЗОО «Клинический онкологический диспансер», Омск**

Выделить одно самое значимое событие в онкологии в 2017 году сложно, потому что в мире идет огромное количество клинических исследований по всем направлениям дисциплины, постоянно регистрируются новые препараты, совершенствуются хирургический и радиологический методы лечения.

Если говорить о мировых достижениях, то это, конечно, достижения в области онкоиммунологии, а также удивительные успехи, достигнутые при лечении метастатического немелкоклеточного рака легкого с положительным статусом мутации T790M в гене EGFR.

Если говорить о нашей стране, то можно считать очень значимым достижением 2017 года выход на рынок отечественных препаратов бевацизумаб и трастузумаб, что резко снизило цены на эти препараты, и в результате в 3-4 раза увеличилось количество пациентов, для которых эта терапия стала доступной.

Достижением является и то, что в 2017 году лекарственная терапия в рутинной клинической практике стала персонифицированной, основанной на достижениях наших патоморфологических и генетических

лабораторий, что значительно улучшило результаты лечения. Конечно, это очень дорогостоящее лечение и пока малодоступное. Большая часть новых таргетных препаратов включили в Перечень ЖНВП на 2018 год, однако тарифы ОМС не покрывают расходы медицинских организаций на применение этих препаратов. Остается только надеяться на создание специальных государственных программ для обеспечения пациентов высокоэффективными препаратами, и если это случится, мы назовем этот факт самым значимым событием года в онкологии.



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

В 2003 году, когда я начал заниматься онкологией, для лекарственного лечения солидных опухолей FDA одобрило единственный препарат, гефитиниб, в качестве терапии второй линии распространенного немелкоклеточного рака легкого. В течение следующих двух лет было зарегистрировано только 5 препаратов.

За 10 месяцев 2017 года FDA одобрило 24 препарата и показания. До недавнего времени об ускоренных одобрениях, когда препарат регистрировался для продажи на рынке после 1-2 фазы клинических исследований, речи не шло. В этом году FDA выдало 11 ускоренных одобрений на основании результатов исследований, превосходящих всякие ожидания.

Такого прогресса в онкологии, как сейчас, не было никогда. Он наблюдается во всех областях, даже в ранее считавшихся безнадежными. Например, для меня важным событием этого года стали результаты исследований 2 и 3 фаз, которые привели к регистрации 5 новых препаратов для терапии уротелиального рака: атезолизумаба, ниволумаба, пембро-

лизумаба, авелумаба и дурвалумаба. Как известно, уже давно прогресса в терапии рака мочевого пузыря не было - появление за один год 5 новых опций, укладываемых сразу в 2 линии, - большое событие!

Казалось, что для метастатического рака почки с приходом таргетной терапии, увеличившей продолжительность жизни пациентов с 10-12 месяцев до 40-60 месяцев, желать лучшего нельзя. Тем не менее, первые результаты эффективности комбинаций таргетного препарата и ингибитора контрольных точек, представленные на конгрессах ASCO 2017 и ESMO 2017, свидетельствуют о повышении частоты ответов до 55-60%, с преобладанием длительных ремиссий. Кстати, сам принцип комбинирования таргетного агента и иммунного препарата тоже является событием. Анти-событием для метастатического рака почки могу назвать результаты 5-летней общей выживаемости в России, полученные на основании регистрового исследования RENSUR5. Этот показатель составил лишь 8,2%. Стандарт ведения больных раком предстательной железы, находящихся в группе высокого риска и на длительной андрогенной депривационной терапии, существовал десятилетия. Исследования STAMPEDE и LATITUDE изменили этот «древний» стандарт. Добавление абиратерона достоверно увеличивает продолжительность жизни, снижая риск смерти на 40%, и увеличивает выживаемость до рецидива, снижая риск рецидива на 70%. Часто ли мы имеем показатель HR, равный 0,29? И это, несомненно, событие.

В этом году появились новые надежды на успех в лечении редких опухолей, например, карциномы Меркеля - ингибиторами контрольных точек, холангиокарциномы - ингибиторами FGFR2, наследственного лейомиоматоза, ассоциированного с почечно-клеточным раком, - бевацизумабом и эрлотинибом, немелкоклеточного рака легкого с мутацией BRAF - дабрафенибом и траметинибом.

Моим личным событием в онкологии считаю описание экспрессии рецепторов тирозинкиназы на лимфоцитах человека и различия у здоровых людей и больных раком почки, которые впервые мы показали с Д.А. Хоченковым, М.И. Волковой и А.С. Ольшанской, за что я им очень признателен.

**БОЛЬШАЯ  
КОНФЕРЕНЦИЯ  
RUSSCO**

**РАК МОЛОЧНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ**

**25-26 января 2018**

**Лотте Отель  
Москва**

**МЕЖДУНАРОДНАЯ  
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ  
КОНФЕРЕНЦИЯ**

**НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ  
РАК ЛЕГКОГО**

**1-2 марта 2018**

**Гостиница «Интерконтиненталь»  
Москва**

# НОВОСТИ ASTRO-2017



**Деньгина  
Наталья Владимировна  
Ульяновский  
онкологический диспансер,  
Ульяновск**

В последние дни сентября радиационные онкологи всего мира традиционно встречаются на крупнейшем профессиональном конгрессе ASTRO, и в 2017 году местом встречи стал далекий Сан-Диего. Несмотря на заманчивость прелестных пейзажей Калифорнийского побережья и великий соблазн провести знойные дни бархатного сезона, столь контрастные российской осени, где-нибудь на берегу океана, участники заполняли аудитории конгресс-центра Сан-Диего с раннего утра и не покидали их до самого вечера, сожалея лишь о том, что невозможно оказаться в нескольких местах сразу.

Самый крупный профессиональный конгресс радиационных онкологов не стал исключением в том плане, что на его пленарной сессии 25 сентября были впервые доложены результаты нескольких рандомизированных исследований, и об этом стоит сказать прежде всего.

Проблема рака эндометрия высокого риска уже затрагивалась на конгрессе ASCO в июне 2017 года, когда впервые были представлены 5-летние результаты голландского рандомизированного исследования PORTEC-3 по адьювантному лучевому или химиолучевому лечению больных I-III стадиями с высоким риском рецидива [1], эта же тема получила продолжение и в Сан-Диего. Исследования начала 2000-х годов показали, что адьювантное облучение малого таза после операции по поводу раннего рака эндометрия снижало риск локального рецидива по сравнению с активным наблюдением, в результате чего дистанционная лучевая терапия стала рассматриваться как стандартное лечение для больных раком тела матки I/II стадий. Однако более поздние исследования, в частности, голландское PORTEC-2 [2,3], представили миру альтернативный подход, заключающийся в ограничении объемов облучения лишь зоной наивысшего риска рецидива – влагалищем – с помощью метода брахитерапии. PORTEC-2 было призвано оценить эффективность вагинальной брахитерапии в плане предотвращения локального рецидива у больных раком эндоме-



триа промежуточного и высокого риска в сравнении с дистанционным облучением малого таза, что и удалось подтвердить (процент рецидивов снизился с 20% без облучения до 5% при брахитерапии, что вполне сравнимо с результатами ДЛТ – 2%), при схожих показателях общей безрецидивной выживаемости и риска развития отдаленных метастазов, но при значительно меньшей токсичности. После этой публикации именно брахитерапия, с добавлением химиотерапии при высоком риске или без нее, стала стандартом послеоперационного лечения больных раком эндометрия промежуточного и высокого риска в Нидерландах, а также частым вариантом адьювантного облучения практически во всем мире.

Marcus Randall из университета Кентукки, главный исследователь GOG-249 – рандомизированного исследования 3 фазы [4], категорично полагает, что отказ от облучения малого таза при раке эндометрия ранних стадий, но высокого риска рецидива является слишком преждевременным и не имеет достаточных доказательств высокой степени достоверности. Дизайн GOG-249 подразумевал сравнение результатов лечения больных раком эндометрия II стадии или I стадии с промежуточным или высоким риском (G2-3, инвазия миометрия более 1/2 глубины, лимфоваскулярная инвазия) методом традиционной лучевой терапии на малый таз в дозе 45 Гр (с добавлением брахитерапевтического буста при распространении на шейку матки или признаках плоскоклеточной метаплазии) или вагинальной брахитерапии с последующей химиотерапией паклитакселом и карбоплатином (3 курса). Подвздошная лимфодиссекция не была обязательной, но, тем не менее, была выполнена 89% больных. В итоге 91% пациенток в группе ДЛТ и 87% в группе брахитерапии закончили лечение полностью. Показатели 3-летней общей выживаемости

составили 91% в группе ДЛТ и 88% в группе брахитерапии, без статистической достоверности ( $p=0,57$ ). Каких-либо преимуществ в плане безрецидивной выживаемости в исследуемой группе также не достигнуто. Кумулятивный риск вагинальных и отдаленных метастазов был приблизительно одинаков, тогда как риск рецидива в тазовых или параортальных лимфоузлах был в 2 раза ниже при проведении дистанционного облучения малого таза (4,4% против 9,2%). Ранние осложнения оказались гораздо более частыми в группе брахитерапии (64% против 11%), включая 1 летальный исход от прогрессирования процесса, а поздние осложнения встречались примерно одинаково часто.

Несмотря на вывод, сделанный авторами, о том, что облучение малого таза является стандартным и предпочтительным для больных ранним раком эндометрия промежуточного

и высокого риска, отсутствие разницы в общей и безрецидивной выживаемости позволяет все же рассматривать исследуемый подход как вполне адекватный, особенно в ряде ситуаций, затрудняющих проведение дистанционного облучения (например, при ожирении). Выбор того или иного метода адьювантного лечения у этой категории больных однозначно является индивидуальным, с учетом имеющихся факторов риска, которые позволят склонить чашу весов либо в пользу традиционного облучения малого таза, либо в пользу более компактного и быстрого метода брахитерапии, тогда как роль адьювантной химиотерапии пока, действительно, остается невыясненной.

Гипофракционирование в лучевой терапии рака молочной железы имеет более чем полувековую историю. Но лишь в 2011 году ASTRO официально включило в свои ре-

комендации применение гипофракционирования на адьювантном этапе после органосохраняющих операций у определенной категории больных ранним раком молочной железы. Частота применения укороченных курсов облучения постоянно возрастает, показания к их проведению постепенно расширяются, ибо их удобство как для пациента, так и для учреждения неоспоримо. Доказательством тому явилось рандомизированное исследование 3 фазы, результаты которого представили китайские авторы [5]. Главное отличие его состояло в том, что в исследование вошли больные раком молочной железы высокого риска (T3-4 и/или число позитивных лимфоузлов 4 и более) после радикальной мастэктомии. До этого гипофракционированное облучение проводилось только после органосохраняющих операций, но, видимо, настал момент подтверждения, что данный вариант не хуже в плане эффективности и не опаснее, нежели традиционно фракционированные курсы на грудную стенку и зоны регионарных лимфоузлов. За период с 2008 по 2016 годы 820 больных были рандомизированы в 2 группы: конвенционального облучения (409 пациенток) и гипофракционирования (401). Лучевая терапия проводилась на грудную стенку и надподключичную зону в дозе 50 Гр за 25 фракций (группа контроля) или 43,5 Гр за 15 фракций (исследуемая группа). Авторы взяли на себя смелость не только облучать грудную стенку и лимфоузлы в разовой дозе 2,9 Гр за фракцию, что выше более часто используемых 2,5-2,67 Гр, но и делать это методом 2D конвенциональной лучевой терапии! Все пациентки прошли через адьювантную химиотерапию и подавляющее большинство в дальнейшем получали гормонотерапию.

За почти 5-летний период наблюдения риск локорегионального рецидива после укороченного курса оказался сопоставим с таковым после традиционного облучения: 8,3% против 8,1% (HR=1,1). Показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости также значительно не отличались между двумя груп-

*Продолжение на стр. 6*



Начало на стр. 5

пами (85,6% и 70,7% в контрольной группе и 83,2% и 74,6% в исследуемой соответственно). Риск отдаленных метастазов чуть более выгодно отличался в пользу гипофракционирования: 23,2% против 26,2%, (HR=0,9). Достоверно значимых различий в частоте как ранних, так и поздних осложнений не отмечено, за исключением ранней кожной токсичности 3 степени, которая в 2 раза чаще встречалась в контрольной группе (7,8% против 3,5%,  $p=0,008$ ). Основным выводом, сделанным исследователями, гласит, что выбранный режим гипофракционирования не хуже традиционного и вполне безопасен при облучении как грудной стенки, так и зон лимфоузлов. Тем не менее, Gary Freedman, признанный эксперт мирового уровня по раку молочной железы, в своем последующем выступлении был более скептически в отношении выводов. Маловероятно, что гипофракционирование после мастэктомии будет активно подхвачено практикующими врачами и внедрено в повседневную практику, по разным причинам, начиная от осторожности консервативных радиотерапевтов в отношении возможных поздних осложнений и заканчивая различными системами оплаты курсов лучевой терапии. Что касается осложнений: так, требуется гораздо больший период наблюдения для оценки риска развития поздних осложнений со стороны зон региональных лимфоузлов. Частота первых проявлений фиброзов резко возрастает по истечении 5 и более лет после облучения. Этот же самый фиброз в области грудной стенки может стать значительной преградой для реконструкции молочной железы. По свежим данным Khan 2017 года [6], частота осложнений 4 степени после гипофракционированного облучения и реконструкции, включая удаление имплантата по причине инфицирования, составила 24%. Поэтому продолжающееся исследование 3 фазы Alliance A221505 призвано оценить риск осложнений реконструкций после гипофракционированной лучевой терапии за 24-месячный срок наблюдения. При этом в исследуемой группе выбран чуть менее интенсивный и более изученный режим облучения (42,56 Гр за 16 фракций по 2,66 Гр каждая). Вполне возможно, что применение современных технологий лучевой терапии и современных установок, включая протонные ускорители, реализация методик исключения сердечной мышцы, соблюдение гомогенности дозы на мишени сделает данный подход приемлемым для женщин, планирующих реконструкцию молочных желез после мастэктомии. В любом случае, абсолютно понятно, что данная тема в ближайшие годы будет интересовать многих исследователей во всем мире.

Следующее рандомизированное исследование из Университета Юго-Западного медицинского центра Техаса, представленное на пленарной сессии, касалось применения сугубо локального метода лечения – стереотаксической лучевой терапии – у больных с метастатическим немелкоклеточным раком легкого. Сама идея еще недавнее время назад могла вызвать недоумение. Не секрет, что и сейчас для этой сложной в те-

рапевтическом и прогностическом отношении категории пациентов использование облучения принято считать сугубо паллиативным, крайне ограниченным и призванным лишь уменьшить клинические проявления метастатического процесса, например, болей при поражении костей. Обычно речь идет только о системной терапии, однако даже в эру иммунотерапии не так часто удается достичь стойкого ответа, причем более чем у 60% больных прогрессирование продолжается именно в области очагов, диагностированных до начала системного лечения. В последнее время, особенно в связи с активным внедрением в практику стереотаксической лучевой терапии, появляются данные о применении радикальных доз локального облучения метастатических очагов (при ограниченном их числе) именно с лечебной целью, хотя пока не было данных, дает ли это какие-либо преимущества.

Основная цель рандомизированного исследования 2 фазы состояла в определении, позволяет ли стереотаксическая лучевая терапия, как вид локального консолидирующего лечения, повлиять на выживаемость без прогрессирования. Двадцать девять больных ограниченным метастатическим немелкоклеточным (в основном – неплюскоклеточным) раком легкого (количество очагов – не более 6) после достижения стабилизации или частичного ответа на фоне стандартной системной терапии получали либо поддерживающую химиотерапию (контрольная группа – 15 больных), либо стереотаксическое облучение определяемых очагов различной локализации (группа СЛТ – 14 пациентов) с последующим поддерживающим лекарственным лечением. Облучение метастазов проводилось или однократно в дозе 21-27 Гр за фракцию, или в дозе 26,5-33 Гр за 3 фракции, или 30-37,5 Гр за 5 фракций; более того, первичная опухоль также облучалась стереотаксически (если это было возможно) или методом гипофракционирования.

Набор пациентов в исследование был остановлен раньше времени, когда предварительный анализ продемонстрировал существенное, практически трехкратное преимущество лечебного подхода в исследуемой группе. Выживаемость без прогрессирования в группе консолидирующей лучевой терапии составила 9,7 мес. по сравнению с 3,5 мес. в группе только поддерживающего лечения ( $p=0,01$ ; HR=0,304; 95% CI 0,113-0,815). Показатели локального контроля и времени до возникновения новых метастазов также выгодно отличались в пользу консолидирующего облучения, при этом частота и выраженность осложнений были приемлемыми и схожими в обеих группах. Исследователи показали, что локальное консолидирующее лечение при ограниченном метастатическом НМКРЛ может стать важным этапом терапии, хотя для подтверждения этой версии потребуются немало усилий. Ожидается 3 фаза исследования с целью определения, влияет ли этот подход на общую выживаемость подобных больных, а пока результаты исследования были опубликованы в журнале JAMA в октябре 2017 года [7]. Тема рака легкого обычно всегда ши-

роко представлена на любых онкологических конгрессах. На образовательной сессии по мелкоклеточному раку легкого (МКРЛ) рассматривались не только общие вопросы доказательной медицины, касающиеся этой патологии (определение, стадирование, патогенез, основные подходы к лечению), но и наиболее дискуссионные проблемы, в частности, в отношении момента начала лучевой терапии при ограниченном МКРЛ, оптимального режима фракционирования, профилактического облучения головного мозга, целесообразности консолидирующего облучения при распространенном МКРЛ. Современные представления о лечебных подходах, подразумевающих лучевую терапию при ограниченном МКРЛ, были обозначены профессором Mark Mishra из университета Мэриленда следующим образом:

- стандартом лечения МКРЛ ограниченных стадий является химиолучевое лечение (причем ЛТ должна быть начата как можно раньше, с 1 или 2 курсом ХТ) с последующим профилактическим облучением головного мозга у больных, которые не прогрессируют после проведенного лечения; добавление облучения грудной клетки к химиотерапии позволяет улучшить результаты общей выживаемости на 5%, а профилактическая иррадиация головного мозга – также на 5% плюс 50% редукция риска метастазирования в мозг;

- при адекватном стадировании (с использованием ПЭТ) при отсутствии признаков поражения внутригрудных лимфоузлов можно избежать широкого облучения всех зон регионарного метастазирования;

- наиболее стандартным подходом к фракционированию дозы при МКРЛ считается гиперфракционирование по 1,5 Гр за фракцию дважды в сутки до 45 Гр; однако использование альтернативных режимов (традиционного 60 Гр за 30 фракций или гипофракционированного) вполне применимо, если пациент по каким-то причинам отказывается от облучения дважды в сутки или организация работы центра не поддерживает подобный график.

За последний год опубликованы результаты нескольких рандомизированных исследований по фракционированию ЛТ при МКРЛ, на чем нужно остановиться особо.

Норвежское рандомизированное исследование 2 фазы по гипофракционированию, опубликованное в 2016 году, стало первым, сравнившим более традиционный гиперфракционированный подход с укороченным [8]. После 4 курсов EP 157 пациентов были рандомизированы в две группы: контрольную (1,5 Гр дважды в сутки до 45 Гр на грудную клетку) и исследуемую (42 Гр за 15 фракций). Частота ответов в группах была примерно одинаковой (92% в исследуемой и 88% в контрольной,  $p=0,41$ ), хотя вероятность полных регрессий опухоли оказалась почти втрое выше среди больных, облучавшихся дважды в сутки (33% против 13%,  $p=0,003$ ), а медиана общей выживаемости также отличалась в пользу гиперфракционирования (25,1 мес. против 18,8 мес.). При этом

частота осложнений (эзофагитов, пневмонитов и др.) была примерно одинаковой. Сложно делать далеко идущие выводы на основании результатов исследования 2 фазы, хотя по его данным облучение дважды в сутки, действительно, выглядит более предпочтительным при этом варианте опухоли легкого.

Недавнее мультицентрическое рандомизированное исследование 3 фазы CONVERT [9] поставило целью определить наиболее оптимальный режим именно для химиолучевого лечения МКРЛ, исходя из начальной версии, что облучение 1 раз в день может иметь преимущества перед гиперфракционированием. Всего 547 больных получали стандартную химиотерапию на фоне облучения грудной клетки либо в традиционном режиме (66 Гр за 33 фракции), либо в более «традиционном» для МКРЛ режиме гиперфракционирования. За средний период наблюдения в 45 месяцев преимущества в отношении медианы выживаемости и 2-летней общей выживаемости имели пациенты из группы гиперфракционирования: 30 месяцев против 25 месяцев и 56% против 51% соответственно. Одинадцать больных умерли по причине осложнений, связанных с лечением, из них 8 – в группе традиционного фракционирования. В итоге версия не получила подтверждения, и облучение дважды в сутки в дозе 1,5 Гр по-прежнему можно считать стандартом химиолучевого лечения больных с ограниченным МКРЛ. Однако при имеющейся необходимости оба альтернативных режима могут быть использованы.

На современных представлениях о роли лучевой терапии на грудную клетку и профилактического краниального облучения при распространенном МКРЛ позволите не останавливаться в этом обзоре, но проанонсировать подробный доклад об этом нашего коллеги Timur Mitin из медицинского центра Oregon Health&Science University 15 ноября, в дни XXI Российского онкологического конгресса на совместной сессии RUSSCO-ASTRO «Неоднозначные вопросы лучевой терапии злокачественных опухолей».

Несколько слов по поводу современного подхода к краниальному облучению. Доклад, касающийся этой проблемы, был представлен профессором Vinai Gondi из Северо-Западного медицинского онкологического центра. Для всех больных с относительно продолжительной медианой выживаемости, в плане лечения которых обычно стоит краниальное облучение, сохранение качества жизни и когнитивных функций играет немалую роль. Установлено, что облучение всего мозга, включая зоны гиппокампа, практически полностью минимум на 2 месяца угнетает нейрогенез, сокращая число новообразованных нейронов на 97%. Недавнее исследование Redmond et al. 2017 года [10] показало, что исключение гиппокампа из полей краниального облучения позволяет предохранить нейрогенез и значительно снизить потери когнитивных функций (с 30% до 7%). Эта методика подразумевает обязательно использование современных технологий лучевой терапии (томо-

терапия, IMRT, VMAT), ибо только так можно аккуратно исключить участок глубокой центральной области мозга из облучения. Однако есть примерно 5% риск того, что именно в этой зоне впоследствии возникнут метастазы, особенно у больных с опухолями с высоким потенциалом злокачественности, поэтому подобный лечебный подход не может применяться у всех. Необходим взвешенный отбор пациентов, а несколько продолжающихся в настоящее время исследований в будущем покажут, насколько облучение с исключением гиппокампа безопасно, эффективно и сопоставимо с более традиционным подходом.

## Литература:

1. De Boer SM, et al. Final results of the international randomized PORTEC-3 trial of adjuvant chemotherapy and radiation therapy (RT) versus RT alone for women with high-risk endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35(15): 5502.
2. Nout RA, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomized trial. *Lancet*, 2010 Mar 6; 375(9717): 816-23.
3. Nout RA, et al. Five-year quality of life of endometrial cancer patients treated in the randomised Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer (PORTEC-2) trial and comparison with norm data. *Eur J Cancer* 2012, 48: 1638-1648.
4. Randall ME, et al. A Phase III trial in pelvic radiation therapy versus vaginal cuff brachytherapy followed by paclitaxel/carboplatin chemotherapy in patients with high-risk, early stage endometrial cancer: a Gynecology Oncology Group study. [www.astro.org](http://www.astro.org).
5. Sun G, Wang SL, Song Y, et al. Hypofractionated Radiation Therapy After Mastectomy for the Treatment of High-Risk Breast Cancer: 5-Year Follow-Up Result of a Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, October 1, 2017, Vol.99, Issue 2, Supplement, Pages S3-S4.
6. Khan AJ, et al. Hypofractionated Postmastectomy Radiation Therapy Is Safe and Effective: First Results From a Prospective Phase II Trial *J Clin Oncol* 2017; 35: 2037-43
7. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, et al. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. Published online September 24, 2017.
8. Grønberg BH, Halvorsen TO, Fløtten Ø, et al. Randomized phase II trial comparing twice daily hyperfractionated with once daily hypofractionated thoracic radiotherapy in limited disease small cell lung cancer. *Acta Oncol*. 2016 May; 55(5): 591-7.
9. Faivre-Finn C, Snee M., Ashcroft L. et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomized, superiority trial. *Lancet Oncol*. 2017 Aug 18 (8): 1116-1125.
10. Redmond KJ, Hales RK, Anderson-Keightly H, et al. Prospective Study of Hippocampal-Sparing Prophylactic Cranial Irradiation in Limited-Stage Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Jul 1; 98(3): 603-611.

# РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

## РОЛЬ АНТРАЦИКЛИНОВ В АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАННИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, НЕ ИМЕЮЩИХ ГИПЕРЭКСПРЕССИЮ ТОПОИЗОМЕРАЗЫ 2-АЛЬФА

Не существует разницы в безрецидивной выживаемости (БРВ) среди больных ранним раком молочной железы (РМЖ) без гиперэкспрессии топоизомеразы 2-альфа, находящихся на адьювантной химиотерапии доцетакселом/циклофосфамидом и эпирубицином, циклофосфамидом и доцетакселом. Такие результаты были получены в клиническом исследовании 3 фазы DBCG 07-READ и представлены Ejlertsen и соавтора-

ми в журнале The Journal of Clinical Oncology.

В проведенном ими исследовании приняли участие 2012 больных, имеющих как минимум 1 фактор риска рецидива заболевания. С июня 2008 г. по декабрь 2012 г. все участники были рандомизированы на 2 группы, одна из которых (n=1011) получала каждые 3 недели 6 курсов химиотерапии по схеме DC (доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> и циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>), а вторая

(n=1001) – химиотерапию по схеме EC-D (3 курса эпирубицином 90 мг/м<sup>2</sup> и циклофосфамидом 600 мг/м<sup>2</sup> с последующим назначением 3 курсов доцетакселом 100 мг/м<sup>2</sup>). Основным критерием эффективности был показатель 5-летней БРВ.

Результаты настоящего анализа представлены спустя 5 лет после завершения набора. Медиана наблюдения составила 69 мес. (5,75 лет) при оценке БРВ и 71 мес. (5,9 лет) при оценке об-

щей выживаемости (ОВ). Показатель 5-летней БРВ составил 87,9% в группе больных, получавших химиотерапию по схеме EC-D, и 88,3% в группе пациенток, находившихся на терапии по схеме DC (ОР=1,00, p=1,00). Значительной разницы в 5-летней ОВ между сравниваемыми группами не было (ОР=1,15, p=0,41). При оценке БРВ была выявлена выраженная корреляция между менопаузальным статусом пациентки и проводимой терапией

(p=0,04), тогда как при оценке ОВ подобной зависимости выявлено не было (p=0,07). Преимущество от терапии DC было обнаружено у больных РМЖ 3 степени злокачественности, тогда как у больных 1 и 2 степени злокачественности более эффективной была терапия по схеме EC-D (p=0,02 в отношении БРВ; p=0,03 в отношении ОВ). Среди нежелательных явлений в группе EC-D чаще всего встречались стоматит, миалгия/артралгия, рвота, тошнота, утомляемость, периферическая нейропатия и нейтропения 3-4 степени, тогда как отеки были наиболее характерны для группы DC.

**Источник:** Ejlertsen B, Tuxen M, Jakobsen E, et al. Adjuvant cyclophosphamide and docetaxel with or without epirubicin for early TOP2A-normal breast cancer: DBCG 07-READ, an open-label, phase III, randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* – published online before print June 29, 2017.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ БУПАРЛИСИБОМ И ФУЛВЕСТРАНТОМ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, НАХОДЯЩИХСЯ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ (результаты клинического исследования 3 фазы BELLE-2)

Комбинация ингибитора PI3K бупарлисиба с фулвестрантом (Фазлодекс) способствует увеличению выживаемости без прогрессирования (ВБП) у больных гормонопозитивным HER2-негативным распространенным раком молочной железы (РМЖ), находящихся в постменопаузе, но сопровождается выраженной токсичностью. Такие результаты были получены в клиническом исследовании 3 фазы BELLE-2 и представлены Baselga и соавторами в журнале The Lancet Oncology.

В проведенном ими двойном слепом исследовании приняли участие 1147 больных, которые с сентября 2012 г. по сентябрь 2014 г. были рандомизированы на 2 группы. Одна из них (n=576) получала бупарлисиб (100 мг в день, начиная с 15 дня 1-го курса) и фулвестрант (500 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 15 дни

на 1 курсе, затем в 1 день каждые следующие 28 дней), а вторая (n=571) – плацебо в комбинации с фулвестрантом. У всех участников должно было быть прогрессирование заболевания на фоне/после проведения терапии ингибитором ароматазы, а также все они должны были получить как минимум 1 линию химиотерапии по поводу распространенного процесса. Основным критерием эффективности был показатель ВБП.

Медиана наблюдения была 13,7 мес. в группе бупарлисиба и 14,3 мес. в группе плацебо. При оценке медианы ВБП среди всех больных она составила 6,9 мес. в группе исследуемого режима и 5,0 мес. в группе плацебо (ОР=0,78; p=0,00021). Среди больных, у кого статус гена PI3K был определен (n=851), она была 6,8 мес. и 4,5 мес. соответственно (ОР=0,8;

p=0,0033). Показатель ВБП у больных, имеющих мутированную форму гена (n=372) и получающих бупарлисиб, составил 6,8 мес., в то время как в группе, получавшей плацебо, он был 4,0 мес. (ОР=0,76; p=0,014). Показатель частоты объективного ответа во всей группе больных был 11,8% и 7,7% соответственно. На момент публикации результатов данные по общей выживаемости не были представлены.

В группе больных, получавших бупарлисиб, чаще встречались гипергликемия (43% и 8% соответственно), подъем уровня АСТ (37% и 9%), подъем уровня АЛТ (41% и 7%), тошнота (39% и 23%), диарея (37% и 15%), кожная сыпь (32% и 6%), утомляемость (32% и 24%), стоматит (22% и 7%), а также беспокойство (22% и 8%) и депрессия (27% и 9%). Среди

нежелательных явлений 3-4 степени в группе исследуемого режима чаще всего наблюдались подъем уровня АЛТ (25% и 1% соответственно), подъем уровня АСТ (18% и 3%), гипергликемия (15% и <1%) и кожная сыпь (8% и 0%). Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 23% и 16% пациенток соответственно. Среди них чаще всего встречались подъем уровня АЛТ (3% и <1%) и АСТ (2% и <1%). Перерывы в терапии, вызванные развитием тех или иных нежелательных явлений, были выполнены у 51% и 14% больных, редукция дозы – у 45% и 6% участниц, прекращение лечения – у 39% и 5% пациенток. Основными причинами прекращения лечения в группе бупарлисиба были подъем уровня АЛТ (10%), подъем уровня АСТ (7%), гипергликемия (3%), де-

прессия (3%) и кожная сыпь (3%). Летального исхода, обусловленного проводимым лечением, зарегистрировано не было.

На основании полученных результатов исследователи сделали вывод об эффективности изученного режима у данной группы больных. Несмотря на это, комбинация имеет высокий спектр и степень токсичности, что не позволяет рекомендовать ее для клинического использования.

**Источник:** Baselga J, Im SA, Iwata H, et al. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*; published online 30 May 2017.

## ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ У ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ АНАСТРОЗОЛОМ

Согласно результатам исследования DATA, у 12% больных раком молочной железы (РМЖ) с подавлением функции яичников, обусловленным проведением химиотерапии, восстановление функции произошло в течение 30 месяцев с момента назначения гормонотерапии анастрозолом. Представленные данные были опубликованы Hellemond и соавторами в журнале the Journal of the National Cancer Institute. В проведенном ими клиническом исследовании 3 фазы было выполнено сравнение между 3 и 6 годами адьювантной гормонотерапии анастрозолом, назначенной гормонозависимым больным, находящимся в постменопаузе и ранее получавшим в течение 2 или 3 лет тамоксифен.

В общей сложности в исследовании приняли участие 329 больных РМЖ с подавлением функции яичников, обусловленным проведением

химиотерапии. В анализ не были включены пациентки, которым до рандомизации была выполнена двусторонняя овариэктомия или назначались агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона. Медиана возраста больных с подавленной функцией яичников составила 50 (45-57) лет. В соответствии с полученными результатами у 39 больных функция яичников была восстановлена (уровень восстановления в течение 30 месяцев составил 12,4%). Из них 11 (28,2%) пациенток были ≥50 лет на момент начала терапии ингибитором ароматазы. Уровень восстановления функции яичников в данной возрастной группе составил 5,1%, в то время как у больных <50 лет он был 25,2%.

В течение 30 месяцев уровень эстрадиола снизился на 37,8% в обеих группах, получавших ингибитор ароматазы. Тем не менее, его значе-

ние оставалось значительно выше в группе пациенток, у кого функция яичников восстановилась (разница составила 20,6%; p=0,03).

На основании полученных результатов исследователи сделали вывод о том, что шанс восстановления функции яичников у больных РМЖ возможен во время проведения терапии ингибитором ароматазы, даже у больных старше 45 лет. Более того, у женщин с восстановленной функцией яичников был статистически значимо выше уровень эстрадиола во время терапии ингибитором ароматазы, чем у пациенток с невосстановленной функцией.

**Источник:** Hellemond I, Vriens I, Peer P, et al. Ovarian function recovery during anastrozole in breast cancer patients with chemotherapy-induced ovarian function failure. *JNCI*; published online 30 May 2017.

### FDA РАСШИРИЛО ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ФУЛВЕСТРАНТА В МОНОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

28 августа 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило фулвестрант (Фазлодекс) в дозе 500 мг в монотерапии больных гормонопозитивным HER2-негативным распространенным раком молочной железы (РМЖ), находящихся в постменопаузе и не получавших ранее гормональные препараты. Настоящее одобрение основано на результатах клинического исследования 3 фазы FALCON, которые были опубликованы Robertson и соавторами в ноябре 2016 г. в журнале The Lancet.

В исследовании FALCON приняли участие 462 больных гормонопозитивным метастатическим или местно-распространенным РМЖ, находящихся в постменопаузе. Сравнение было выполнено между группами пациенток, находившихся на терапии фулвестрантом, и ингибитором ароматазы анастрозолом (в дозе 1 мг). В соответствии с полученными результатами было выявлено статистически значимое увеличение медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) у участниц в группе фулвестранта. В этой группе риск прогрессирования заболевания или летального исхода был на 20% ниже. Медиана ВБП составила 16,6 мес. у больных, получавших фулвестрант, и 13,8 мес. – у пациенток, находившихся на терапии анастрозолом (ОР=0,797; 95% ДИ 0,637-0,999; p=0,049). Среди нежелательных явлений, зарегистрированных у ≥10% больных в группе фулвестранта, наблюдались артралгия, ощущение жара («приливы»), утомляемость и тошнота. Фулвестрант представляет собой гормональный препарат, действующий на рецепторы эстрогена. Подавляя активность и способствуя деградации рецепторов эстрогена, фулвестрант способствует замедлению роста гормонозависимого метастатического РМЖ.

**Источник:** веб-сайт FDA, веб-сайт ASCO.

# ИКСАБЕПИЛОН В СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Статья предоставлена компанией «Р-фарм». Публикуется в редакции авторов.

Цель химиотерапии при метастатическом раке молочной железы (РМЖ) – увеличение продолжительности жизни (ПЖ) пациенток и облегчение симптомов болезни. Таксаны и антрациклины – одни из наиболее эффективных препаратов для лечения РМЖ, но во многих случаях возникает резистентность, что требует изменения режима лечения. При рецидивах заболевания отмечается дефицит эффективных вариантов системной терапии. Как и таксаны, препараты класса эпотилонов подавляют деление клеток за счет стабилизации микротрубочек цитоскелета, но иксабепилон сохраняет активность при резистентности к паклитакселу [1].

Результаты крупных исследований III фазы (CALGB 40502 и TITAN) не показали преимуществ иксабепилона по сравнению с таксанами в первой линии терапии и в адъювантной терапии РМЖ [2, 3], в связи с чем препарат не нашел применения на «ранних» этапах лечения РМЖ. При этом в ряде исследований была выявлена терапевтическая ценность иксабепилона при лечении резистентных форм РМЖ. В исследовании III фазы (n = 752) была изучена эффективность применения комбинации иксабепилона/капецитабина по сравнению с монотерапией капецитабином. Включались пациентки с резистентностью к таксанам и/или антрациклинам. Рандомизация осуществлялась в группу иксабепилона (40 мг/м<sup>2</sup> в 1 день курса) в сочетании с капецитабином (2000 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-14 дни курса) или в группу монотерапии капецитабином (2500 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-14 дни), курсы терапии проводились каждые 21 день. Более 40% пациенток в обеих группах до начала лечения получили ≥2 линий по поводу метастатического РМЖ [4]. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВВП) составила 5,8 мес. в группе иксабепилона в комбинации с капецитабином по сравнению с 4,2 мес. в группе монотерапии капецитабином (отношение рисков [ОР] 0,75; p = 0,0003), что соответствует снижению риска прогрессирования заболевания на 25%. Показатель частоты объективного ответа (ЧОО) составил 35% и 14% соответственно. «Платой» за повышение эффективности лечение стало увеличение риска побочных эффектов, в т. ч. тяжелой (степени ≥3) сенсорной нейропатии (21% и 0% в контрольной группе), астении (9% и 3%) и нейтропении (68% и 11%). Как правило, нейропатия регрессировала после редукции дозы или задержки лечения, медиана времени до её разрешения составила ≈6,0 нед. [4].

В другом исследовании III фазы (n = 1221) были получены схожие результаты. За исключением отсутствия ограничений по резистентности к таксанам/антрациклинам, дизайн исследования соответствовал вышеуказанному. Медиана ВВП составила 6,2 мес. в группе исследуемого препарата по сравнению с 4,2 мес. в группе монотерапии капеци-

табином (ОР 0,79; p = 0,0005), показатель ЧОО составил 43% и 29% соответственно (p < 0,0001). Различия в продолжительности жизни пациенток не достигли статистической значимости в общей популяции исследования. Профиль безопасности терапии соответствовал ранее описанному [5].

В исследовании II фазы (n = 113) была показана эффективность иксабепилона при лечении пациенток, резистентных к таксанам, антрациклинам и капецитабину. Медиана количества линий ранее проведенного лечения составила 3 линии. Иксабепилон назначался в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели. Показатель ЧОО составил 18,3% пациенток, у 50% пациенток была достигнута стабилизация заболевания. Медиана ВВП составила 3,1 мес., медиана длительности ответа – 5,7 мес. Медиана ПЖ пациенток достигла 8,6 мес. – достаточно хороший результат с учетом лекарственного анамнеза пациенток. Необходимость в прекращении терапии по причине токсичности возникла у 11% пациенток. Медиана времени до разрешения тяжелой периферической нейропатии составила 5,4 нед. [6]. Также в исследовании II фазы (n = 104) была продемонстрирована сопоставимая эффективность эрибулина и иксабепилона при метастатическом РМЖ. Больные рандомизировались в группу эрибулина или иксабепилона в стандартных дозах. Значимых различий в эффективности терапии отмечено не было, медиана ВВП составила 3,7 мес. в группе эрибулина по сравнению с 3,4 мес. в группе иксабепилона. Показатель ЧОО составил 15,4% и 5,8% соответственно (p = 0,13). Периферическая нейропатия была отмечена у 48% в группе иксабепилона и 33% в группе эрибулина. Медиана времени до её разрешения составила 10 нед. и 48 нед. соответственно [7].

На фоне применения иксабепилона возможно развитие ряда побочных эффектов, включая явления гематологической токсичности, нейропатию, а также реакции гиперчувствительности. Одобренный на территории Российской Федерации режим дозирования иксабепилона составляет 40 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 21 день, препарат назначается в виде инфузии длительностью 3 ч. Применение препарата возможно как в монотерапии, так и в комбинации с капецитабином в дозе 2000 мг/м<sup>2</sup> в 1-14 дни 21 дневного курса [8].

Очередной курс терапии можно проводить при количестве нейтрофилов и тромбоцитов ≥1,5\*10<sup>9</sup>/л и ≥100\*10<sup>9</sup>/л соответственно. Краткосрочная тяжелая нейропатия (<7 дней) – показание к редукции дозы препарата на 20%, большая её длительность требует отмены иксабепилона [8]. При других явлениях тяжелой токсичности лечение должно быть задержано до их разрешения или уменьшения выраженности. При рецидиве токсических реакций после первой редукции дозы допустимо произвести повторное

её уменьшение на 20%. Затяжная глубокая нейтропения (<0,5\*10<sup>9</sup>/л, ≥7 дней), фебрильная нейтропения и тяжелая тромбоцитопения (<25\*10<sup>9</sup>/л или <50\*10<sup>9</sup>/л с геморрагическим синдромом), а также печеночная недостаточность требуют редукции дозы. При этом имеются данные, что уменьшение дозы иксабепилона по причине токсичности не приводит к ухудшению результатов лечения [9].

Примечательно, что нейропатия, ассоциированная с терапией иксабепилоном, может коррелировать с повышением эффективности терапии. В исследовании II фазы развитие нейропатии было ассоциировано с увеличением ЧОО (79% и 48% среди пациенток с нейропатией и без неё) и ПЖ пациенток (36,6 и 19,9 мес. соответственно, p = 0,05) [10]. Для минимизации риска развития реакций гиперчувствительности, всем пациенткам перед введением препарата следует проводить премедикацию с использованием блокаторов H1- и H2-гистаминовых рецепторов, например дифенгидрамина 50 мг внутрь в сочетании с рутинидином 150 мг внутрь. Рутинное применение глюкокортикостероидов не требуется [9].

Иксабепилон представляет собой эффективную терапевтическую опцию при лечении пациенток с позд-

ними стадиями РМЖ, особенно при резистентности к таксанам, антрациклинам и капецитабину. Препарат позволяет улучшить результаты лечения у данной категории пациенток и обладает удовлетворительным профилем безопасности.

## Литература:

1. Bode CJ, Gupta ML Jr, Reiff EA et al. Etoposide and paclitaxel: unexpected differences in promoting the assembly and stabilization of yeast microtubules. *Biochemistry*. 2002 Mar 26;41(12):3870-4.
2. Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Once Per Week Compared With Nanoparticle Albumin-Bound Nab-Paclitaxel Once Per Week or Ixabepilone With Bevacizumab As First-Line Chemotherapy for Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015 Jul 20;33(21):2361-9.
3. Yardley DA, Arrowsmith ER, Daniel BR et al. TITAN: phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide followed by ixabepilone or paclitaxel in early-stage triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 May 15. [Epub ahead of print].
4. Thomas ES, Gomez HL, Li RK et al. Ixabepilone Plus Capecitabine for

Metastatic Breast Cancer Progressing After Anthracycline and Taxane Treatment. *J Clin Oncol*. 2007 Nov 20;25(33):5210-7.

5. Sparano JA, Vrdoljak E, Rixe et al. Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3256-63.

6. Perez E, Lerzo G, Pivov X et al. Efficacy and Safety of Ixabepilone (BMS-247550) in a Phase II Study of Patients With Advanced Breast Cancer Resistant to an Anthracycline, a Taxane, and Capecitabine. *J Clin Oncol* 2007;25(23):3407-14.

7. Vahdat LT, Garcia AA, Vogel C et al. Eribulin mesylate versus ixabepilone in patients with metastatic breast cancer: a randomized Phase II study comparing the incidence of peripheral neuropathy. *Breast Cancer Res Treat* (2013) 140:341–351.

8. Государственный Реестр Лекарственных Средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ИКСЕМИПРА® от 18.10.2016.

9. Valero V, Vrdoljak E, Xu B et al. Maintenance of clinical efficacy after dose reduction of ixabepilone plus capecitabine in patients with anthracycline- and taxane-resistant metastatic breast cancer: a retrospective analysis of pooled data from 2 phase III randomized clinical trials. *Clin Breast Cancer*. 2012 Aug;12(4):240-6.

10. Durando X, Dalenc F, Abrial C et al. Neurotoxicity as a prognostic factor in patients with metastatic breast cancer treated with ixabepilone as a first-line therapy. *Oncology*. 2015;88(3):180-8.

## FDA ОДОБРИЛО НОВЫЙ ИНГИБИТОР CDK4/6 В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

28 сентября 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило абемациклиб (Verzenio) в лечении больных гормонопозитивным HER2-негативным распространенным или метастатическим раком молочной железы (РМЖ) с прогрессированием заболевания после проведения гормонотерапии. Назначение абемациклиба одобрено как в комбинации с фулвестрантом (Фазлодек) после прогрессирования заболевания на гормонотерапии, так и в монорежиме при условии, что пациенты ранее получали гормональные и химиопрепараты по поводу метастатического процесса.

Абемациклиб представляет собой пероральный селективный ингибитор циклин-зависимых киназ (CDK) 4 и 6. Данный препарат является третьим ингибитором CDK4/6, одобренным у больных РМЖ. Ранее в феврале 2015 г. был одобрен палбоциклиб (Ibrance), а в марте 2017 г. – рибоциклиб (Kisqali).

На сегодняшний день РМЖ остается самым распространенным видом злокачественных новообразований у женщин во всем мире. По данным Национального института рака США (National Cancer Institute, NCI), в 2017 г. диагноз РМЖ будет установлен у 252 710 пациенток, из которых около 40 610 больных погибнут от данного заболевания. Гормонопозитивные HER2-негативные опухоли выявляют у 72% больных РМЖ. Эффективность и безопасность комбинации абемациклиба с фулвестрантом были оценены в рандомизированном исследовании, в котором приняли участие 669 больных гормонопозитивным HER2-негативным РМЖ. У всех участниц было выявлено прогрессирование заболевания после проведения гормонотерапии, а также ни одна из них не получала химиотерапию по поводу метастатического процесса. Основным критерием эффективности был показатель выживаемости без прогрессирования (ВВП). В соответствии с полученными результатами медиана ВВП составила 16,4 мес. в группе больных, находившихся на терапии абемациклибом и фулвестрантом, и 9,3 мес. – в группе пациенток, получавших плацебо с фулвестрантом. Эффективность и безопасность абемациклиба в монорежиме были оценены в клиническом исследовании, в котором приняли участие 132 больных гормонопозитивным HER2-негативным РМЖ. У всех участниц было выявлено прогрессирование заболевания после проведения гормонотерапии, а также назначение химиотерапии после развития метастатического процесса. Основным критерием эффективности был показатель частоты объективного ответа. При медиане наблюдения 8,6 мес. у 19,7% пациенток был зарегистрирован полный или частичный ответ.

Среди нежелательных явлений в группе абемациклиба чаще всего встречались диарея, нейтропения, лейкопения, тошнота, боль в животе, инфекционные осложнения, утомляемость, анемия, снижение аппетита, рвота и головная боль. Среди серьезных нежелательных явлений были зарегистрированы диарея, нейтропения, подъем уровня трансаминаз, а также тромбоз глубоких вен и тромбоз эмболия легочной артерии. Прием препарата противопоказан во время беременности.

Ранее FDA присваивало абемациклибу статусы приоритетного рассмотрения и прорывной терапии.

Источник: веб-сайт FDA, веб-сайт ASCO.

# РЕКОМЕНДАЦИИ ASCO ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ БИСФОСФОНАТОВ ДЛЯ АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



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

В марте этого года ASCO опубликовало официальные рекомендации по назначению бисфосфонатов при проведении адъювантной терапии рака молочной железы. Основанием для этого послужил анализ проведенных исследований, включающих мета-анализ оксфордской группы EBCSCG, исследования SWOG S0307 и ABCSG-18. В мета-анализ EBCSCG были включены результаты 26 исследований, включавших 18 766 женщин с операбельным раком молочной железы. Из них 66% имели метастазы в регионарные лимфоузлы, 83% получали адъювантную системную терапию. Включенные в анализ пациентки получали либо плацебо, либо бисфосфонаты в течение 2-5 лет. Назначение бисфосфонатов достоверно уменьшило относительный риск появления костных метастазов на 17% (HR=0,83; p=0,004), риск развития костных переломов – на 15% (HR=0,85; p=0,02) и риск смерти от рака молочной железы – на 9% (HR=0,91; p=0,04). Прием бисфосфонатов не оказал влияния на частоту развития отдаленных внекостных метастазов. Бисфосфонаты оказали свое положительное влияние на больных, находящихся в менопаузе (включая исключение функции яичников у молодых больных), в отличие от пременопаузальных больных.

Показанием к назначению бисфосфонатов у больных злокачественными опухолями является наличие костных метастазов. Подавляя активность остеокластов, бисфосфонаты препятствуют разрушению костной ткани, уменьшают проявления болевого синдрома и способствуют костной репарации в случае успешного противоопухолевого лечения. У здоровых женщин бисфосфонаты назначают для профилактики или уменьшения проявлений остеопороза на фоне менопаузы, который характеризуется снижением минеральной плотности костной ткани и повышением риска патологических переломов. У больных раком молочной железы исключение функции яичников в пременопаузе или назначение ингибиторов ароматазы в постменопаузе в качестве адъювантной терапии сопровождается ускоренным развитием остеопороза. Поэтому было предложено для профилактики остеопороза в этих

ситуациях использовать назначение бисфосфонатов. Так бисфосфонаты стали использоваться в процессе проведения адъювантной гормонотерапии операбельного рака молочной железы. Добавление бисфосфонатов заметно уменьшило снижение минеральной плотности костной ткани и частоту патологически переломов. Одновременно было замечено, что в случае назначения бисфосфонатов уменьшается частота прогрессирования за счет появления метастазов в скелете. И в отдельных исследованиях было отмечено, что назначение бисфосфонатов сопровождается уменьшением частоты рецидивов заболевания и улучшением общей выживаемости. Этот феномен может теоретически и экспериментально быть объяснен способностью бисфосфонатов уменьшать число циркулируемых опухолевых клеток в периферической крови, прямым или опосредованным (за счет уменьшения выделения из разрушающейся костной ткани факторов роста) тормозящим влиянием на пролиферацию опухолевых клеток и перевод их в дремлющее состояние. В связи с этим стало актуальным оценить влияние бисфосфонатов не только на состояние костной ткани, но и на отдаленные результаты адъювантной системной терапии рака молочной железы. Проведенные исследования дали неоднозначные результаты, для интерпретации которых потребовалась работа Экспертного совета. В мартовском номере Annals of Oncology было опубликовано заключение Экспертного совета европейских специалистов, оценивающее целесообразность назначения бисфосфонатов при проведении адъювантной системной терапии больных операбельным раком молочной железы.

Был проведен анализ рандомизированных исследований, в которых в экспериментальной группе назначали пероральные формы бисфосфонатов – клодроната 1600 мг, ибандроната 50 мг или памидроната 150 мг ежедневно в течение 2-4 лет. В исследовании включались больные независимо от менопаузального статуса и наличия рецепторов стероидных гормонов. Добавление пероральных бисфосфонатов не оказало существенного влияния на безрецидивную и общую выживаемость для всей группы, но, как правило, уменьшало частоту прогрессирования за счет появления костных метастазов. При подгрупповом анализе было показано улучшение безрецидивной и общей выживаемости в следующих группах: у больных в постменопаузе, в возрасте старше 60 лет и при наличии рецепторов стероидных гормонов в опухоли.

Было проведено 3 больших рандомизированных исследований (AZURE, ABCSG-12, Zo-Fast) с добавлением золедроновой кислоты к стандартной системной адъювантной терапии. Золедроновая кислота вводилась в дозе 4 мг каждые 6 месяцев 12 введений. Было показано, что золедроновая кислота достоверно снижает риск прогрессирования и

смерти у больных в постменопаузе. Результаты мета-анализа EBCSCG, в который было включено 18 776 больных, показал, что адъювантное назначение бисфосфонатов у женщин в постменопаузе снижает относительный риск прогрессирования на 14%, риск развития отдаленных метастазов – на 18%, риск прогрессирования за счет появления костных метастазов – на 28% и риск смерти от рака молочной железы – на 18%. Как видно из анализа, снижение относительного риска прогрессирования и смерти при добавлении бисфосфонатов носит умеренный характер, из чего можно сделать заключение, что назначение этих препаратов для улучшения отдаленных результатов будет эффективно у больных с высоким риском прогрессирования.

На основании вышеприведенных данных и анализа токсичности консенсус разработал следующие рекомендации по назначению бисфосфонатов у больных операбельным раком молочной железы. Препараты этой группы могут назначаться с целью профилактики потери минеральной плотности костной ткани, обусловленной проводимым адъювантным лечением, и/или с целью снижения риска развития отдаленных метастазов, особенно в скелете, и улучшения отдаленных результатов адъювантной терапии.

Совет считает, что бисфосфонаты должны стать частью рутинной клинической практики при проведении адъювантной терапии больных операбельным раком молочной железы. Проведенные исследования

представили убедительные свидетельства, что препараты этой группы предотвращают потерю минеральной плотности костной ткани в случае снижения уровня половых гормонов у женщин на фоне адъювантной терапии. Одновременно у женщин в постменопаузе с высоким риском прогрессирования заболевания добавление бисфосфонатов к стандартной адъювантной терапии способно улучшить отдаленные результаты лечения.

## Литература:

Hadjji P, Coleman RE, Wilson C, et al. Adjuvant bisphosphonates in early breast cancer: consensus guidance for clinical practice from a European Panel. Ann. Oncol. 2016, 27: 379-390.

## ОСНОВНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ БИСФОСФОНАТОВ У БОЛЬНЫХ ОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### Профилактика потери минеральной плотности костной ткани

- Женщины с сохраненной менструальной функцией
  - Химиотерапия оказывает минимальный эффект на минеральную плотность костной ткани
  - Тамоксифен может способствовать снижению плотности
  - Необходимо ежегодное выполнение денситометрии на фоне адъювантной терапии
  - При снижении показателя T менее 2 показано назначение бисфосфонатов
- Женщины в менопаузе с низким риском прогрессирования рака молочной железы
  - Химиотерапия оказывает минимальный эффект на минеральную плотность костной ткани
  - Тамоксифен уменьшает риск переломов
  - Ингибиторы ароматазы снижают минеральную плотность костной ткани
  - Необходимо ежегодное выполнение денситометрии на фоне адъювантной терапии
  - Требуется адекватный прием кальция и витамина Д
  - При снижении показателя T менее 2 показано назначение бисфосфонатов
  - В качестве бисфосфонатов рекомендуется алендронат 70 мг внутрь еженедельно, ризедронат 35 мг внутрь еженедельно, ибандронат 150 мг внутрь ежемесячно, золедроновая кислота 4 мг в/в каждые 6 мес., клодронат 1600 мг внутрь ежедневно

### Адъювантная терапия с целью снижения частоты прогрессирования и улучшения отдаленных результатов

- Женщины с сохраненной менструальной функцией, получающие овариальную супрессию:
  - Бисфосфонаты должны быть назначены с целью профилактики потери минеральной плотности костной ткани и развития костных метастазов
  - Рекомендуемыми бисфосфонатами могут быть золедроновая кислота 4 мг в/в каждые 6 мес. или клодронат 1600 мг внутрь ежедневно
  - Начинать терапию бисфосфонатами следует одновременно с началом адъювантной терапии
  - Терапия бисфосфонатами должна быть прекращена одновременно с прекращением овариальной супрессии, если отсутствуют признаки остеопороза
- Женщины в постменопаузе с высоким риском прогрессирования заболевания:
  - Следует добавлять бисфосфонаты к проведению адъювантной системной терапии с целью уменьшения риска прогрессирования
  - Рекомендуемым бисфосфонатами могут быть золедроновая кислота 4 мг в/в каждые 6 мес. или клодронат 1600 мг внутрь ежедневно совместно с приемом витамина Д и кальция
  - Начинать терапию бисфосфонатами следует одновременно с началом адъювантной терапии
  - Продолжительность лечения бисфосфонатами не должна превышать 5 лет, если отсутствует угроза патологических переломов вследствие остеопороза

# РАК ЛЕГКОГО

## ПРЕПАРАТ ТАГРИССО (ОСИМЕРТИНИБ) ЗАРЕГИСТРИРОВАН НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО С МУТАЦИЕЙ T790M В ГЕНЕ РЕЦЕПТОРА ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА (EGFR) У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ.

Статья предоставлена компанией «АстраЗенека». Публикуется в представленной редакции.

ТАГРИССО® (осимертиниб) – ингибитор тирозинкиназы EGFR третьего поколения, необратимо действующий как при активирующих мутациях, так и при мутации резистентности T790M в гене EGFR у больных с распространенным НМРЛ, в т.ч. при локализации метастазов в головном мозге. Препарат ТАГРИССО® (осимертиниб) был гораздо более эффективен у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с

положительным статусом мутации T790M рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), у которых заболевание прогрессировало на фоне терапии ИТК EGFR, по сравнению с терапией препаратами платины и пеметрекседом, действие которых изучалось в III фазе рандомизированного исследования, включившем 419 пациентов. Препарат ТАГРИССО® (осимер-

тиниб) показал эффективность в группе пациентов с распространенным НМРЛ, которые получали терапию ингибиторами тирозинкиназы в 1 линии терапии, и выявленной мутацией T790M в момент прогрессирования: медиана выживаемости без прогрессирования составила 10,1 месяцев по сравнению с 4,4 месяцами в группе пациентов, получавших терапию препаратами платины и пеметрекседом (ОР=0,30; 95%ДИ: 0,23 - 0,41; P<0,001). Частота объективного ответа была вдвое выше

в группе пациентов, получавших препарат ТАГРИССО® (осимертиниб) в сравнении с группой, получавших химиотерапию (71% и 31% соответственно; p<0,001). Уровень контроля за заболеванием достиг 93% в группе пациентов, получавших препарат ТАГРИССО® (осимертиниб). В подгруппе пациентов с НМРЛ и метастазами в головной мозг препарат ТАГРИССО® (осимертиниб) позволил удвоить медиану выживаемости без прогрессирования в сравнении с химиотерапией (медиана ВВП 8,5 мес и 4,2 соответственно; ОР=0,32; 95%ДИ: 0,21 - 0,49).

В исследовании AURA3 препарат ТАГРИССО® (осимертиниб) продемонстрировал хорошую переносимость; частота возникновения НЯ степеней тяжести ≥3, связанных с терапией, была низкой (6% в группе ТАГРИССО® (осимертиниб) в сравнении с 34% в группе химиотерапии); показатели профиля безопасности соответствовали таковым, полученным в ходе исследований фазы II. Таким образом, появление новой эффективной опции терапии пациентов с НМРЛ EGFRm после прогрессирования на ИТК EGFR 1-2

поколения означает изменения в алгоритмах диагностики и терапии НМРЛ. Пациентам с прогрессированием на ИТК EGFR необходимо проведение повторного молекулярно-генетического тестирования для определения молекулярного профиля опухоли и определения дальнейшей тактики терапии. При выявлении мутации T790M назначение ТАГРИССО® (осимертиниба), по сравнению с химиотерапией, обеспечивает достоверное увеличение показателей выживаемости и частоты объективного ответа (включая пациентов с метастазами в головной мозг) при более высоких показателях качества жизни.

- Инструкция по медицинскому применению препарата ТАГРИССО®, РУ ЛП-004492 от 18.10.2017. Государственный реестр лекарственных средств. Электронный ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 25 октября 2017);
- Tony S. Mok, M.D., Yi-Long Wu, M.D. et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer N Engl J Med 2017; 376:629-640 February 16, 2017 DOI: 10.1056/NEJMoa161267.

## ТЕСТ НА МУТАЦИЮ T790M ГЕНА EGFR В ПРОГРАММЕ «СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ» РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ (RUSSCO): ОТ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К НОВЫМ ВОЗМОЖНОСТЯМ ТЕРАПИИ

При применении ИТК EGFR 1-го и 2-го поколений (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб) в терапии местно-распространенного или метастатического НМРЛ с выявленной мутацией в гене EGFR обычно через 8-12 месяцев развивается резистентность к терапии ИТК EGFR, которая в большинстве случаев (до 60%) обусловлена появлением мутации T790M в гене EGFR1,2. У небольшого числа пациентов (1-2%) мутация T790M может быть выявлена при первичном молекулярно-генетическом анализе, выполненном после постановки диагноза «местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого»; в этом случае мутация обуславливает первичную резистентность к ИТК EGFR 1-го и 2-го поколений. Появление мутации T790M в гене EGFR (замена аминокислотного остатка треонина на метионин в 790 положении) обуславливает резистентность к ИТК EGFR 1-го и 2-го поколений<sup>3,4</sup>.

### Зачем определять статус мутации T790M в гене EGFR?

Анализ на выявление мутации T790M в гене EGFR показан всем пациентам с местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого с признаками прогрессирования заболевания (как симптомного, так и бессимптомного) на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR (ИТК EGFR: гефитиниб, афатиниб, эрлотиниб).

Наличие мутации T790M в гене EGFR позволяет выделить группу пациентов с наибольшей вероятностью выраженного ответа на терапию препаратом осимертиниб<sup>5</sup>.

### Какие биоматериалы могут быть отправлены на молекулярно-генетическое тестирование с целью выявления мутации T790M в гене EGFR?

Анализ можно выполнить с использованием любого биологического материала, который подходит для проведения EGFR-тестирования: гистологического, цитологического или образца плазмы. Материал должен быть получен после прогрессирования заболевания на фоне терапии ИТК EGFR; биоматериалы, полученные до назначения терапии ИТК EGFR, не подходят для исследования на мутацию T790M. При первых признаках прогрессирования НМРЛ у пациента на терапии ИТК EGFR рекомендуется получить образец плазмы и отправить его на молекулярно-генетическое тестирование для исследования на мутацию T790M в гене EGFR. Если мутация будет обнаружена в образце плазмы («мутация T790M обнаружена»), подтверждение результата не требуется. Если же в образце плазмы мутация T790M не будет обнаружена, следует рассмотреть возможность получения гистологического или цитологического образца опухоли и отправить его на молекулярно-генетический анализ. В рамках Программы на определение статуса мутации T790M можно отправить до трёх видов биоматериала одновременно. Поскольку и опухолевый материал, и плазма, полученные

у пациентов с прогрессированием заболевания, обладают определенными преимуществами и недостатками (см. табл. 1), целесообразно отправить оба этих материала, если есть такая возможность.

### Нужно ли повторно отправлять образец после получения результата об отсутствии мутации T790M?

Если при анализе образца плазмы не была выявлена ни первичная активирующая мутация гена EGFR, ни мутация T790M, то целесообразно перепроверить правильность получения и транспортировки плазмы. Если будет установлено, что плазма обрабатывалась корректно, то повторной отправки не требуется, а если будут выявлены нарушения, то рекомендуется их устранить и отправить повторный

образец плазмы. Также в этом случае целесообразно приложить усилия для получения и отправки опухолевого материала, полученного после прогрессирования заболевания. Когда при анализе плазмы первичная активирующая мутация выявлена, но не выявлена мутация T790M, целесообразно приложить усилия для получения и отправки опухолевого гистологического или цитологического образца опухолевой ткани. Повторная отправка плазмы в этом случае нецелесообразна. Для пациентов, у которых мутация T790M не была выявлена на фоне бессимптомного прогрессирования на терапии ИТК EGFR, рекомендуется провести повторное исследование на наличие мутации T790M в момент появления клинических симптомов прогрессирования заболевания.

Нужно ли подтверждать положительный результат анализа на мутацию T790M, полученный при исследовании плазмы, дополнительным тестированием с использованием гистологического или цитологического образца опухолевой ткани?

Нет, не нужно. Обнаружение мутации T790M по циркулирующей опухолевой ДНК плазмы не требует подтверждения другими методами<sup>6</sup>.

### Литература:

1. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Clin Cancer Res. 2013;19:2240-2247.
2. Langer CJ. J Clin Oncol. 2013; 31:3303-3306.
3. Kobayashi S et al. N Engl J Med 2005;352:786-792.
4. Cross D et al. Cancer Discov 2014; 4:1046-1061.
5. AstraZeneca Pharmaceuticals. TAGRISSOTM (osimertinib). Summary of Product Characteristics, 2016.
6. Mok TS et al. N Engl J Med.2017; 376:629-640.

Таблица 1. Сравнение плазмы и опухолевого материала как источников опухолевой ДНК для проведения анализа на наличие мутации T790M гена EGFR

|                     | Плазма   | Опухолевый материал (цитологический, гистологический)   |
|---------------------|--|---|
| <b>Преимущества</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• малоинвазивное получение материала, которое возможно у большинства пациентов, в т.ч. в тяжелом соматическом состоянии</li> <li>• для получения материала используются широко доступные материалы и процедуры</li> <li>• отсутствие проблемы гетерогенности получаемого образца</li> </ul>                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• простота транспортировки в лабораторию (без температурного контроля)</li> <li>• возможность применения для проведения молекулярно-генетического анализа базовых реагентов, применяемых и для обычного EGFR-тестирования</li> </ul>   |
| <b>Недостатки</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• необходимость быстрой доставки образца в лабораторию и температурного контроля при пересылке образца</li> <li>• требуется применение высокочувствительных методов анализа, доступных в небольшом числе лабораторий</li> <li>• риск ложно-отрицательного результата вследствие ограничений по чувствительности метода</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• инвазивная процедура получения биоматериала</li> <li>• риск ложно-отрицательного результата вследствие анализа опухолевого материала из участка, не содержащего достаточного количества клеток с мутацией T790M (вследствие гетерогенности опухоли и ее метастазов)</li> </ul> |

# МЕЗОТЕЛИОМА

## НИНТЕДАНИБ В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕЗОТЕЛИОМЫ ПЛЕВРЫ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Статья предоставлена компанией «Берингер Ингельхайм». Публикуется в редакции автора.



**Лактионов Константин Константинович,**  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России, Москва

Злокачественная мезотелиома плевры (ЗМП) представляет собой редкий вид опухоли органов грудной клетки, на долю которой приходится менее 1% всех злокачественных новообразований. Основным этиологическим фактором развития мезотелиомы является длительное воздействие асбеста.<sup>1</sup> Заболевание диагностируется на поздних стадиях и характеризуется неблагоприятным прогнозом: менее 10% пациентов живут более 5 лет с момента постановки диагноза.<sup>2</sup> Гистологически злокачественная мезотелиома плевры подразделяется на 3 подтипа (эпителиоидный, бифазный и саркоматоидный). Эпителиоидный подтип встречается чаще и составляет около 50-70% всех выявленных случаев.<sup>3</sup>

Режим комбинации цисплатина с пеметрекседом является стандартом терапии первой линии ЗМП, на фоне которого было показано увеличение общей выживаемости (ОВ) на 2,8 месяца в сравнении с монотерапией цисплатином (12,1 месяца в сравнении с 9,3 месяца; отношение рисков (ОР)

0,77,  $p = 0,20$ ).<sup>4</sup> В последние годы было проведено несколько клинических исследований новых лекарственных препаратов в комбинации с режимом пеметрексед/цисплатин в качестве первой линии терапии, однако, без значимых результатов. В открытом рандомизированном исследовании III фазы MAPS (Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study) было продемонстрировано увеличение ОВ до 18,8 месяца на фоне терапии бевацизумабом в комбинации с режимом пеметрексед/цисплатин в качестве терапии первой линии в сравнении с 16,1 месяца (ОР 0,77;  $p = 0,0167$ ) на фоне режима пеметрексед/цисплатин у больных ЗМП. Результаты исследования MAPS подтвердили концепцию ингибирования сигнального пути фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), как возможную терапевтическую мишень в лечении ЗМП.<sup>5</sup> Нинтеданиб является пероральным тройным ингибитором ангиокиназы, который действует на рецепторы VEGF, FGF, PGF и сигнальные пути Src и Abl, которые играют важную роль в патогенезе злокачественной мезотелиомы плевры, как было показано в доклинических исследованиях.<sup>6,7</sup> Механизм действия нинтеданиба послужил основой для разработки исследования LUME-Meso.

LUME-Meso является рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым исследованием II фазы. Исследование было разработано для оценки эффективности и безопасности комбинации стандартного режима химиотерапии пеметрексед/цисплатин с нинтеданибом в качестве терапии первой линии неоперабельной злокачественной мезотелиомы плевры. В исследовании приняли участие 87 пациентов из 18 исследовательских центров 8 стран. В данное исследование не включались пациенты с саркоматоидным гистологическим подтипом опухоли.

Рандомизация проводилась по принципу 1:1 в группу лечения комбинацией нинтеданиба и химиотерапии или в группу комбинации плацебо и химиотерапии. Стратификация проводилась по гистологическому подтипу (эпителиоидный или бифазный). Терапия нинтеданибом или плацебо в данном исследовании продолжалась после завершения 6 циклов химиотерапии до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.<sup>8</sup>

Результаты исследования, опубликованные в Journal of Clinical Oncology, показали улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП, первичная конечная точка) и общей выживаемости (ОВ, вторичная конечная точка) на фоне терапии комбинацией нинтеданиба и режима пеметрексед/цисплатин. Было продемонстрировано статистически значимое увеличение медианы ВБП на 3,7 месяца (9,4 месяца в сравнении с 5,7 месяца; ОР 0,54,  $p = 0,010$ ) со снижением относительного риска прогрессирования заболевания до 46% во всей популяции пациентов, включенных в исследование (с эпителиоидным и бифазным гистологическими подтипами), получавших комбинацию нинтеданиба и режима пеметрексед/цисплатин. Первичный анализ ОВ показал увеличение медианы ОВ на 4 месяца со снижением относительного риска смерти до 23% у всех пациентов исследования, получавших нинтеданиб в комбинации с режимом пеметрексед/цисплатин (18,3 месяца в сравнении с 14,2 месяца; ОР 0,77,  $p = 0,3$ ). Следует отметить, что при эпителиоидном гистологическом подтипе была отмечена максимальная терапевтическая эффективность комбинации нинтеданиба с режимом пеметрексед/цисплатин. Так, в группе пациентов с эпителиоидным подтипом данная комбинация продемонстрировала статистически значимое

увеличение медианы ВБП на 4 месяца со снижением относительного риска прогрессирования до 51% (9,7 месяца в сравнении с 5,7 месяца; ОР 0,49,  $p = 0,006$ ). Также в этой группе пациентов было продемонстрировано увеличение медианы ОВ на 5,4 месяца со снижением относительного риска смерти до 30% в сравнении с плацебо (20,6 месяца в сравнении с 15,2 месяца; ОР 0,70,  $p = 0,1$ ).<sup>7,8</sup>

Профиль токсичности нинтеданиба в комбинации с режимом пеметрексед/цисплатин был предсказуемым и управляемым. Нейтропения была наиболее частым нежелательным явлением  $\geq 3$  степени тяжести в группе нинтеданиба (43,2% в сравнении с 12,2%, соответственно); частота фебрильной нейтропении была низкой (2,3% в сравнении с 0%, соответственно). Частота лекарственно обусловленных нежелательных явлений (НЯ), потребовавших прекращения лечения, была низкой. Незначительное количество пациентов прекратили лечение нинтеданибом, в сравнении с группой плацебо (3 пациента в сравнении с 7 пациентами, то есть 6,8% в сравнении с 17,1%, соответственно). Класс специфические нежелательные явления, наблюдаемые при использовании антиангиогенных препаратов, наблюдались редко: кровотечения (11,4%), желудочно-кишечные перфорации (0%), тромбоэмболические события (6,8%).<sup>8</sup>

Учитывая результаты II фазы исследования LUME-Meso, было решено начать III фазу исследования. Одним из основных критериев включения является гистологически подтвержденный эпителиоидный тип злокачественной мезотелиомы плевры, так как при этом гистологическом подтипе было выявлена терапевтическая эффективность комбинации нинтеданиба с режимом пеметрексед/цисплатин.<sup>9</sup> В настоящее время продолжается набор пациентов в III фазу исследования LUME-Meso [NCT01907100].

Таким образом, нинтеданиб в комбинации со стандартной химиотерапией (пеметрексед/цисплатин) по результатам II фазы исследования LUME-Meso продемонстрировал статистически значимое увеличение выживаемости без прогрессирования и тенденции к улучшению продолжительности жизни пациентов с неоперабельной злокачественной

мезотелиомой плевры в сравнении со стандартной химиотерапией, в частности у пациентов с эпителиоидным гистологическим подтипом опухоли.

### Литература:

1. Moore A et al. Malignant mesothelioma. Orphanet J Rare Dis 2008;3 (34).
2. The American Cancer Society. Mesothelioma. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/malignant-mesothelioma/detectiondiagnosis-staging/survival-statistics.html> [Last accessed June 2017]
3. Mesothelioma Group. Available at: <https://www.mesotheliomagroup.com/mesothelioma/cell-types/epithelioid/> [Last assessed June 2017]
4. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al: Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 21:2636-2644, 2003
5. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. Published online December 21, 2015. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01238-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01238-6)
6. Awasthi N, Schwarz RE: Profile of nintedanib in the treatment of solid tumors: The evidence to date. Onco Targets Ther 8:3691-3701, 2015
7. Hilberg F, Roth GJ, Krssak M, et al: BIBF 1120: Triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. Cancer Res 68:4774-4782, 2008
8. Grosso F, Steele N, Novello S et al. Nintedanib plus pemetrexed in Patients with malignant pleural mesothelioma: phase II results from the randomized, placebo-controlled LUME-Meso trial. Published at jco.org on September 11, 2017. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.9012>
9. Scagliotti Giorgio V., Rabab Gaafar, Nowak Anna K., et al. LUME-Meso: Design and Rationale of the Phase III Part of a Placebo- controlled Study of Nintedanib and Pemetrexed/Cisplatin Followed by Maintenance Nintedanib in Patients With Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma. Clinical Lung Cancer, Vol. 18, No. 5, 589-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2017.03.010>

## МОСКВА, 30 СЕНТЯБРЯ 2017 ГОДА РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ ПО ИММУНОТЕРАПИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО УРОТЕЛИАЛЬНОГО РАКА

### Состав Совета Экспертов:

**Алексеев Борис Яковлевич, д.м.н., Москва**  
**Матвеев Всеволод Борисович, д.м.н., Москва**  
**Атдуев Вагиф Ахмедович, д.м.н., Нижний Новгород**  
**Волкова Мария Игоревна, д.м.н., Москва**  
**Гафанов Рустем Айратович, к.м.н., Москва**  
**Жукова Людмила Григорьевна, д.м.н., Москва**  
**Лактионов Константин Константинович, д.м.н., Москва**  
**Тимофеев Илья Валерьевич, к.м.н., Москва**  
**Трякин Алексей Александрович, д.м.н., Москва**

Информация предоставлена компанией «РОШ»

### И Современные подходы терапии распространенного уротелиального рака

Согласно статистическим данным МНИОИ им. П.А. Герцена рак мочевого пузыря занимает 13-ое место (2,7%) в структуре онкологической заболеваемости в России на 2015 год (8-ое место в структуре мужской онкологической заболеваемости – 4,6%) [1]. Стандартизованный показатель заболеваемости в 2016 году составил 71,3 на 100000 населения (в 2015

году он составлял 68,2, в 2014 – 65,5) [1]. Заболеваемость раком мочевого пузыря в 2016 году составила 15924 человек. Общее число больных с диагнозом рак мочевого пузыря, находящихся на учете в 2016 году, составило 104401. Прирост заболеваемости раком мочевого пузыря среди населения за период с 2005 по 2015 гг. составил 20,34%, что выводит данную локализацию в десятку самых быстро растущих онкологических заболеваний [2]. В структуре смертности населения рак мочевого пузыря также

занимает десятое место (2,15%), в 2015 от рака мочевого пузыря умерло 6371 человек [2]. Сложно переоценить медицинскую и социальную значимость проблемы рака мочевого пузыря. Приблизительно 10% пациентов на момент постановки диагноза уже имеют отдаленные метастазы, и у 30% больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (МИРМП) развивается рецидив заболевания (местный рецидив и/или отдаленные метастазы) после радикального лечения [1]. До настоящего времени, варианты лечения пациентов с этим диагнозом были крайне ограниченными, а прогноз исхода заболевания очень неблагоприятным. Почти 30 лет в мире не регистрировались инно-

Продолжение на стр. 24

# КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

## ДОРОГА ДЛИННОЮ В 15 ЛЕТ: МЕСТО БЕВАЦИЗУМАБА В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

Статья предоставлена компанией «Биокад». Публикуется в редакции автора.



**Артамонова  
Елена Владимировна,  
ФГБУ «НМИЦ  
онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России, Москва**

### Резюме

Обзор посвящен 15-летним исследованиям бевацизумаба при метастатическом колоректальном раке. Показано, что препарат является универсальным химиотерапевтическим партнером и может назначаться, в зависимости от клинической ситуации и целей лечения, как с малоинтенсивными, так и со стандартными и высокоинтенсивными режимами ХТ, независимо от наличия или отсутствия мутаций в генах RAS и Braf. Доказанная возможность использования бевацизумаба в поддерживающей терапии (предпочтительно в комбинации с фторпиримидином) позволяет проводить системное лечение больных с нерезектабельными метастазами в рамках современной стратегии деинтенсификации без снижения показателей выживаемости. Продолжение бевацизумаба после прогрессирования болезни со сменой режима ХТ увеличивает продолжительность жизни больных мКРР. Препарат может назначаться при опухолях как правосторонней, так и левосторонней локализации, а проводимые исследования по определению взаимосвязи молекулярных подтипов КРР и эффективности таргетной терапии помогут улучшить достигнутые на сегодняшний день результаты.

В последние годы в лечении метастатического колоректального рака (мКРР) был достигнут серьезный прорыв, обеспеченный целым рядом факторов, включая открытия в области биологии опухоли (из наиболее практически важных можно отметить достижение консенсуса по молекулярно-генетическим подтипам КРР и выявление различий между опухолями право- и левосторонней локализации); оптимизацию по-

следовательности назначения различных цитостатиков и таргетных препаратов, а также определенные технологические успехи, которые привели к увеличению возможностей для локального лечения олигометастатического процесса.

Очень важно, что как таковых цитостатиков в последние несколько лет не стало больше: в арсенале онкологов по-прежнему фторпиримидины, оксалиплатин и иринотекан, а также две группы таргетных препаратов – блокаторы ангиогенеза и блокаторы EGFR. Однако оптимизация последовательности назначения различных режимов химиотерапии, а также четкое позиционирование места каждого конкретного таргетного препарата существенно повысили эффективность лечения и увеличили продолжительность жизни больных. Кроме того, в настоящее время определенная часть пациентов с изолированными поражениями печени и/или легких может надеяться на излечение благодаря мультимодальным подходам и интенсивной современной химиотерапии. Так, показатели 5-летней выживаемости после R0 резекции метастазов в печени составляют 20-45% по данным как контролируемых, так и широкомасштабных наблюдательных исследований [1, 2, 3, 4]. Другая группа пациентов не может быть излечена и нуждается в долгосрочном контроле роста опухоли с целью максимального продления жизни и улучшения ее качества. Важнейшее место в лечении и той, и другой группы занимает антиангиогенная стратегия и наиболее универсальный ее представитель бевацизумаб – моноклональное антитело (МКА) к сосудистому эндотелиальному фактору роста VEGF-A. Целью нашего обзора является обсуждение итогов 15-летних исследований бевацизумаба при мКРР.

### I. Современная стратегия системного лечения мКРР

В основу современной стратегии лечения мКРР положен комплексный подход с оценкой общего состояния пациента, вернее, его способности переносить современные режимы комбинированной химиотерапии, в сочетании с определением цели лечения в зависимости от конкретной клинической ситуации [5]. Кроме того, последние данные о различиях в эффективности моноклональных антител в зависимости от локализации первичной опухоли в правой или левой половине толстой кишки требуют обязательного учета этого фактора в определенных клинических ситуациях. Для достижения максимальных результатов важно

исходно определить групповую принадлежность пациента и лишь затем выстраивать лечебный алгоритм. Необходимо отметить, что такой подход в наибольшей степени соответствует решению, принимаемому врачом в реальной клинической практике.

Так, если из-за общего тяжелого состояния или сопутствующей патологии проведение химиотерапии невозможно, рекомендуется наилучшее поддерживающее лечение [5].

У ослабленных пациентов вариантами выбора могут быть фторпиримидины +/- бевацизумаб, химиотерапевтические дуплеты в редуцированных дозах или, при диком типе RAS, анти-EGFR МКА в монорежиме [5].

Однако подавляющее большинство пациентов с мКРР характеризуется хорошим или удовлетворительным общим состоянием и может перенести современную комбинированную химиотерапию. В этом случае предложено разделить пациентов на 3 подгруппы [5].

**Подгруппа 1 с исходно резектабельными метастазами.** Целью лечения является выздоровление, основным видом – операция (резекция метастазов R0) +/- периперитонеальная химиотерапия по схеме FOLFOX или XELOX в течение 6 мес. [6, 7]. Это единственная подгруппа пациентов, которым, в соответствии с консенсусом ESMO [5], таргетные препараты не назначаются, так как могут даже ухудшить результаты лечения [8].

**Подгруппа 2 – пациенты, которые нуждаются в уменьшении объема опухоли/циторедукции.** Это могут быть различные клинические ситуации, включая не только потенциально резектабельные метастазы, которые нужно перевести в операбельное состояние, но и большой объем поражения, угрожающие жизни метастазы, быстрое прогрессирование, симптомное течение заболевания, значимо ухудшающее качество жизни. Применяются схемы с максимальной частотой объективного ответа/регрессии опухоли, конкретный выбор зависит от молекулярного профиля RAS [5]:

- при наличии мутации возможно назначение любого дуплета (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI) в комбинации с бевацизумабом;

- у больных с диким типом RAS вариантом выбора является инфузионный дуплет (FOLFOX или FOLFIRI) в комбинации с анти-EGFR МКА, которые, по сравнению с бевацизумабом, обеспечивают большую частоту объективного ответа независимо от локализации первичной опухоли в правой или

левой половине толстой кишки;

- высокой частотой объективного ответа также характеризуется триплет FOLFOXIRI, который может комбинироваться с бевацизумабом независимо от статуса RAS у пациентов с хорошим соматическим статусом;

- при выявлении мутации Braf рекомендовано назначение триплета FOLFOXIRI + бевацизумаб.

**Подгруппа 3 объединяет пациентов с нерезектабельными метастазами и относительно мягким, торпидным течением опухолевого процесса (необходим контроль роста опухоли).** Целью лечения в данном случае является увеличение продолжительности жизни при максимальном сохранении ее качества, а выбор конкретной схемы определяется не только молекулярным профилем, но и локализацией первичной опухоли (границей деления служит селезеночный угол толстой кишки).

Так, по рекомендациям NCCN 2017г., анти-EGFR МКА могут применяться в комбинации с инфузионным дуплетом FOLFOX или FOLFIRI у больных с диким типом RAS только при локализации первичной опухоли в левой половине толстой кишки [9 [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf)]. Во всех остальных случаях рекомендовано назначение того или иного режима химиотерапии +/- бевацизумаб, при этом выбор конкретной схемы определяется клинической ситуацией (см. Раздел II).

### II. Сравнительная характеристика различных режимов ХТ мКРР

Эффективность современных инфузионных режимов ХТ мКРР (FOLFOX, FOLFIRI) в 1-й линии лечения существенно не различается, а капецитабин (XELOX) может заменить инфузию 5-фторурацила без потери в показателях выживаемости [10, 11, 12, 13]. В ряде исследований было показано, что иринотекан целесообразнее комбинировать с инфузионным введением 5-фторурацила: так, при сравнении режимов XELIRI и FOLFIRI последний продемонстрировал преимущества по выживаемости без прогрессирования (ВБП), возможно, из-за меньшей токсичности (для схемы XELIRI была характерна более высокая частота диареи 3-4 степени, что требовало редукции доз цитостатиков или прерывания терапии, что, возможно, привело к проигрышу в ВБП) [14, 15, 16]. Последовательность (сначала схема на основе оксалиплатина, а затем иринотекан или наоборот) также не имеет существенного значения, так

как общие показатели выживаемости по итогам двух линий лечения не различаются [13].

Наиболее эффективным режимом ХТ мКРР является тройная комбинация FOLFOXIRI, которая включает оксалиплатин, иринотекан и инфузию 5-фторурацила с лейковорином [17, 18]. По сравнению с дуплетом FOLFIRI, FOLFOXIRI почти в 2 раза увеличил частоту объективного ответа (с 34% до 60%,  $p < 0,0001$ ) и в 2,5 раза – возможность выполнения резекции R0 (с 6% до 15%,  $p = 0,033$ ), что позволяет считать этот режим вариантом выбора у больных с потенциально резектабельными метастазами [18]. Показаны также достоверные преимущества FOLFOXIRI в отношении ВБП и общей выживаемости (ОВ), однако этот выигрыш сопровождался существенным увеличением частоты нежелательных явлений. Так, периферическая полинейропатия 2/3 степени регистрировалась у 0% больных группы FOLFIRI и у 19% пациентов группы FOLFOXIRI ( $p = 0,0001$ ), нейтропения 3/4 степени – у 28% и 50% соответственно ( $p = 0,0006$ ).

### III. Бевацизумаб в терапии мКРР

Неоангиогенез – важнейшее свойство опухоли и один из универсальных механизмов опухолевой прогрессии, включая мКРР [19, 20, 21, 22], а блокатор ангиогенеза бевацизумаб – гуманизированное моноклональное антитело к сосудистому эндотелиальному фактору роста VEGF-A – является, пожалуй, наиболее изученным при данной патологии таргетным агентом. Первое применение бевацизумаба при диссеминированных солидных опухолях в рамках исследования I фазы относится к 1997 г. [23, 24], а уже в 2003г. Kannabinavar с соавт. доложили позитивные результаты первого исследования бевацизумаба в комбинации 5-фторурацилом у больных с мКРР [25]. С тех пор в большом числе рандомизированных исследований II-III фазы было показано, что бевацизумаб улучшает результаты химиотерапии и в первой, и во второй линии, а гибкий режим дозирования позволяет удобно встроить препарат как в двухнедельные (FOLFOX, FOLFIRI), так и в трехнедельные (XELOX, XELIRI) схемы. Кроме того, бевацизумаб эффективно сочетается практически с любым режимом лечения мКРР: в рандомизированных исследованиях III фазы подтверждено улучшение клинических исходов при добавлении препарата к комбинациям с иринотеканом и оксалиплатином независимо от применяемого фторпиримидина (струйное или инфузионное введение 5-фторурацила, или пероральный капецитабин) [10, 11, 25-27, 29-31]. Нужно помнить, что, в отличие от бевацизумаба, анти-EGFR МКА можно комбинировать только с инфузионными дуплетами FOLFOX или FOLFIRI, так как добавление этих препаратов к режимам с капецитабином [32, 33] или к схемам со струйным введением 5-фторурацила [34] не имеет преимуществ по сравнению с одной ХТ.

Продолжение на стр. 17

Начало на стр. 15

### III.1. Бевацизумаб в комбинации с дуплетами на основе иринотекана или оксалиплатина.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы оценили эффективность добавления бевацизумаба к иринотекан-содержащему режиму IFL в 1-й линии лечения мКРР (n=813) [26]. Бевацизумаб достоверно увеличил все оцениваемые показатели, включая ОВ, ВВП и частоту объективного ответа (ЧОО): медианы ОВ 20,3 против 15,6 мес, отношение риска (ОР) 0,66, p<0,001; медианы ВВП 10,6 против 6,2 мес, ОР 0,54, p<0,001; ЧОО 44,8% против 34,8%, P=0,004 в группах IFL + бевацизумаб и IFL + плацебо соответственно.

В другом рандомизированном исследовании III фазы сравнили комбинацию FOLFOX + бевацизумаб и FOLFOX + плацебо во 2-й линии лечения больных мКРР с прогрессированием после иринотекан-содержащего режима ХТ [27]. Добавление бевацизумаба достоверно увеличило продолжительность жизни больных (медианы ОВ 12,9 против 10,8 мес; P = 0,0011), ВВП (7,3 против 4,7 мес; P<0,0001) и ЧОО (22,7% против 8,6%; P<0,0001). По результатам этих исследований бевацизумаб был одобрен для применения в 1-й и 2-й линии терапии мКРР.

Так как инфузионный 5-фторурацил, по сравнению с его струйным введением, характеризуется более благоприятным профилем токсичности и улучшает клинические исходы при мКРР [28], Fucsh et al. сравнили между собой три различающихся по фторпиримидину иринотекан-содержащих режимов ХТ: FOLFIRI, n=144; mIFL, n=141 и CapeIRI, n=145 [29]. После принятия поправки к протоколу было дополнительно включено 117 пациентов, рандомизированных на FOLFIRI с бевацизумабом или mIFL с бевацизумабом [29]. Наилучшие результаты были достигнуты при применении комбинации FOLFIRI, которая также характеризовалась более благоприятным профилем токсичности: медиана ОВ в группе FOLFIRI+бевацизумаб не достигнута, в группе mIFL+бевацизумаб составила 19,2 мес., p=0,007. В схожем по дизайну исследовании II фазы TREE-2 тестировались различающиеся по фторпиримидинам режимы на основе оксалиплатина в комбинации с бевацизумабом [30]. Медиана ОВ для всей группы составила 26,1 мес, ЧОО – 52% при удовлетворительной переносимости лечения. В этом исследовании также были подтверждены преимущества инфузионного введения 5-фторурацила.

С целью определения оптимального комбинаторного партнера для назначения бевацизумаба было проведено рандомизированное исследование II фазы MAVERICC, в котором сравнили режимы mFOLFOX6+бевацизумаб и FOLFIRI+бевацизумаб в 1-й линии терапии мКРР [31]. Отмечены некоторые преимущества в показателях выживаемости во 2-й группе (медианы ВВП 10,1 мес. vs 12,6 мес., ОР=0,79; p=0,056; медианы ОВ 23,9

мес. vs 27,5 мес., ОР=0,76; p=0,056 для mFOLFOX6+бевацизумаб и FOLFIRI+бевацизумаб соответственно), однако обе опции считаются подходящими для комбинации с бевацизумабом.

Анализ оптимальной продолжительности применения бевацизумаба в 1-й линии ХТ мКРР был проведен в исследовании NO16966, в котором оценивалась эффективность режимов FOLFOX/XELOX +/- бевацизумаб [10, 32]. В группе с бевацизумабом прогрессирование непосредственно на терапии зарегистрировано только у 29% пациентов, а большинство больных прекратили лечение досрочно по причинам, не связанным с прогрессированием, причем оставались не только введения цитостатиков, но и бевацизумаба. Подгрупповой анализ показал, что больные, продолжавшие лечение бевацизумабом до прогрессии, имели достоверные преимущества в выживаемости по сравнению с теми, кто досрочно прекратил введение препарата (медиана ВВП 10,4 мес. vs 8,1 мес., HR=0,63; p<0,0001). Исследование также подтвердило равную эффективность режимов FOLFOX (+/- бевацизумаб) и XELOX (+/- бевацизумаб) при мКРР.

Анализ клинических исходов у больных, досрочно прекративших терапию бевацизумабом, показал, что отмена препарата не стимулирует прогрессирование процесса, но уменьшает возможный выигрыш от его назначения [36]. Так, в 5 плацебо-контролируемых исследований III фазы по сравнению эффективности ХТ и ХТ с бевацизумабом было включено 4205 больных мКРР, мРМЖ, метастатическим раком почки и раком поджелудочной железы. 646 пациентов всей когорты прекратили лечение без прогрессирования, из них 389 перестали получать бевацизумаб (с химиотерапией) и 257 – плацебо (с химиотерапией). Ретроспективный анализ клинических исходов показал, что медиана времени от прекращения лечения до прогрессирования или смерти для подгруппы бевацизумаба (+ХТ) составила 4,0 мес. и была на 1 мес. больше, чем для подгруппы плацебо (+ХТ) – 3,0 мес., p>0,05. Таким образом, раннее прекращение бевацизумаба не стимулирует рост опухоли, но уменьшает клиническую пользу от применения препарата.

Необходимо отметить, что важной особенностью всего класса антиангиогенных препаратов является отсутствие маркеров-предикторов их эффективности (этот факт можно рассматривать и как определенное достоинство, так как препараты улучшают результаты лечения различных подгрупп пациентов). В отношении мКРР интерес представляет анализ эффективности в зависимости от молекулярно-генетических нарушений. Показано, что выигрыш от добавления бевацизумаба к ХТ не зависит от наличия или отсутствия мутации KRAS и реализуется в обеих подгруппах [37, 38].

### III.2. Бевацизумаб в комбинации с триплетом

О высокой эффективности тройной комбинации FOLFOXIRI мы уже

Таблица 1. Эффективность режима капецитабин +/- бевацизумаб у пожилых (старше 70 лет) пациентов по возрастным подгруппам

| Возраст                    | 70–74 лет                    |                    | 75–79 лет                   |                     | ≥80 лет                     |                    |
|----------------------------|------------------------------|--------------------|-----------------------------|---------------------|-----------------------------|--------------------|
|                            | Кап+БЕВ<br>n=55              | Кап<br>n=46        | Кап+БЕВ<br>n=57             | Кап<br>n=66         | Кап+БЕВ<br>n=28             | Кап<br>n=28        |
| Медиана ВВП<br>мес. 95%ДИ  | 7.6<br>(6.0–11.8)            | 5.0<br>(4.0–6.5)   | 9.8<br>(7.1–11.4)           | 5.1<br>(4.1–7.4)    | 10.5<br>(5.0–14.5)          | 5.1<br>(2.2–7.1)   |
| ВВП ОР<br>95% ДИ<br>p      | 0.52<br>(0.32–0.83)<br><.001 |                    | 0.60<br>(0.40–0.89)<br>.016 |                     | 0.36<br>(0.19–0.71)<br>.003 |                    |
| Медиана ОВ,<br>мес. 95% ДИ | 20.7<br>(13.7–26.1)          | 22.2<br>(9.7–42.7) | 19.8<br>(13.8–27.3)         | 17.4<br>(11.9–23.0) | 19.7<br>(7.5–26.9)          | 12.6<br>(6.6–17.0) |
| ОВ ОР<br>95% ДИ<br>p       | 0.91<br>(0.50–1.66)<br>.55   |                    | 0.79<br>(0.48–1.30)<br>.37  |                     | 0.62<br>(0.31–1.24)<br>.24  |                    |
| ЧОО, %                     | 25.5                         | 10.9               | 15.8                        | 12.1                | 14.3                        | 3.6                |
| p                          | .076                         |                    | .607                        |                     | .352                        |                    |
| НЯ ≥3 степени<br>%         | n=54<br>63.0                 | n=46<br>41.3       | n=53<br>54.7                | n=64<br>40.6        | n=27<br>59.3                | n=26<br>57.7       |

Кап – капецитабин

БЕВ – бевацизумаб

ВВП – выживаемость без прогрессирования

ОВ – общая выживаемость

ОР – отношение риска/НЯ – нежелательные явления

писали в разделе, посвященном непосредственно ХТ. В последующем этот режим стал изучаться в комбинации с таргетными препаратами.

В рандомизированном исследовании III фазы TRIBE [39] сравнили эффективность триплета FOLFOXIRI + бевацизумаб и стандартного режима FOLFIRI + бевацизумаб в 1-й линии терапии мКРР (n=508). В соответствии с современной концепцией деинтенсификации лечения после 6 мес. интенсивной комбинированной терапии оксиплатин и иринотекан отменяли и переводили пациентов на поддерживающую терапию 5-ФУ/ЛВ + бевацизумаб. Показано, что тройная комбинация FOLFOXIRI + бевацизумаб имеет достоверные преимущества перед режимом FOLFIRI + бевацизумаб по ВВП: медианы ВВП составили 12,2 мес. (более 1 года!) vs 9,7 мес. соответственно (HR=0.73, 95% ДИ 0.60-0.88, p=0.0012). Выигрыш не зависел от наличия или отсутствия мутации KRAS и реализовывался в обеих подгруппах: для больных с KRASwt HR=0.83, для KRASmut HR=0.84. Отмечено также достоверное увеличение ЧОО (53% vs 65%, p=0.006), однако различия в частоте выполнения резекций R0 были незначимыми как для всей популяции (12% vs 15%, p=0.327), так и для подгруппы с изолированным поражением печени (28% vs 32%, p=0.823).

Представленный в 2015г. обновленный анализ ОВ в исследовании TRIBE с медианой наблюдения за больными 48,1 мес [40] подтвердил достоверные преимущества комбинации FOLFOXIRI + бевацизумаб по сравнению с FOLFIRI + бевацизумаб: медиана ОВ составила 29,8 мес (95% ДИ 26,0-34,3) против 25,8 месяцев (95% ДИ 22,5-29,1) соответственно, ОР 0,80 (95% ДИ 0,65-0,98; p=0,03).

В большом числе различных исследований было показано, что наличие мутации BRAF является фактором негативного прогноза

мКРР, а медиана ОВ в этой популяции колеблется от 9 до 14 мес. [41-46]. Подгрупповой анализ ОВ в зависимости от молекулярно-генетических нарушений подтвердил, что наличие мутации RAS или Braf является фактором неблагоприятного прогноза мКРР: у больных с диким типом RAS и Braf медиана ОВ составила 37,1 мес (95% ДИ 29,7-42,7) по сравнению с 25,6 мес в подгруппе с мутацией RAS (ОР 1,49; 95% ДИ 1,11-1,99) и 13,4 мес в подгруппе с мутацией Braf (ОР 2,79; 95% ДИ 1,75-4,46; различия достоверны, p<0,0001). При этом эффективность самого лечения (и выигрыш от назначения комбинации FOLFOXIRI + бевацизумаб по сравнению с FOLFIRI + бевацизумаб) существенно не различались в разных молекулярных подгруппах (p=0,52). Наибольшее снижение риска прогрессирования и смерти при проведении трехкомпонентной ПХТ в комбинации с бевацизумабом имели пациенты самой прогностически неблагоприятной подгруппы – с мутацией Braf (ОР=0,55; 95% ДИ 0,26-1,18) [40]. В результате данная комбинация (FOLFOXIRI + бевацизумаб) была рекомендована консенсусом экспертов ESMO для лечения пациентов с мКРР с мутацией Braf [5]. Кроме того, на объединенной когорте из 499 пациентов, получавших в исследованиях II-III фазы режим FOLFOXIRI +/- бевацизумаб, был проведен анализ результатов патоморфологического исследования метастазов в печени после выполнения резекций [47]. Показано, что добавление бевацизумаба к режиму FOLFOXIRI увеличивает частоту патоморфологического ответа со стороны опухоли, не повышая токсичность в отношении паренхимы печени. Более высокая эффективность триплета FOLFOXIRI в комбинации с бевацизумабом по сравнению с дуплетом FOLFIRI (+ бевацизумаб) у больных с нерезектабельными метастазами в печени была также подтверждена в рандомизированном исследовании II

фазы OLIVIA: ЧОО в первой группе достигла 81%, медиана ВВП 18,6 мес., резекции печени в этой группе выполнены у 61,0% пациентов, резекции R0 – у 49% [48].

Таким образом, вариантом выбора для пациентов, нуждающихся в проведении ХТ с высокой вероятностью объективного ответа, может быть режим FOLFOXIRI + бевацизумаб с последующей поддержкой 5-ФУ/ЛВ + бевацизумаб. Кроме того, это рекомендованный консенсусом ESMO режим выбора терапии 1-й линии при мКРР с мутацией Braf [5].

### III.3. Бевацизумаб в комбинации с фторпиримидином

Некоторые больные с мКРР не нуждаются в проведении комбинированной ХТ (или не могут ее перенести из-за серьезной сопутствующей патологии). Вопрос о выборе менее токсичного, но в то же время высокоэффективного режима лечения пациентов пожилого и старческого возраста изучался в рандомизированном исследовании III фазы AVEX, в котором оценили эффективность и переносимость капецитабина +/- бевацизумаб у пожилых (старше 70 лет) больных мКРР (n=280) [49]. С целью минимизации нежелательных явлений назначалась исходно сниженная суточная доза капецитабина (1000 мг/2 x 2 раза в день). Бевацизумаб достоверно увеличил медиану ВВП и ЧОО: медианы ВВП составили 9,1 мес. и 5,1 мес. в подгруппах капецитабин+бевацизумаб и капецитабин соответственно (HR=0,53, 95% ДИ 0.41-0.69, p<0.0001), ЧОО 19% vs 10% соответственно, p=0.04. Отмечена также тенденция к увеличению ОВ (медианы ОВ 20,7 мес. vs 16,8 мес., HR=0.79, 95% ДИ 0.57-1.09, p=0.18). Подгрупповой анализ эффективности и переносимости терапии в зависимости от возраста [50] показал, что, у пациентов старше > 80 лет применение комбинации капецитабина с бевацизумабом по сравнению с монотерапией капецитабином обеспечивало даже больший выигрыш в выживаемости без увеличения токсичности (таблица 1).

Продолжение на стр. 19

Начало на стр. 17

Таким образом, проведенное исследование показало, что вариантом выбора терапии первой линии для пожилых пациентов может быть эффективная и малотоксичная комбинация капецитабина с бевацизумабом.

**III.4. Бевацизумаб в поддерживающей терапии мКРР**

Сегодня для пациентов с нерезектабельным мКРР клиницист может выбрать три различных лечебных стратегии:

1. Продолжение ХТ до прогрессирования или неприемлемой токсичности независимо от общего числа курсов (такая тактика не соответствует современной концепции деинтенсификации лечения, так как сопряжена с риском серьезной токсичности и значимого ухудшения качества жизни).

2. Стратегия «stop and go»: проведение какого-то определенного числа курсов (как правило, в течение 3 или 6 мес. непрерывно), затем прекращение терапии (так называемые «химиотерапевтические каникулы») и возобновление лечения после прогрессирования болезни. При этом выбор режима – того же самого, или нового – определяется «свободным» от химиотерапии интервалом времени.

3. «Поддерживающая» терапия (maintenance), при которой после определенного числа курсов активной индукционной комбинированной химиотерапии больные переводятся на менее токсичное «поддерживающее» лечение – как правило, монотерапию фторпиримидинами или таргетным препаратом. Предпочтительно продолжать поддерживающую терапию до прогрессирования болезни, однако возможно ее проведение в течение фиксированного промежутка времени, после чего вновь может возобновляться более активная терапия. В исследованиях OPTIMOX 1 и OPTIMOX 2 было показано, что поддерживающая ХТ фторпиримидинами увеличивает ВДП, что в итоге может привести к увеличению ОВ [51, 52].

После получения данных о том, что продолжение бевацизумаба до прогрессирования болезни обеспечивает больший выигрыш от проводимого лечения, препарат – самостоятельно или в комбинации с фторпиримидинами и (капецитабином или 5-фторурацилом) изучался в поддерживающей терапии мКРР [53-62].

На первом этапе в исследовании CONCEPT [53] оценили возможность деинтенсификации лечения и сравнили непрерывную ХТ FOLFOX7 + бевацизумаб и поддерживающую стратегию: FOLFOX7 + бевацизумаб x 8 курсов, затем отмена оксалиплатина (5-FU/LV + бевацизумаб x 8 курсов), после чего вновь возобновляли FOLFOX7 + бевацизумаб. Временная отмена оксалиплатина приводила к снижению токсичности, включая и дозопредельную периферическую полинейропатию, что сказалось на увеличении показателей времени до неудачи лечения (ВДНЛ) и ВБП: медианы ВДНЛ составила 5,6 мес.

vs 4,2 мес., p=0.002, медиана ВБП – 12,0 мес. vs 7,3 мес., p=0.044. В рандомизированном исследовании III фазы MACRO [54, 55, 56] сравнили ХТ 1-й линии по схеме XELOX + бевацизумаб до прогрессирования болезни или перевод на поддерживающую терапию бевацизумабом после 6 циклов ХТ XELOX + бевацизумаб. Медианы ОВ достоверно не различались (23,2 мес против 20,0 мес, ОР 1.05, 95% ДИ 0.85–1.30, P=0.65), в группе поддерживающей терапии бевацизумабом отмечена достоверно более низкая частота полинейропатии (8% против 26%, P<0,0001), что позволило сделать вывод о преимуществах поддерживающей стратегии.

Если на первом этапе сравнивали непрерывную высокоинтенсивную ХТ с поддерживающей терапией (и продемонстрировали преимущества поддерживающей стратегии с бевацизумабом), то в последующих программах оценивалась возможность полного прекращения терапии. В исследовании SAKK в включались пациенты без прогрессирования после 4-6 мес. стандартной индукционной ХТ 1-й линии по схеме XELOX или FOLFOX, рандомизация осуществлялась на наблюдение или поддерживающую терапию [58]. Медиана ВДП составила 4,1 мес (95% ДИ 3,1–5,4) против 2,9 мес (95% ДИ 2,8–3,8), медиана ОВ 25,4 мес против 23,8 мес (ОР 0.83, 95% ДИ 0.63–1.1, P=0,2). С учетом дизайна non-inferiority гипотеза о том, что прекращение терапии не ухудшает выживаемость, не подтвердилась (соответственно, преимущества имеет поддержка бевацизумабом). В исследовании CAIRO-3 [59] после 6 курсов индукционной терапии по схеме капецитабин плюс оксалиплатин (CapOx)/ бевацизумаб рандомизировали пациентов на поддерживающую терапию бевацизумабом с капецитабином или наблюдение. После прогрессирования и оценки ВБП1 возобновляли ХТ по схеме CapOx/ бевацизумаб и оценивали ВБП2 (выживаемость до прогрессирования после реинтродукции CapOx с бевацизумабом). Поддерживающая терапия была ассоциирована с достоверным увеличением ВБП1, ВБП2 и тенденцией к увеличению ОВ по сравнению с наблюдением (медианы ВБП2 составили 11,7 против 8,5 мес, HR 0,67; 95% ДИ 0,56–0,81, P<0,0001). И, наконец, в исследовании AIO KRK 0207 сравнили терапевтические каникулы и поддерживающую терапию одним бевацизумабом или бевацизумабом с капецитабином после 24 недель индукционной ХТ по схеме 5-фторурацил/оксалиплатин/ бевацизумаб [60]. При прогрессировании также была запланирована реинтродукция исходного режима ХТ. Время до неудачи лечения было схожим в обеих группах поддерживающей терапии, не удалось доказать, что стратегия наблюдения не ухудшает результаты лечения.

Таким образом мы с уверенностью можем сказать, что активная комбинированная ХТ мКРР не должна проводиться непрерывно до прогрессирования болезни. Перерыв (так называемые «химиотерапевтические каникулы») может быть оправданным, однако стратегия «поддерживающей» терапии имеет преимущества перед полным пре-

**Таблица 2. Результаты исследования CAIRO3**

| Показатель         | Группа А<br>Перерыв в<br>ХТ | Группа Б<br>Поддержка<br>БЕВ+капецитабин | HR   | P      |
|--------------------|-----------------------------|--|------|--------|
| Медиана ВБП1, мес. | 4,1                         | 8,5                                      | 0,41 | <0,001 |
| Медиана ВБП2, мес. | 10,5                        | 11,8                                     | 0,77 | 0,007  |
| Медиана ВНЛ, мес.  | 15,0                        | 19,8                                     | 0,63 | <0,001 |
| Медиана ОВ, мес.   | 18,2                        | 21,7                                     | 0,80 | 0,035  |

ВБП – время до прогрессирования  
ВНЛ – время до неудачи лечения  
ОВ – общая выживаемость

кращением лечения. Наибольший выигрыш имеют пациенты, которым бевацизумаб в качестве «поддержки» назначается в комбинации с фторпиримидинами (например, с капецитабином).

**III.5. Продолжение бевацизумаба после первого прогрессирования**

Целесообразность продолжения терапии бевацизумабом после первого прогрессирования болезни впервые была продемонстрирована в двух наблюдательных исследованиях BRiTE и ARIES [63, 64]. Авторы собрали сведения о пациентах с мКРР, которые в 1-й линии лечения получали любой стандартный режим ХТ в комбинации с бевацизумабом, а при прогрессировании по решению врача либо продолжили бевацизумаб со сменой режима ХТ, либо прекратили бевацизумаб и получали только ХТ 2-й линии. В широкомасштабное наблюдательное исследование BRiTE [63] было включено 1953 пациента. При продолжении бевацизумаба во 2-й линии (n=642) медиана ОВ после первого прогрессирования достигла 19,2 мес., без бевацизумаба (n=531) – только 9,5 мес. (HR=0,49; p<0,001). Схожие данные были получены в исследовании ARIES [64]: медиана ОВ при продолжении бевацизумаба после первого прогрессирования составила 14,1 мес. и была в 2 раза больше, чем при его прекращении – 7,5 мес. (HR=0,52; p<0,001). В последующем эти результаты были подтверждены в двух рандомизированных исследованиях III фазы TML и BEVYP [65, 66].

В многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы TML (ML18147) 820 больных мКРР с прогрессированием на/после 1-й линии ХТ с бевацизумабом были рандомизированы на продолжение бевацизумаба со сменой режима

**Таблица 4. Результаты исследований по сравнению стратегии продолжения бевацизумаба (группа А) vs перевода на анти-EGFR МКА (Группа В) во 2-й линии терапии мКРР после прогрессирования на 1-й линии с бевацизумабом**

| Исследование       | Лечебная группа | ВБП мес. | ОВ мес.            | ЧОО % |
|--------------------|-----------------|----------|--------------------|-------|
| SPIRITT<br>N=182   | ПАН+FOLFIRI     | 7,7      | ОР=1,01<br>P=0,97  | 18,0  |
|                    | БЕВ+FOLFIRI     | 9,2      |                    | 21,4  |
| WJOG6210G<br>N=120 | 15,0            | 6,0      | ОР=1,14<br>P=0,498 | 16,2  |
|                    | 18,2            | 5,9      |                    | 13,4  |
| PRODIGE18<br>N=132 | ЦЕТ+ХТ          | 5,6      | P=0,062            | 10,4  |
|                    | БЕВ+ХТ          | 7,1      |                    | 15,8  |

БЕВ – бевацизумаб ПАН – панитумумаб ЦЕТ – цетуксимаб

**Таблица 3. Частота нежелательных явлений в исследовании TML (продолжение бевацизумаба vs его отмена)**

| Пациенты, %  | ХТ (n=409) | Бевацизумаб + ХТ (n=401) |
|--|------------|--------------------------|
| Любое НЯ   | 99         | 98                       |
| Серьезные НЯ                                       | 34         | 32                       |
| НЯ 3–5-й степени тяжести                           | 58         | 64                       |
| НЯ 5-й степени тяжести                             | 3          | 3                        |
| Прекратившие лечение любым препаратом из-за НЯ     | 9          | 16                       |
| Прекратившие ХТ из-за НЯ                           | 9          | 13                       |
| Прекратившие только терапию бевацизумабом из-за НЯ | -          | 2                        |

ХТ или только ХТ 2-й линии [65]. Первичной целью исследования была ОВ. Продолжение бевацизумаба, по сравнению с его отменой, достоверно увеличило выживаемость больных мКРР: медианы ОВ составили 11,2 vs 9,8 мес. (ОР=0,81; p=0,0062); медианы ВБП – 5,7 vs 4,1 мес. (ОР=0,68; p<0,0001), выигрыш регистрировался во всех подгруппах и не зависел от выбранного режима ХТ. Необходимо также отметить, что пролонгированное применение препарата не привело к увеличению частоты нежелательных явлений (НЯ), профиль токсичности был типичным для других исследований (таблица 3). Схожее по дизайну рандомизированное исследование III фазы BEVYP [66], первичной целью которого была ВБП, продемонстрировало сопоставимые результаты: пролонгация бевацизумаба во 2-й линии, по сравнению с его отменой, достоверно снижала относительный риск прогрессирования и смерти у больных мКРР (медианы ВБП составили 6,77 мес. vs 4,97 мес., ОР=0,65; 95% ДИ 0,48-0,89; p=0,0062), отмечена также тенден-

ция к увеличению ОВ (медианы 15,5 мес. vs 14,1 мес., ОР=0,77; 95% ДИ 0,56-1,07; p=0,12).

Т.о., и в рандомизированных, и в наблюдательных исследованиях была доказана эффективность продолжения терапии бевацизумабом после первого прогрессирования болезни. Однако у больных без мутации RAS существует опция назначения во 2-й линии анти-EGFR МКА, если они не применялись ранее. Поэтому для определения оптимальной стратегии дальнейшего лечения больных мКРР, получавших бевацизумаб в 1-й линии, было проведено 3 рандомизированных исследования, сравнивающих два возможных варианта таргетной терапии 2-й линии: продолжение бевацизумаба (со сменой режима ХТ) или перевод на анти-EGFR МКА панитумумаб или цетуксимаб (+ ХТ) [67, 68, 69]. Оценка показателей ВБП и ОВ во всех трех рандомизированных исследованиях показала, что пере-

Продолжение на стр. 18

Начало на стр. 19

вод на анти-EGFR МКА по сравнению с продолжением терапии бевацизумабом не улучшает выживаемость (таблица 4). Так как, в отличие от бевацизумаба, анти-EGFR МКА эффективны в монорегиме, то в случае проведения 1-й линии терапии с бевацизумабом целесообразно продолжить его во 2-й линии и назначить анти-EGFR МКА на более поздних этапах, что дает еще одну эффективную линию лечения.

Таким образом, и в рандомизированных, и в наблюдательных исследованиях была доказана целесообразность длительной блокады ангиогенеза при мКРР.

#### IV. Бевацизумаб vs анти-EGFR МКА в 1-й линии терапии мКРР, анализ влияния локализации первичной опухоли и молекулярного подтипа

##### IV.1. Бевацизумаб vs анти-EGFR МКА в 1-й линии терапии мКРР

Напрямую две стратегии таргетной терапии (анти-VEGF или анти-EGFR) в 1-й линии лечения мКРР сравнили в трех рандомизированных исследованиях, включая 2 исследования III фазы FIRE-3 и CALGB-80405, и одно исследование II фазы PEAK. Первоначально в эти программы включались пациенты без мутации KRAS, последующий анализ касался пациентов без мутаций во всем гене RAS.

Итак, в рандомизированное исследование III фазы FIRE-3 было включено 592 больных мКРР без мутации KRAS, которые получали 1-ю линию ХТ по схеме FOLFIRI+цетуксимаб (n=297) или FOLFIRI+бевацизумаб (n=295). Несмотря на то, что в последние годы основной целью подавляющего большинства исследований являются показатели выживаемости, первичной целью FIRE-3 был выбран объективный ответ, вторичные цели – медианы ВВП, ОБ, частота резекций и переносимость. Результаты FIRE-3 оказались неожиданными: первичная цель не была достигнута, ЧОО в группах цетуксимаба и бевацизумаба оказалась одинаковой (62% vs 57%, p=0.183) [70]. Второе неожиданностью оказались достоверные различия в ОБ (медианы ОБ в группе цетуксимаба 28,8 мес., в группе бевацизумаба 25,0 мес., ОР 0,77, p=0.0164, 95% ДИ: 0.620-0.953) при отсутствии различий в ВВП (медианы ВВП составили 10,3 vs 10,4 мес., ОР 1,04, p=0.69). Последующий анализ, проведенный у пациентов без мутации RAS (то есть, без мутаций в 1, 3, 4 экзонах KRAS и в 2, 3, 4 экзонах NRAS), не внес принципиальных изменений [71, 72]. При сравнении цетуксимаба и бевацизумаба в группе RASwt показатели ЧОО и ВВП не различались (ЧОО составила 65,3% и 58% соответственно, отношение шансов (ОШ)=1,18; p=0,18; медианы ВВП 10,5 и 10,4 мес. соответственно, p=0,627) при сохранившихся различиях в ОБ (медианы ОБ 33,1 мес. и 25,6 мес. соответственно, p=0.011).

Во 2-м, более крупном рандомизированном исследовании III фазы CALGB-80405 (n=2300) пациентам с KRASwt проводилась 1-я линия ХТ по схеме FOLFOX или FOLFIRI с рандомизацией на бевацизумаб или цетуксимаб (первоначально существовала еще и 3-я группа с совместным назначением двух антител, этот рукав был впоследствии закрыт). Первичной целью была ОБ, вторичными – ЧОО, ВДНЛ и длительность ответа, повторная оценка результатов была проведена в популяции без мутации RAS. Исследование не выявило преимуществ ни одной из лечебных стратегий [73]: при сравнении групп ХТ+бевацизумаб (n=256) и ХТ+цетуксимаб (n=270) у больных без мутации RAS медианы ОБ составили 32,2 vs 32,0 мес. (ОР 0,9; 95% ДИ 0,7-1,1; p=0,40), медианы ВВП – 11,3 vs 11,4 мес; ОР 1,1; 95% ДИ 0,9-1,3; p=0,31). Подгрупповой анализ эффективности в зависимости от использованного режима ХТ (FOLFOX или FOLFIRI) также не выявил различий в показателях выживаемости [74]. В исследовании также оценивались показатели качества жизни, которое оказалось значительно выше в группе бевацизумаба по сравнению с цетуксимабом [74] (этот факт во многом связан с развитием дерматологических НЯ при применении анти-EGFR антител).

И, наконец, еще одно прямое сравнение анти-EGFR МКА (на этот раз панитумумаба) и бевацизумаба в 1-й линии терапии мКРР проведено в исследовании II фазы PEAK [75]. Включено 285 больных без мутации KRAS, терапия начата у 278. В популяции KRASwt определялась частота редких мутаций RAS, включая KRAS экзон 3 (кодоны 59/61), экзон 4 (кодоны 117/146); NRAS экзон 2 (кодоны 12/13), экзон 3 (кодоны 59/61), экзон 4 (кодоны 117/146); а также BRAF экзон 15 (кодон 600). В группе панитумумаба отмечены достоверные преимущества в ВВП (ОР=0,65; p=0,003), однако различия по ОБ были не достоверными (для ОБ ОР=0,61; p=0,09).

##### IV.2. Влияние локализации первичной опухоли и молекулярного подтипа КРР на эффективность таргетной терапии

В последние несколько лет были получены многочисленные данные, свидетельствующие о том, что опухоли, исходящие из левой и правой половины толстой кишки принципиально различаются между собой по выявляемым молекулярно-генетическим нарушениям, прогнозу, клиническому течению и чувствительности к таргетной терапии [76], границей деления служит селезеночный угол ободочной кишки. Мета-анализ 2017г., включавший 1437846 пациентов с медианой наблюдения 65 мес., показал, что опухоли левосторонней локализации отличаются более благоприятным прогнозом независимо от стадии, расы, года исследования и т.д. [77]. В мета-анализ исследований эффективности анти-EGFR МКА в зависимости от локализации первичной опухоли

у больных с мКРР RASwt было включено 6 рандомизированных исследований: 3 – по сравнению анти-EGFR и анти-VEGF стратегий (FIRE-3, CALGB 80405 и PEAK, которые были обсуждены в предыдущем разделе) и 3 по сравнению анти-EGFR МКА в комбинации с ХТ против одной ХТ (CRYSTAL, PROME и 20050181) [78]. Показано, что опухоли правой половины толстой кишки характеризуются значительно худшим прогнозом: для ОБ ОР=2,03 (95% ДИ 1,69-2,42) и ОР=1,38 (95% ДИ 1,17-1,63) при анализе контрольной и экспериментальной подгрупп соответственно. Выигрыш от назначения цетуксимаба и панитумумаба ограничивался только опухолями левосторонней локализации: для ОБ ОР=0,75 (95% ДИ 0,67-0,84), для ВВП ОР=0,78 (95% ДИ 0,70-0,87). При правосторонних опухолях клинической пользы от назначения анти-EGFR МКА не отмечено: для ОБ ОР=1,12 (95% ДИ 0,87-1,45), для ВВП ОР=1,12 (95% ДИ 0,87-1,44); тест на взаимосвязь эффективности терапии и локализации первичной опухоли достоверен, p<0,001 и 0,0002 для ОБ и ВВП соответственно [79]. Аналогичные выводы были сделаны по отдельным исследованиям [79-81]. Несмотря на ретроспективный характер проведенных анализов, полученные данные послужили основой для внесения изменений в рекомендации NCCN в 2017г. (мы упоминали о них в разделе 1): анти-EGFR МКА рекомендованы для 1-й линии терапии мКРР RASwt только в комбинации с инфузионным дуплетом и при левосторонней локализации первичной опухоли, бевацизумаб может назначаться независимо от мутаций RAS, при любой локализации опухоли и в комбинации с различными режимами ХТ [9]. Необходимо также отметить, что недавно был достигнут консенсус и выделено 4 молекулярных подтипа КРР – CMS1, CMS2, CMS3 и CMS4. Эти подтипы с различной частотой встречаются при опухолях лево- и правосторонней локализации и различаются между собой по прогнозу и чувствительности к проводимому лечению [82, 83]. В исследовании FIRE3, где проводилось сравнение комбинаций FOLFIRI+цетуксимаб и FOLFIRI+бевацизумаб в первой линии терапии больных мКРР, с диким типом гена KRAS, применение цетуксимаба было эффективным только в группе CMS4 [84].

В исследовании CALGB/SWOG 80405 аналогичного дизайна, но с различными режимами химиотерапии (FOLFOX/FOLFIRI) бевацизумаб был эффективнее цетуксимаба при CMS1 подтипе: для ОБ ОР=0,47; 95% ДИ 0,24-0,92 [85]. Достоверных различий в выживаемости больных других подтипов в зависимости от таргетного препарата получено не было [85]. В дальнейшем такой подход по отбору пациентов на терапию тем или иным таргетным препаратом должен заменить деление больных по локализации первичной опухоли в правой и левой половине толстой кишки, однако эти данные требуют валидации в проспективных исследованиях.

#### Заключение

В завершение нашего обзора необходимо отметить, ХТ мКРР прошла большой путь от эмпирического назначения тех или иных цитостатиков, а затем и таргетных препаратов к стройной системе индивидуализированных лечебных алгоритмов, базирующихся на оценке целей лечения, особенностей клинического течения заболевания и учете молекулярно-генетических характеристик опухоли. Эта стратегия привела к значительному (до 2,5 – 3 лет) увеличению медианы продолжительности жизни больных мКРР. Дальнейшие исследования в этой области помогут разрешить оставшиеся вопросы и оптимизировать лечебные подходы в отношении различных групп пациентов.

#### Литература:

- Weber SM, Jarnagin WR, DeMatteo RP et al. Survival after resection of multiple hepatic colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 643-650.
- Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002; 235: 759-766.
- Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4575-4580.
- Adam R, Barroso C. Impact of the type and modalities of preoperative chemotherapy on the outcome of liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2011; 29: abstr 3519.
- Van Cutsem E., Cervantes A., Adam R., et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2016, Vol 27, issue 8, p. 1386-1422.
- Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007-1016.
- Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*, published online October 11, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70447-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70447-9).
- Primrose J.N., Falk S., Finch-Jones M. et al. A randomized clinical trial of chemotherapy compared to chemotherapy in combination with cetuximab in k-RAS wild-type patients with operable metastases from colorectal cancer: The new EPOC study. *Proc. ASCO* 2013, abstr. 3504.
- [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf)
- Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study. *JCO* 2008; 26: 2012-2019.
- Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *Br J Cancer*. 2011; 105 (1): 58-64.

- Grothey A. A comparison of XELOX with FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. 2009;6(1):10-1.
- Tournigand C, André T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004; 22(2): 229-37.
- Jordan K, Kellner O, Kegel T et al. Phase II trial of capecitabine/irinotecan and capecitabine/oxaliplatin in advanced gastrointestinal cancers. *Clin Colorectal Cancer*. 2004; 4(1): 46-50.
- Kohne CH, De Greve J, Hartmann JT et al. Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid or capecitabine plus celecoxib or placebo in the first line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. EORTC study 40015. *Ann Oncol* 2008; 19: 920-926.
- Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4779-4786.
- Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 23-30.
- Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*. 2007; 25(13): 1670-6.
- Kuramochi H, Hayashi K, Uchida K, et al. Vascular endothelial growth factor messenger RNA expression level is preserved in liver metastases compared with corresponding primary colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2006;12(1):29-33.
- Tanigawa N, Amaya H, Matsumura M, et al. Tumor angiogenesis and mode of metastasis in patients with colorectal cancer. *Cancer Res*. 1997;57(6):1043-1046.
- Kang SM, Maeda K, Onoda N, et al. Combined analysis of p53 and vascular endothelial growth factor expression in colorectal carcinoma for determination of tumor vascularity and liver metastasis. *Int J Cancer*. 1997;74(5):502-507.
- Takahashi Y, Kitadai Y, Bucana CD, Cleary KR, Ellis LM. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR, correlates with vascularity, metastasis, and proliferation of human colon cancer. *Cancer Res*. 1995;55(18):3964-3968.
- Gordon MS, Margolin K, Talpaz M, Sledge GW, Jr, Holmgren E, Benjamin R, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19(3):843-850.
- Margolin K, Gordon MS, Holmgren E, et al. Phase Ib trial of intravenous recombinant humanized monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor in combination with chemotherapy in patients with advanced cancer: pharmacologic and long-term safety data. *J Clin Oncol*.

- 2001;19(3):851–856.
25. Kabbinnavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21 (1): 60–65.
26. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335–42.
27. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* 2007; 25 (12): 1539–1544.
28. Gustavsson B, Carlsson G, Machover D, et al. A review of the evolution of systemic chemotherapy in the management of colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2015;14(1):1–10.
29. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol.* 2007; 25 (30): 4779–4786.
30. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (21): 3523–3529.
31. Lenz HJ, Lee F, Yau L, et al. MAVERICC, a phase 2 study of mFOLFOX6-bevacizumab (BV) vs FOLFIRI-BV with biomarker stratification as first-line (1L) chemotherapy (CT) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) *J Clin Oncol.* 2016; 34(suppl 4S), abstr 493.
32. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC). 2007 GI Cancers Symposium, abstr.238.
33. Adams RA, Meade AM, Seymour MT et al. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomized phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol* 2011; 12 (7): 642–53.
34. Maughan TS, Adams RA, Smith CG et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet.* 2011; 377(9783): 2103–14.
35. Tveit K., Guren T., Glimelius B. et al. (2011) Randomized phase III study of 5-fluorouracil/folinic acid/oxaliplatin given continuously or intermittently with or without cetuximab, as first-line therapy of metastatic colorectal cancer: the NORDIC VII study (NCT0014314), by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group. *J. Clin. Oncol.*, 29(Suppl. 4): abstract 365.
36. Miles D, Harbeck N, Escudier JCO 2011, v 29, N1
37. Rosen O, Yi J, Hurwitz HI et al. Clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2008, 19 (Suppl 6): vi 19, abstr 0-035.
38. Hurwitz HI, Yi J, Ince W et al. The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2009; 14 (1): 22–28.
39. Falcone A., Cremolini C., Masi G., et al. FOLFIRI/bevacizumab (bev) versus FOLFIRI/bev as first-line treatment in unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts): Results of the phase III TRIBE trial by GONO group. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl); abstr 3505.
40. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al. FOLFIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (13): 1306–1315. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00122-9.
41. Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJ. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361 (1): 98–9.
42. Souglakos J, Philips J, Wang R, et al. Prognostic and predictive value of common mutations for treatment response and survival in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009; 101 (3): 465–72.
43. Van Cutsem E, Köhne CH, Larng I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; 29 (15): 2011–9.
44. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* 2011; 22 (7): 1535–46.
45. Ince WL, Jubb AM, Holden SN, et al. Association of k-ras, b-raf, and p53 status with the treatment effect of bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(13):981–9.
46. Richman SD, Seymour MT, Chambers P, et al. KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. *J Clin Oncol* 2009; 27 (35): 5931–7.
47. Loupakis F, Schirripa M., Caparello C., et al. Histopathologic evaluation of liver metastases from colorectal cancer in patients treated with FOLFIRI plus bevacizumab. *British J Cancer* 2013, 108: 2549–2556.
48. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, García Alfonso P, Rivoire M, Mudan S, Lasserre S, Hermann F, Waterkamp D, Adam R. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol.* 2015;26:702–708.
49. Cunningham D., Lang I., Marcuello E., et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label randomized phase III trial. *Lancet Oncol* 2013, 14: 1077–85.
50. Saunders M.P., Lang I., Marcuello E., et al. Efficacy and safety according to age subgroups in AVEX, a randomized phase III trial of bevacizumab in combination with capecitabine for the first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl); abstr 3521.
51. Tournigand C, Cervantes A, Figer A et al. OPTIMOX1: A randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer – a GERCOR study. *JCO* 2006; 24: 394–400.
52. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *JCO* 2009; 27: 5727–5733.
53. Grothey A, Hart LL, Rowland KM et al. Intermittent oxaliplatin (oxali) administration and time-to-treatment-failure (TTF) in metastatic colorectal cancer (mCRC): Final results of the phase III CONCEPT trial. *JCO* 2008; 26 (15 suppl): 4010.
54. Taberero J, Aranda E, Gomez A et al. Phase III study of first-line XELOX plus bevacizumab (BEV) for 6 cycles followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent (s/a) BEV as maintenance therapy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): The MACRO Trial (Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors [TTD]). *JCO* 2010; 28 (15 suppl): 3501.
55. Diaz-Rubio E, Gomaz-Espana A, Massuti B et al. First-Line XELOX Plus Bevacizumab Followed by XELOX Plus Bevacizumab or Single-Agent Bevacizumab as Maintenance Therapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer: The Phase III MACRO. *Oncologist* 2012, 17: 15–25.
56. Diaz-Rubio E, Gomez-Espana A, Massuti B et al. First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study. *Oncologist* 2012; 17: 15–25.
57. Tournigand C, Chibaudel B, Samson B et al. Bevacizumab with or without erlotinib as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer (GERCOR DREAM; OPTIMOX3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1493–1505.
58. Koeberle D, Betticher DC, von Moos R et al. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06). *Ann Oncol* 2015; 26: 709–714.
59. Simkens LH, van Tinteren H, May A et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet* 2015; 385: 1843–1852.
60. Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmuller CA et al. Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1355–1369.
61. Johnsson A, Hagman H, Frodin JE et al. A randomized phase III trial on maintenance treatment with bevacizumab alone or in combination with erlotinib after chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer: the Nordic ACT Trial. *Ann Oncol* 2013; 24: 2335–2341.
62. Stein A, Atanackovic D, Hildebrandt B et al. Upfront FOLFIRI+bevacizumab followed by fluoropyrimidin and bevacizumab maintenance in patients with molecularly unselected metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015; 113: 872–877.
63. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: Results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 2008; 26: 5326–5334.
64. Cohn AL, Bekaii-Saab T, Bendell JC et al. Clinical outcomes in bevacizumab (BV)-treated patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from ARIES observational cohort study (OCS) and confirmation of BRiTE data on BV beyond progression (BBP). *J Clin Oncol* 2010; 28 (15 suppl): 3596.
65. Arnold D, Andre T, Bannoun J et al. Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: results of randomized phase III intergroup study. *J Clin Oncol* 2012, 30 (15 S): abstr. CRA 3503.
66. Masi G, Salvatore L, Boni L, Loupakis F, Cremolini C, Fornaro L, et al. Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial. *Ann Oncol.* 2015;26(4):724–730.
67. Hecht JR, et al. *ClinColorectal Cancer.* 2015; 14(2):72–80;
68. Shitara K, et al. 2016 ASCO #3567;
69. Bannoun J. et al. ESMO 2017 #4770
70. Heinemann V., von Weikersthal L.F., Decker T., et al. Randomized comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: German AIO study KRK-0306 (FIRE-3). *J Clin Oncol* 2013, 31 (suppl): abstr LBA3506.
71. Heinemann V., Stintzing S., Jung A., Rossius L., et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3: A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. *Eur J Cancer.* 2013; 49 (Suppl 3): Abstract LBA 17.
72. Heinemann V, Stintzing S. FOLFIRI with cetuximab or bevacizumab: FIRE-3-authors' reply. *Lancet Oncol.* 2014; 15 (13): 583–584.
73. Lenz H., Niedzwiecki D., Innocenti F., et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mCRC): expanded RAS analyses. Presented at ESMO 2014, abstr. 501O. *Ann Oncol.* 25 (suppl. 4) (2014) Abstract 501O.
74. Venook A.P., Niedzwiecki D., Lenz H.-J., et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). ASCO 2014, abstr. LBA3. *J Clin Oncol.* 32 (suppl) (2014), p. abstr LBA3.
75. Schwartzberg L.S., Rivera F., Karthaus M., et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in PEAK: A randomized phase II study of FOLFIRI plus panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as first-line treatment (tx) for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2013, 31 (suppl): abstr 3631.
76. Missiaglia E, Jacobs B, D'Ario G, Di Narzo AF, Soneson C, Budinska E, Popovici V, Vecchione L, Gerster S, Yan P, et al. Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. *Ann Oncol.* 2014; 25:1995–2001.
77. Petrelli F, Tomasello G., Borgonovo K. Prognostic survival associated with left-sided vs right-sided colon cancer. *JAMA Oncol* 2017, 3: 211–9.
78. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al. *Ann Oncol.* 2017 Aug 1;28(8):1862–1868. doi: 10.1093/annonc/mdx119. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials.
79. Boeckx N, Koukakis R, Op de Beeck K. Primary tumor sidedness has an impact on prognosis and treatment outcome in metastatic colorectal cancer: results from two randomized first-line panitumumab studies. *Ann Oncol.* 2017 Aug 1;28(8):1862–1868. doi: 10.1093/annonc/mdx119.
80. Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. Impact of primary (1o) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2016; 34 (suppl; abstr 3504).
81. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al. Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 trials. *JAMA Oncol.* 2017;3(2):194–201. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3797.
82. Dienstmann R, Guinney J., Delorenzi M., et al. Colorectal Cancer Subtyping Consortium (CRCSC) identification of a consensus of molecular subtypes. Presented June 3, 2014, ASCO 2014, Abstract 3511. *J Clin Oncol* 2014, 32: 5s, (suppl; abstr 3511).
83. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med.* 2015;21(11):1350–1356. doi: 10.1038/nm.3967.
84. Stintzing S, Wirapati P, Lenz H-J, et al. Consensus molecular subgroups (CMS) of colorectal cancer (CRC) and first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab in the FIRE3 (AIO KRK-0306) trial. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 3510).
85. Lenz H., Ou F., Venook A.P., et al. Impact of consensus molecular subtyping (CMS) on overall survival (OS) and progression free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol* 2017, 35: 15s, 3511.

# ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

## КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПАЛОНОСЕТРОНА В ПРОФИЛАКТИКЕ ИНДУЦИРОВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ ТОШНОТЫ И РВОТЫ\*.

Статья предоставлена компанией «CSC Ltd».  
Публикуется в редакции авторов.

С.Л. Плавинский<sup>1</sup>, П.И. Шабалкин<sup>2</sup>

1 - ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

2 - ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

### Введение

Индукцированная химиотерапией тошнота и рвота (ИХТР) является частым побочным эффектом химиотерапии, который негативно воздействует на качество жизни пациентов со злокачественными новообразованиями и может приводить к необходимости снизить дозировку или прекратить применение химиопрепаратов. Появление новых противорвотных препаратов резко изменило ситуацию в области ИХТР. Основываясь на патогенезе развития тошноты и рвоты, индукцированных химиотерапией, для их профилактики используются, в основном, три класса лекарственных средств: антагонисты 5-HT<sub>3</sub> рецепторов серотонина, глюкокортикоиды и антагонисты NK1 рецепторов [1]. Важнейшими инструментами противорвотной терапии в острой фазе (первые 24 часа от начала химиотерапии) являются ингибиторы серотониновых рецепторов. Первое поколение этих препаратов включает в себя такие лекарственные средства как ондансетрон, доласетрон, гранисетрон и трописетрон. В 2003 году американское управление по контролю за качеством лекарственных и пищевых продуктов (FDA) разрешило использование антагониста серотониновых рецепторов второго поколения – палонсетрона - для профилактики тошноты и рвоты, ассоциированной с высокоэметогенной химиотерапией и химиотерапией умеренной степени эметогенности [2].

Палонсетрон (Оницит®) отличается от первого поколения антагонистов 5HT<sub>3</sub> рецепторов принципиально более длительным периодом полувыведения - 40 часов (для сравнения – у ондансетрона – 4 часа, у гранисетрона – 9 часов), самым высоким средством (аффинностью) к рецепторам серотонина, за счет отличной от других 5-HT<sub>3</sub> антагонистов, структурной формулы, что определяет аллостерический тип связывания палонсетрона с рецепторами (в то время как препараты Iго поколения имеют конкурентный с серотонином тип связывания), интернализацией рецепторов - связываясь с палонсетроном рецептор погружается в клетку и блокирует его на более длительное время (под действием ондансетрона и гранисетрона это вообще не происходит), также палонсетрон обладает уникальной способностью косвенно ингибировать

опосредованный ответ субстанции Р. Палонсетрон является первым препаратом данного класса, который был одобрен для профилактики как острой, так и отсроченной тошноты и рвоты, вызванной умеренноэметогенной терапией [3]. Мета-анализ использования палонсетрона в профилактике ИХТР [4], базировавшийся на данных восьми исследований, включивших 3592 пациента показал, что в сравнении с антагонистами серотониновых рецепторов первого поколения, палонсетрон статистически достоверно лучше позволяет предотвратить тошноту и рвоту в ранней фазе (p = 0,0003), в отсроченной фазе (p < 0,00001), и в целом (p < 0,00001). При этом Tricco и соавт. выполнившие сетевой мета-анализ, опубликованный в 2016 году, пришли к выводу, что сравнение безопасности и эффективности антагонистов серотониновых рецепторов показывает, что палонсетрон в сочетании со стероидами давал наилучший профиль эффективности и безопасности в профилактике ИХТР [5]. Поэтому, целью данного исследования было выполнить анализ затраты - эффективность, затраты - полезность и анализ влияния на бюджет Российской Федерации для обоснования целесообразности его более широкого использования в профилактике ИХТР.

### Материалы и методы

Появление новых антиэметических препаратов требует проведения их клинико-экономической оценки для выбора оптимальных режимов терапии. Наиболее часто применяемыми методами фармакоэкономического анализа являются методы: «затраты-эффективность» и/или «затраты-полезность». Используемая в данной работе модель представляет собой дерево решений, основанное на данных сравнительного анализа использования палонсетрона (как препарата выбора) и ондансетрона (как препарата с минимальной ценой, препарата сравнения) для профилактики ИХТР в случае применения высокоэметогенной терапии (ВЭХ) в соответствии с результатами исследования Аарго и соавт. [6]. В моделировании использовались данные о двухкомпонентном режиме (антагонисты 5-HT<sub>3</sub> – рецепторы в сочетании с дексаметазоном в соответствии с данными исследования.)

### Результаты

Режим с назначением палонсетрона был ассоциирован с увеличением продолжительности качественной жизни на 0,5 дня (за 5-дневный цикл). Среднее значение на ондансетроне составило 1,9 дня, на палонсетроне – 2,4 дня. Усредненная стоимость ресурсов, направляемых на лечение тошноты и рвоты, составила в группе ондансетрона 443,8 рублей на человека и в группе палонсетрона 362,1 рублей на человека.

Для оценки влияния на бюджет были взяты данные по диагностике злокачественных новообразований в 2015 году [7]. Предполагалось, что 90% всех пациентов с IV стадией рака молочной железы, яичников, легких, желудка и злокачественных лимфом потребуют эметогенной химиотерапии. Таких пациентов в 2015 году было 46844 человека, однако оценка роста расходов бюджета Российской Федерации будет зависеть от того, сколько циклов эметогенной химиотерапии в год они будут проходить и какова будет замена ондансетрона на палонсетрон. Стоимость профилактики палонсетроном была взята из описанной выше модели при учете стоимости препарата в пределах порога готовности заплатить. Всего замена более старых препаратов на палонсетрон позволяет максимально сохранять 397,5 лет качественной жизни в год за счет лучшего предотвращения тошноты и рвоты при химиотерапии. Замена приведет к росту расходов в пределах от 35 до 489 млн. рублей в зависимости от интенсивности использования и частоты замены. Вместе с тем, учитывая показанную выше затратную эффективность, выявленный рост расходов бюджета вполне обоснован в целях улучшения качества лечения онкологических больных при фиксации цены в пределах порога готовности заплатить.

Палонсетрон (Оницит®) является высокоэффективным и безопасным антагонистом серотониновых рецепторов, который превосходит по своей эффективности другие препараты этой группы и, в сравнении с ондансетроном, приводит к увеличению продолжительности качественной жизни на 0,51 день за 5-дневный цикл профилактики. Палонсетрон является жизненно необходимым лекарственным препаратом для пациентов, получающих высоко- и умеренно эметогенную химиотерапию, и может быть рекомендован в качестве оптимальной терапевтической опции для пациентов, не отвечающих на стандартную противорвотную терапию с включением блокаторов 5HT<sub>3</sub>-рецепторов I поколения. Длительный период полувыведения и эффективность в отношении отсроченной ИХТР делает палонсетрон предпочтительным для пациентов

получающих химиотерапию в амбулаторных условиях и в условиях дневного стационара.

\* – сокращённая версия. Полная версия статьи опубликована в журнале «Фарматека», № 17, 2017.

### Литература:

1. Gibson S. J., Clark J. A., Chase D. M. Ovarian cancer: avoiding compromising quality of life during intense chemotherapy sessions // *Expert Review of Quality of Life in Cancer Care*. – 2016. – Vol. 1. – № 4. – P. 277–288.
2. Celio L., Agustoni F., Testa I. et al. Palonosetron: an evidence-based choice in prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy // *Tumori*. – 2012. – Vol. 98. – № 3. – P. 279–286.
3. Celio L., Denaro A., Canova S. et al.

*Clinical update on palonosetron in the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting // Tumori*. – 2008. – Vol. 94. – № 4. – P. 447–452.

4. Likun Z., Xiang J., Yi B. et al. A systematic review and meta-analysis of intravenous palonosetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adults // *Oncologist*. – 2011. – Vol. 16. – № 2. – P. 207–216.

5. Tricco A. C., Blondal E., Veroniki A. A. et al. Comparative safety and effectiveness of serotonin receptor antagonists in patients undergoing chemotherapy: a systematic review and network meta-analysis // *BMC Medicine*. – 2016. – Vol. 14. – № 1. – P. 216.

5. Aapro M. S., Grunberg S. M., Manikhas G. M. et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy // *Ann. Oncol.* – 2006. – Sep. – Vol. 17. – № 9. – P. 1441–1449.

6. *Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Петровой Г. В. – Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, 2016. – С. 236.*

## ТИОСУЛЬФАТ НАТРИЯ ПРЕПЯТСТВУЕТ СНИЖЕНИЮ СЛУХА У ДЕТЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ ЦИСПЛАТИНА

В соответствии с данными клинического исследования 3 фазы, представленного Freyer и соавторами, назначение тиосульфата натрия предупреждает развитие у детей ототоксичности, индуцированной цисплатин-содержащими режимами химиотерапии. Результаты этой работы были опубликованы в журнале *The Lancet Oncology*.

В исследовании приняли участие 104 больных в возрасте от 1 до 18 лет, получавших лечение в клиниках США и Канады. Всем пациентам было показано проведение химиотерапии на основе цисплатина по поводу впервые выявленного злокачественного новообразования. При ее назначении одна группа больных (n=49) получала тиосульфат натрия, тогда как второй (n=55) никакое специфическое лечение по поводу возможного развития ототоксичности не проводилось. Тиосульфат натрия вводился внутривенно в дозе 16 г/м<sup>2</sup> через 6 часов после каждого введения цисплатина. Основным критерием эффективности была оценка снижения слуха через 4 недели после введения последней дозы цисплатина.

Снижение слуха было выявлено у 28,6% больных, получавших тиосульфат натрия (95% CI 16,6–43,3%) и 56,4% детей, находившихся в контрольной группе (95% CI 42,3–69,7%; p=0,00022). При проведении подгруппового анализа в зависимости от возраста ребенка, продолжительности терапии цисплатином и предшествующего облучения головного мозга оказалось, что риск развития ототоксичности был значительно ниже в группе, получавшей тиосульфат натрия (OR=0,31; p=0,0036). Преимущество его назначения было выше у детей в возрасте < 5 лет. В этой возрастной группе снижение слуха было зарегистрировано у 3/14 (21,4%) больных, получавших тиосульфат натрия, и 11/15 (73,3%) пациентов, находившихся в контрольной группе.

Среди нежелательных явлений 3–4 степени чаще всего встречались такие проявления гематологической токсичности, как нейтропения (66% в группе тиосульфата натрия и 65% в контрольной группе). Из негематологической токсичности чаще всего была зарегистрирована гипокалиемия (17% и 12% соответственно).

На основании полученных результатов авторы исследования пришли к выводу о том, что терапия тиосульфатом натрия снижает риск развития ототоксичности у больных детей, получающих цисплатин-содержащие режимы химиотерапии. Более того, она не связана с развитием серьезных нежелательных явлений, обусловленных ее применением. Несмотря на столь положительные результаты, авторы единогласно сходятся во мнении о том, что необходимо проведение дополнительных исследований с целью их подтверждения.

**Источники:** *web-cs@ ASCO; Freyer D, Chen L, Krailo M, et al. Effects of sodium thiosulfate versus observation on development of cisplatin-induced hearing loss in children with cancer (ACCL0431): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. Volume 18, No.1, p.63-74, January 2017.*

Начало на стр. 14  
РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ...

вационные препараты для лечения уротелиального рака. За это время было одобрено применение только одного препарата, причем не во всех странах.

Уротелиальный рак относится к химиочувствительным онкологическим заболеваниям. Стандартом лечения распространенного уротелиального рака является применение химиотерапии на основе препаратов платины. В первой линии терапии приоритетными являются комбинации, содержащие цисплатин [3]. Но, согласно статистике, каждому второму пациенту противопоказан данный тип лечения [4, 5]. У таких пациентов приходится прибегать к менее эффективным методам терапии – химиотерапии на основе карбоплатина. Для пациентов во второй линии распространенного уротелиального рака единственным препаратом до 2015 года, который показал свое преимущество в рандомизированном исследовании, был винфлуинин [5].

## II Атезолизумаб в лечении уротелиального рака

В мае 2014 года препарат атезолизумаб (анти-PD-L1 антитело) получил статус «прорыв в терапии» («breakthrough therapy») для лечения распространенного уротелиального рака от FDA на основании данных многоцентрового исследования II фазы IMvigor210 у когорты 2 (у предлеченных пациентов). В когорте 2 комбинированная первичная конечная точка по эффективности включала в себя подтвержденную частоту объективного ответа (ЧОО) по оценке независимого наблюдательного комитета (ННК) с использованием критерия RECIST v1.1 и ЧОО по оценке исследователя с использованием модифицированного критерия RECIST (mRECIST). В этой группе 310 пациентов получали 1200 мг атезолизумаба внутривенно каждые три недели до потери клинической пользы. В соответствии с последним обновлением данных, подтвержденные значения ЧОО у всех участников исследования согласно RECIST v1.1 составили 15,8% (95% CI: 11,9 – 20,4). Подтвержденные значения ЧОО по оценке исследователя согласно mRECIST составили 19,7% (95% CI: 15,4 – 24,6). Частота полного ответа (ПО) по оценке ННК составила 6,1% (95% CI: 3,7 – 9,4). В когорте 2 медиана продолжительности ответа по оценке ННК согласно RECIST v1.1 не была достигнута ни в одной из подгрупп по уровню экспрессии PD-L1, а также во всей популяции, однако она была достигнута у пациентов с экспрессией PD-L1 < 1% (13,3 месяца; 95% CI 4,2 – NE). Показатель 1-летней ОВ составил 37%.

В когорте 1 IMvigor210 исследовались эффективность и безопасность атезолизумаба у пациентов с невозможностью лечения цисплатином, ранее не получавших лечение или имеющих прогрессирование заболевания в течение 12 месяцев после неoadъювантной или адъювантной химиотерапии. Был продемонстрирован клинически значимый результат по ЧОО по оценке ННК согласно RECIST v1.1. Медиана ОВ в полной популяции составила 15,9 месяцев (10,4 – NE) [6]. 18 мая 2016 года можно считать значимой датой в истории лечения уротелиального рака – атезолизумаб

был одобрен FDA по результатам исследования II фазы IMvigor 210 для лечения распространенного уротелиального рака. За первые 4 месяца в США более 3500 пациентов с уротелиальным раком успели получить терапию атезолизумабом.

В 2017 году на конференции EACR-AACR-SIC 2017 были представлены результаты IMvigor211 – исследования III фазы по сравнению атезолизумаба и химиотерапии у пациентов с прогрессирующим уротелиальным раком, ранее получавших химиотерапию на основе платины. В исследовании оценивались эффективность и безопасность атезолизумаба в сравнении с химиотерапией по выбору лечащего врача (винфлуинин, паклитаксел или доцетаксел) с интервалом введения каждые 3 недели у 931 участника с распространенным уротелиальным раком, ранее получавших лечение, у которых возникло прогрессирование во время или после режима на основе платины.

Проверка первичной конечной точки по эффективности (общей выживаемости) была запланирована как поэтапная (иерархическая) проверка в популяциях, определенных по экспрессии PD-L1. Для исследуемых популяций требовалось достичь уровня статистической значимости в следующем порядке: IC2/3 (≥5%), IC1/2/3 (≥1%) и группа ГТТ. Первой анализировалась популяция пациентов с самыми высокими уровнями экспрессии PD-L1 (IC2/3), затем пациенты с любым наблюдаемым уровнем экспрессии PD-L1, и, наконец, полная популяция. Таким образом, ОВ в популяции IC2/3 (>5%) была проанализирована первой, для нее получено значение отношения рисков ОВ 0,87 (95% CI: 0,63 – 1,21; медиана ОВ 11,1 и 10,6 месяцев, соответственно, в группах атезолизумаба и химиотерапии). В общей популяции (популяция ГТТ) у пациентов, получавших атезолизумаб, достигнута медиана ОВ 8,6 месяцев (CI: 95%; 7,8 – 9,6) по сравнению с 8,0 месяцев (CI: 95%; 7,2 – 8,6) у получающих химиотерапию (HR 0,85, 95% CI 0,73 – 0,99). В связи с тем, что статистическая значимость по ОВ в популяции IC2/3 достигнута не была, нельзя было оценить статистическую значимость результатов в популяциях IC1/2/3 и ГТТ, поэтому эти анализы данных считаются описательными.

Значения частоты общего ответа (ЧОО) были аналогичны наблюдавшимся ранее в исследовании II фазы IMvigor210 и сходными в обеих группах исследования. Медиана продолжительности ответа (вторичная конечная точка) у получавших атезолизумаб составила 21,7 месяца (95% CI: 13,0 – 21,7) в общей популяции исследования, по сравнению с 7,4 месяца (95% CI: 6,1 – 10,3) у получавших химиотерапию. На момент окончания сбора данных у большинства пациентов (63%) с ответом на лечение атезолизумабом этот ответ сохранялся, по сравнению с 21% у тех, кто получал химиотерапию [7].

На основании комплексного анализа клинических данных эффективности и безопасности атезолизумаба, препарат получил одобрение FDA и ЕМА для терапии пациентов с распространенным уротелиальным раком как в 1ой при невозможности лечения цисплатином, так и во 2ой линиях после представления результатов IMvigor211.

Таблица 1. Результаты по эффективности в когорте 1 в исследовании IMvigor210

| Конечная точка по эффективности                        | Экспрессия PD-L1 > 5% в IC | Экспрессия PD-L1 > 1% в IC | Все пациенты               |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <b>ЧОО (оценка ННК; RECIST v1.1)</b>                   | n = 32                     | n = 80                     | n = 119                    |
| <b>Кол-во пациентов с ответом (%) 95% CI</b>           | 9 (28,1%)<br>13,8 – 46,8   | 19 (23,8%)<br>15,0 – 34,6  | 27 (22,7%)<br>15,5 – 31,3  |
| <b>Кол-во пациентов с полным ответом (%) 95% CI</b>    | 4 (12,5%)<br>(3,5 – 29,0)  | 8 (10,0%)<br>(4,4 – 18,8)  | 11 (9,2%)<br>(4,7 – 15,9)  |
| <b>Кол-во пациентов с частичным ответом (%) 95% CI</b> | 5 (15,6%)<br>(5,3 – 32,8)  | 11 (13,8%)<br>(7,1 – 23,3) | 16 (13,4%)<br>(7,9 – 20,9) |
| <b>ПО (оценка ННК; RECIST v1.1)</b>                    | n = 9                      | n = 19                     | n = 27                     |
| <b>Кол-во пациентов с наличием события (%)</b>         | 3 (33,3%)                  | 5 (26,3%)                  | 8 (29,6%)                  |
| <b>Медиана (месяцы) (95% CI)</b>                       | NE (11,1 – NE)             | NE (NE)                    | NE (14,1 – NE)             |
| <b>ОВ</b>  | n = 32                     | n = 80                     | n = 119                    |
| <b>Кол-во пациентов с наличием события (%)</b>         | 18 (56,3%)                 | 42 (52,5%)                 | 59 (49,6%)                 |
| <b>Медиана (месяцы) (95% CI)</b>                       | 12,3 (6,0 – NE)            | 14,1 (9,2 – NE)            | 15,9 (10,4 – NE)           |
| <b>Однолетняя ОВ (%)</b>                               | 52,4%                      | 54,8%                      | 57,2%                      |

## III Дальнейшее клиническое развитие атезолизумаба

Атезолизумаб имеет обширную программу клинических исследований в онкоурологии. Так в уротелиальном раке закончено исследование IMvigor 210 (терапия 1 линии у пациентов с невозможностью лечения цисплатином), продолжают исследования IMvigor 130 (изучение комбинации атезолизумаба с химиотерапией на основе платины (гемцитабин+карбо/цис)); IMvigor 010 (адъювантная терапия МИРМП высокого риска). У ранее не леченых пациентов с распространенным почечно-клеточным раком изучается комбинация атезолизумаба с бевацизумабом, IMmotion 151, адъювантная терапия почечно-клеточного рака атезолизумабом – в исследовании IMmotion 010. В раке предстательной железы исследуются пациенты с кастрационно-резистентным раком второй линии – атезолизумаб в комбинации с энзалутамидом.

На сегодняшний день атезолизумаб изучается также в терапии мелкоклеточного рака легкого, как распространенного (в монотерапии и комбинированной химио-иммунотерапии), так и в адъювантной и неoadъювантной терапии. Ряд исследований ведется в колоректальном раке, гепато-целлюлярной карциноме, меланоме и тройном негативном раке молочной железы.

На основании всех представленных данных и проведенной дискуссии, участники Совета экспертов считают:

1. В исследовании IMvigor211 была продемонстрирована ожидаемая и сопоставимая с данными исследований I-II фаз (в частности, IMvigor210) эффективность и безопасность препарата атезолизумаба.
2. Необходимо развивать онкоиммунологические подходы у пациентов с местно-распространенным и метастатическим уротелиальным раком, которые уже доказали свое преимущество. На основании клинических

данных целесообразно рассматривать атезолизумаб как терапевтическую опцию для пациентов как в 1ой (при невозможности лечения цисплатином), так и во 2ой линиях терапии уротелиального рака.

3. По мере накопления клинических данных и практического опыта на последующих экспертных советах актуальными вопросами, нуждающимися в обсуждении, являются:

- a. Роль комбинированной химио-иммунотерапии, а также комбинаций с таргетными препаратами;
- b. Роль PD-L1 как прогностического биомаркера для иммунотерапии распространенного уротелиального рака;
- c. Поиск других предикторов эффективности иммунотерапевтических препаратов;
- d. Определение оптимальной последовательности терапии распространенного уротелиального рака.

## Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 236 с. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017.
2. Носов Д.А., Болотина Л.В., Воробьев Н.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. Злокачественные опухоли 2016;4(2):

3. Galsky M.D., Hahn N.M., Rosenberg J. et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer “unfit” for Cisplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol 2011;29(17):2432–8. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.8433. PMID: 21555688.
4. Necchi A., Sonpavde G., Lo Vullo S. et al. Nomogram-based prediction of overall survival in patients with metastatic urothelial carcinoma receiving first-line platinum-based chemotherapy: retrospective international study of invasive/advanced cancer of the urothelium (RISC). Eur Urol 2016;1–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.09.042. PMID: 27726966.
5. Bellmunt J., Théodore C., Demkov T. et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol 2009;27(27):4454–61. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.5534. PMID: 19687335.
6. Rosenberg J, et al., (September 2015) Atezolizumab in patients (pts) with locally-advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC): Results from a pivotal multicenter phase II study (IMvigor 210). Presented at European Cancer Congress, in Vienna, Austria
7. Powles, T. (June, 2017) IMvigor211: A Phase III Randomized Study Examining Atezolizumab Versus Chemotherapy for Platinum-Treated Advanced Urothelial Carcinoma. Presented at the Second Special Conference of the European Association for Cancer Research (EACR), the American Association for Cancer Research (AACR) and the Italian Cancer Society (SIC), in Florence, Italy

Газета  
Российского общества  
клинической онкологии

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

Издается 1 раз в месяц.  
Выпуск 11. 2017 – тираж  
5000 экз. Заказ 500.

Распространяется бесплатно.  
При перепечатке материалов  
необходимо получить  
разрешение редакции.