



ОПТИМАЛЬНАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ АДЬЮВАНТНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



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

Адьювантная гормональная терапия существенно изменила прогноз больных раком молочной железы с наличием рецепторов эстрогенов и прогестерона в опухоли. При назначении тамоксифена отмечается снижение на 50% частоты рецидива на фоне приема препарата и на 30% в следующие 5 лет после прекращения его приема. Это сопровождается снижением смертности на 30% в течение 15 лет с начала приема тамоксифена. Ингибиторы ароматазы в течение 5 лет обладают еще большим эффектом в сравнении с тамоксифеном, уменьшая риск прогрессирования на 30% за период приема и на 15% риск смерти в первые 10 лет. Однако накопленный опыт показывает, что после прекращения 5-летнего приема тамоксифена или ингибиторов ароматазы у больных сохраняется риск отсроченного прогрессирования. Это послужило основанием для проведения исследований по увеличению сроков адьювантной гормонотерапии.

Увеличение продолжительности приема тамоксифена было изучено в двух опубликованных на сегодняшний день исследованиях (таблица 1). В исследовании NSABP-14 увеличение продолжительности приема до 10 лет не привело к улучшению отдаленных результатов. В это исследование включались больные с N0, а значит с низким риском прогрессирования, что не позволило выявить потенциально возможную

пользу длительного приема тамоксифена. В исследовании ATLAS увеличение продолжительности приема тамоксифена с 5 до 10 лет привело к достоверному снижению риска прогрессирования и смерти. При этом польза от длительного приема тамоксифена становится достоверной отсроченно, только после прекращения 10-летнего приема препарата. Причиной улучшения результатов лечения является уменьшение частоты локальных рецидивов заболевания, возникновения контрлатерального рака молочной железы (профилактический эффект) и незначительное снижение частоты отдаленных метастазов. В обоих исследованиях отмечено снижение частоты и выраженности ишемической болезни сердца, отсутствие увеличения частоты инсультов и тромбозов и увеличение в 2 раза (с 2-3% до 4-5%) частоты возникновения рака эндометрия.

Ингибиторы ароматазы продемонстрировали большую эффективность в сравнении с тамоксифеном при проведении адьювантной гормонотерапии больным раком молочной железы с наличием рецепторов стероидных гормонов в опухоли. В связи с этим стало актуальным изучить клиническую эффективность увеличения продолжительности приема ингибиторов ароматазы по сравнению со стандартным 5-летним приемом. В таблице 1 приведены результаты исследования по изучению продленной терапии ингибиторами ароматазы. Следует отметить, что только одно исследование MA.17 опубликовано в полном виде, для всех остальных исследований известна только безрецидивная выживаемость и токсичность терапии. В исследовании MA.17 прием летроззола в течение 5 лет после окончания 5-летней терапии тамоксифеном (79% больных) или ингибиторами ароматазы (21%) привел к достоверному снижению безрецидивной выживаемости, не оказав влияния на общую. Отмечено, что основной причиной снижения безрецидивной выживаемости стало уменьшение частоты контрлатерального рака. В исследовании NSABP B-42 10-летний прием летроззола не повлиял на частоту прогрессирования заболевания по сравнению с 5-летним при-

емом тамоксифена или ингибиторов ароматазы. Анализ токсичности демонстрирует увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и костных переломов на фоне длительного приема препаратов. Риск развития переломов повышается после 7 лет приема ингибиторов ароматазы.

Два исследования посвящены определению оптимальной продолжительности проведения адьювантной гормонотерапии. Дополнительные 5 лет приема были выбраны эмпирически, и остается актуальным сокращение сроков проведения адьювантной терапии для удобства пациентов и уменьшения риска развития побочных эффектов. В исследовании IDEAL сравнивается дополнительное назначение летроззола в течение 2,5 и 5 лет после ранее проведенной стандартной 5-летней адьювантной терапии. При медиане наблюдения 6,6 года после рандомизации не отмечено различия в показателях безрецидивной и общей выживаемости. Длительный прием летроззола сочетался со снижением частоты контрлатерального рака.

В исследовании ABCSG-16 больным раком молочной железы с наличием рецепторов стероидных гормонов в опухоли и отсутствием амплификации HER2, получавшим адьювантную терапию тамоксифеном или ингибиторами ароматазы в течение 5 лет, назначали дополнительный прием анастрозола в течение 2 или 5 лет. В исследование были включены 3484 больные без признаков болезни на момент рандомизации после 5 лет адьювантной терапии. Стратификация проводилась в зависимости от проводимой гормонотерапии в первые 5 лет (тамоксифен или ингибиторы ароматазы). Предварительные результаты, доложенные на прошедшем симпозиуме по раку молочной железы в Сан-Антонио (США) в декабре 2017 года, свидетельствуют, что частота развития прогрессирования заболевания была одинаковой в обеих группах, безрецидивная выживаемость составила 78% и не зависела от вида гормонотерапии в первые 5 лет. Не отмечено различия в развитии контрлатерального рака

Продолжение на стр. 2

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ В НАЧАЛЕ 2018 ГОДА

2017 год был успешным для Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). Число членов RUSSCO выросло до 2 833, увеличилось количество региональных отделений до 52, расширился Комитет молодых онкологов (1 362 члена).

77 мероприятий было проведено Обществом, в которых приняли участие более 7 000 человек. XXI Российский онкологический конгресс стал одним из крупнейших за всю историю.

Программа молекулярно-генетической диагностики расширилась за счет новых направлений, а число выполненных тестов превысило 55 000. В настоящий момент программа покрывает все требуемые российскими и международными рекомендациями виды молекулярного тестирования и будет расширена в 2018 году путем включения тестирования PD-L1.

RUSSCO завершило 2 крупных научных исследования (N=573), оценивающих экспрессию PD-L1 у больных немелкоклеточным раком легкого и уротелиальным раком. Также были получены предварительные результаты исследования OVATAR, задачей которого является изучение частоты и видов мутаций BRCA1/2 в российской популяции больных раком яичников, и исследования эффективности лекарственной терапии у больных ALK-положительным раком легкого в реальной жизни (N=300).

20 лет исполнилось российскому онкологическому portalу RosOncoWeb, который с 2011 года является официальным сайтом RUSSCO. В 2017 году сайт набрал 1,17 млн. просмотров, что на 20% больше по сравнению с предыдущим годом. Новостной раздел сайта делает его одним из ведущих образовательных ресурсов в онкологии в Рунете. Новости обновляются еженедельно (в среднем 4 новости в неделю). В 2 раза (с 1,2 до 2,3 тыс.) увеличилось число подписчиков на видеоканал RosOncoWeb в YouTube. Канал расширился до 1 197 видеозаписей, которые были просмотрены 794 554 раза.

Индекс цитирования журнала «Злокачественные опухоли» вырос в 3 раза по сравнению с 2016 годом и в 10 раз по сравнению с 2015 и составил 1,037, что означает – в среднем каждая статья цитируется хотя бы 1 раз.

Практические рекомендации RUSSCO 2017 вышли тиражом 4 000 экземпляров, который был полностью распространен на Российском онкологическом конгрессе. Научной редакцией было принято решение о выпуске дополнительного тиража рекомендаций с внесением новых сведений и с учетом комментариев профессионального сообщества. Новая версия (печатная и электронная) появится в январе 2018 года.

В уходящем году состоялось избрание членов нового Правления RUSSCO, которое готово в будущем году работать активно и плодотворно.

Начало на стр. 1

молочной железы. В группе длительного приема анастрозола отмечается повышение частоты костных переломов после 3-го года приема. Авторы делают вывод, что увеличение продолжительности адъювантной терапии на 2 года (всего 7 лет) эффективно предотвращает прогрессирование рака молочной железы и предохраняет от развития побочных эффектов, обусловленных длительным приемом ингибиторов ароматазы. Добавление ингибиторов ароматазы в течение 5 лет не дает выигрыша в улучшении отдаленных результатов и сопровождается увеличением побочных эффектов.

Приведенные исследования показывают, что назначение тамоксифена или ингибиторов ароматазы в течение 7-10 лет может приводить к выигрышу в безрецидивной и общей выживаемости по сравнению с 5-летним их назначением. Очевидно, что выигрыш этот отмечается лишь у меньшинства пациенток, в то время как большинство напрасно получают потенциально токсичную терапию со снижением качества жизни. Поэтому важно при обсуждении увеличения продолжительности гормонотерапии оценивать риск дальнейшего прогрессирования после 5 лет адъювантной гормонотерапии у каждой конкретной больной. Этому было посвящено исследование Оксфордской группы EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) [7].

Были обобщены 88 исследований по 5-летнему назначению адъювантной гормонотерапии и оценен риск прогрессирования и смерти в течение 15 (5-20) лет после прекращения приема в зависимости от различных прогностических факторов.

Результаты наблюдения за больными в последующие 15 лет после 5-летнего прекращения гормонотерапии демонстрируют увеличение кумулятивного риска прогрессирования и смерти от рака молочной железы. Риск прогрессирования и последующей смерти от рака молочной железы напрямую связан с наличием метастазов и их числом в подмышечных лимфоузлах (см. таблицу 2). В первые 5 лет приема гормональных препаратов наблюдается существенное отставание риска смерти от частоты развития прогрессирования заболевания. Однако при наблюдении в течение 20 лет частота смерти от рака молочной железы догоняет частоту рецидивирования и составляет в зависимости от метастатического поражения подмышечных лимфоузлов 15%, 28% и 49%.

Авторы изучили, какие клинические факторы в наибольшей степени определяют риск прогрессирования после прекращения приема гормонов за период 5-20 лет. Оказалось, что, несмотря на то, что на период 5 лет все больные не имели признаков прогрессирования заболевания, размер первичной опухоли и состояние подмышечных лимфоузлов в момент постановки диагноза в наибольшей степени предсказывали риск прогрессирования в последующие после прекращения приема гормональных препаратов годы. Минимальный ежегодный риск прогрессирования менее 1% и кумулятивный в 13% на период 20 лет отмечается у больных с T1N0. С увеличением размера первичной опухоли и числа метастазов

Таблица 1. Результаты рандомизированных исследований по сравнению продленной и стандартной адъювантной гормонотерапии.

Исследование	Число больных	Лечение	Срок наблюдения после рандомизации	БРВ	ОВ
NSABP B-14 [1]	1172	Тамоксифен 5 лет Плацебо 5 лет	7 лет	78% 82%	91% 94%
ATLAS [2]	6846	Тамоксифен 5 лет Плацебо 5 лет	10 лет	78,6%* 74,9%	87,8%* 85%
MA.17 [3]	1918	Летрозол 5 лет Плацебо 5 лет	5 лет	95%* 91%	93% 94%
NSABP B-42 [4]	3966	Летрозол 5 лет Плацебо 5 лет	7 лет	84,7% 81,3%	Н.Д.
IDEAL [5]	1824	Летрозол 5 лет Летрозол 2,5 года	6,6 года	82% 85,4%	Н.Д.
ABCSG-16 [6]	3482	Анастрозол 5 лет Анастрозол 2 года	5 лет	78% 78%	Н.Д.

* – статистически достоверная разница;
Н.Д. – нет данных.

Таблица 2. Риск прогрессирования и смерти при проведении гормонотерапии в течение 5 лет.

	Частота рецидивов		Частота смерти	
	5-летняя	20-летняя	5-летняя	20-летняя
N0	6%	22%	3%	15%
N1-3	10%	31%	5%	28%
N4-9	22%	52%	12%	49%

в подмышечные лимфоузлы растет как ежегодный, так и кумулятивный риск прогрессирования, достигая максимальных значений 2,8% и 41% при T2N4-9. У больных с T1N0 на частоту прогрессирования оказывала влияние степень дифференцировки, увеличивая его с 10% при высокой степени до 17% при низкой.

Таким образом, проведенное исследование подтвердило, что после прекращения приема гормональных препаратов в течение 5 лет в последующие годы происходит увеличение риска прогрессирования, степень которого зависит от размера первичной опухоли, наличия и числа метастазов в подмышечных лимфоузлах. Все это оправдывает и объясняет целесообразность увеличения продолжительности приема тамоксифена или ингибиторов ароматазы у больных с высоким риском прогрессирования. При обсуждении необходимости продолжения гормонотерапии после 5 лет приема исследование EBCTCG помогает оценить риск прогрессирования и принять правильное решение.

Можно ли с большей точностью определить популяцию больных, которым показано проведение продленной адъювантной гормонотерапии? Возможно, использование генетических тестов (например, Oncotype DX или MammaPrint) с лучшей точностью в сравнении со стадией болезни позволит выявить пациентов с высоким риском прогрессирования после 5 лет адъювантной терапии. Но пока отсутствуют результаты таких исследований, практический интерес представляет исследование по изучению циркулирующих опухолевых клеток у больных после 5 лет адъювантной гормонотерапии [8]. В исследовании, которое было представлено на конференции по раку молочной железы в Сан-Антонио в 2017 году, включались больные раком молочной железы II-III стадий с отсутствием экспрессии HER2, которым проводилась адъювантная химиотерапия с добавлением и без бевацизумаба (исследование E5103). Затем больным

с наличием рецепторов стероидных гормонов назначали адъювантную гормонотерапию. У 546 больных без признаков прогрессирования выполняли определение наличия циркулирующих опухолевых клеток в крови методом CELLSEARCH CTC assay в период 4,5-7 лет с момента постановки диагноза.

Оказалось, что циркулирующие опухолевые клетки определяются у 4,8% больных: у больных с наличием рецепторов стероидных гормонов – 5,1%, при отрицательных рецепторах – 4,3%. При медиане наблюдения 1,6 года после выполнения теста наличие циркулирующих опухолевых клеток увеличивает риск прогрессирования в 20 раз у больных с положительными рецепторами и не влияет на частоту прогрессирования при отрицательных рецепторах. Было показано, что риск прогрессирования в ближайшие 2 года у больных с положительными рецепторами и наличием циркулирующих опухолевых клеток и без них составляет 35% и 2% соответственно. Авторы посчитали полученные результаты неожиданными. Первой неожиданностью было обнаружение циркулирующих опухолевых клеток у больных без признаков болезни после 5 лет интенсивной адъювантной химиотерапии. Второй неожиданностью была высокая предсказывающая способность прогрессирования заболевания в случае обнаружения циркулирующих опухолевых клеток только у больных с наличием рецепторов стероидных гормонов в опухоли. И третья неожиданность – это быстрое прогрессирование болезни в этой группе больных после окончания адъювантной гормонотерапии.

Авторы делают вывод, что обнаружение циркулирующих опухолевых клеток у больных с наличием рецепторов стероидных гормонов в момент окончания 5-летнего приема адъювантной гормонотерапии является четким биомаркером быстрого прогрессирования заболевания в ближайшие годы после ее окончания. Можно предположить, что определение опу-

холевой ДНК в плазме крови больных после 5-летнего приема гормональной адъювантной терапии также может служить индикатором присутствия микрометастазов и высокого риска прогрессирования. Возможно, именно эти больные выигрывают от увеличения продолжительности адъювантной гормонотерапии, а тест на определение циркулирующих опухолевых клеток или опухолевой ДНК будет обязательным для определения оптимальной продолжительности гормонотерапии. Можно думать, что в группе больных с высоким риском прогрессирования будут найдены более эффективные методы лечения в сравнении с увеличением только продолжительности приема гормональных препаратов. Добавление ингибиторов циклинзависимых киназ приведет не только к повышению эффективности адъювантной гормонотерапии, но и к возможному сокращению сроков ее проведения. Интересным представляется назначение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа у больных с микрометастазами рака молочной железы после проведения начального этапа гормонотерапии.

Заключение

Исходя из полученных данных, можно сделать следующие выводы:

1. Увеличение продолжительности адъювантной гормонотерапии обладает недостаточной эффективностью, улучшая показатели 10-летней безрецидивной выживаемости на 3-4%. Это обусловлено как резистентностью опухолевых клеток к проводимой более 5 лет гормонотерапии, так и отсутствием селекции больных, которые выигрывают в наибольшей степени от увеличения ее продолжительности.
2. У больных с негативными факторами риска (в первую очередь по распространенности опухолевого процесса) можно рекомендовать следующие варианты продленной гормонотерапии:
 - а. при первоначальном приеме та-

моксифена 5 лет продление можно осуществить за счет дополнительного назначения тамоксифена еще на 5 лет или ингибиторов ароматазы на 2 года;

б. при назначении ингибиторов ароматазы в качестве адъювантной гормонотерапии ее продолжительность должна составлять 5 лет. Проведенные исследования свидетельствуют о возможной пользе увеличения этого срока до 7 лет, что требует подтверждения в дополнительных исследованиях;

с. при первоначальном приеме тамоксифена в течение 2-3 лет с последующим переходом на ингибиторы ароматазы в течение еще 2-3-лет можно рекомендовать продление приема ингибиторов до суммарной продолжительности их приема в течение 5 лет.

3. Актуальным является поиск биомаркеров, предсказывающих высокий риск прогрессирования после 5 лет гормонотерапии. Именно в популяции больных с высоким риском прогрессирования следует определить как оптимальную продолжительность адъювантной терапии, так и препараты для ее проведения.

Литература:

1. Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. Five versus more than 5 years of tamoxifen for lymph node negative breast cancer: Updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2001; 93: 684-690.
2. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013; 381: 805-816.
3. Goss P, Ingle J, Pritchard K, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 209-219.
4. Mamounas P, Bandos H, Lembersky C, et al. A randomized, double blinded, placebo-controlled clinical trial of extended adjuvant endocrine therapy with letrozole in postmenopausal women with hormone-receptor breast cancer who have completed previous adjuvant therapy with an aromatase inhibitor: results from NRG Oncology/NSABP B-42. 2016 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract S1-05.
5. Blok E, Kroep J, Meershoek-Klein E, et al. Optimal duration of extended adjuvant endocrine therapy for early breast cancer; results of the IDEAL-trial (BOOG 2006-05). *J. Natl. Cancer Inst.* 2018; 110: dxj134.
6. Gnant M, Steger G, Greil R, et al. A prospective, randomized, multi-center, phase-III trial of additional 2 years of anastrozole versus additional 5 years of adjuvant endocrine therapy. Results from 3,484 postmenopausal women in the ABCSG-16 trial. 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS3-01.
7. Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 1836-1846.
8. Sparano J, O'Neill A, Alpaugh K, et al. Circulating tumor cells five years after diagnosis are prognostic for late recurrence in operable stage II-III breast cancer. 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS6-03.

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ЭКСПРЕССИЕЙ HER2 СТАРШЕ 65 ЛЕТ

Для больных раком молочной железы с экспрессией HER2 стандартом терапии является назначение химиотерапии в комбинации с моноклональным антителом трастузумабом. Для проведения адьювантной терапии широкое распространение получили две комбинации: АСТН (доксорубин 60 мг/м² и циклофосфан 600 мг/м² каждые 3 недели 3-4 курса, затем паклитаксел 175 мг/м² каждые 3 недели 3-4 курса в сочетании трастузумабом, который продолжали в течение года) на основании данных исследования NSABP-NCCTG [1] и ТСН (доцетаксел 75 мг/м² и карбоплатин АUC × 6 каждые 3 недели в сочетании с трастузумабом, который продолжили в течение года) по результатам исследования BCIRG [2]. В последние годы отмечается увеличение частоты назначения комбинации ТСН на фоне падения популярности АСТН. В исследовании BCIRG проводилось сравнение комбинаций АСТН и ТСН с химиотерапией только. Проведя анализ, авторы отметили равную эффективность изученных комбинаций с трастузумабом. При этом комбинация ТСН продемонстрировала недостоверное увеличение 10-летней общей выживаемости на 1,6% по сравнению с АСТН при снижении частоты серьезной кардиотоксичности с 2% при АСТН до 0,4% при ТСН. В обоих исследованиях медиана возраста больных составила 49 лет при отсутствии серьезных сопутствующих заболеваний, что контрастирует с популяцией пациенток в

рутинной практике. Поэтому представлялось актуальным сравнить эффективность и токсичность этих двух популярных комбинаций для проведения адьювантной терапии в рутинной практике у больных старше 65 лет по данным национального регистра США.

Для этого были проанализирована база данных SEER-Medicare (США), из которой проведен отбор больных старше 65 лет с наличием рака молочной железы I-III стадий, получавших комбинацию АСТН и ТСН за период 2005-2011 годы [3]. При анализе проводилось сравнительное изучение отдаленных результатов и токсичности. Авторы также интересовала частота получения запланированных доз трастузумаба после окончания каждого из изучаемых режимов.

Из 3495 отобранных больных в анализ вошло 1077 пациенток (365 – АСТН и 712 для ТСН), для которых имелась полная информация о получении всех препаратов, отдаленные результаты и сведения о токсичности. Для проведения сравнения была проведена парная выборка больных, чьи клинические характеристики и степень распространения совпадали. Удалось отобрать 208 пар со сходными характеристиками. Из них примерно 81% больных были в возрастной группе 66-74 года и 19% – старше 75 лет. В селективных группах общая 5-летняя выживаемость составила 90% для АСТН и 92% для ТСН (HR=1,22; p=0,08). Несмотря на отсутствие достоверной разницы, у больных старшей возрастной группы отмечается тенденция получения лучших результатов при

использовании комбинации ТСН. Также было обнаружено, что среди тех, кто получал АСТН, чаще наблюдали раннее прекращение трастузумаба в сравнении с режимом ТСН: 23% и 12% соответственно (p=0,001). Токсичность изученных комбинаций была примерно одинаковой, однако в группе АСТН чаще регистрировали нейтропению 3-4 степени (57% и 45%) и развитие хронической сердечной недостаточности (7,2% и 3,9%). При этом разница в частоте этих осложнений не достигла статистической значимости.

Авторы делают вывод, что при отсутствии статистически значимой разницы в общей выживаемости и токсичности оба изученных режима могут быть использованы для проведения адьювантной терапии у больных раком молочной железы с экспрессией HER2 в старшей возрастной группе (старше 65 лет).

Литература:

1. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1673-1684.
2. Slamon D, Eiermann W, Nicholas R. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1273-1283.
3. Reeder-Hayes K, Meyer AM, Hinton SP, et al. Comparative toxicity and effectiveness of trastuzumab-based chemotherapy regimens in older women with early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, published online July 20, 2017.

В РОССИИ ЗАРЕГИСТРИРОВАНО НОВОЕ ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПЕРЬЕТА (ПЕРТУЗУМАБ) В АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Компания ЗАО «Рош-Москва» сообщает о регистрации нового показания к применению препарата Перьета (пертузумаб) в адьювантной терапии HER2-положительного рака молочной железы. Решение о регистрации основано на результатах исследования III фазы пертузумаба в комбинации с трастузумабом и химиотерапией у пациенток с HER2-положительным подтипом рака молочной железы в адьювантном режиме (APHINITY), которое показало достоверно более высокую эффективность адьювантной терапии с применением двойной HER2-блокады по сравнению с трастузумабом. Адьювантная терапия с применением Перьета в комбинации с трастузумабом и химиотерапией позволяет больным с агрессивным подтипом раннего рака молочной железы увеличить шанс на полное излечение.

В ряде клинических исследований применения трастузумаба у пациенток с ранним HER2-положительным раком молочной железы было показано, что, несмотря на послеоперационную терапию трастузумабом в течение 1 года около 30% пациенток рецидивируют в ближайшие 3-5 лет. При анализе данной группы пациенток было сделано заключение, что рецидив заболевания чаще всего случается у пациенток с метастазами в лимфатические узлы, а также у пациенток с HER2-положительным гормоноотрицательным вариантом опухоли. Такие пациентки относятся к группе высокого риска рецидива заболевания. В подгрупповом анализе исследования APHINITY было показано, что именно пациентки высокого риска рецидивирования имели большие клинические преимущества от адьювантной терапии с применением Перьета в комбинации с трастузумабом и химиотерапией по сравнению со стандартной терапией и снижении относительного риска рецидива или смерти до 24%.

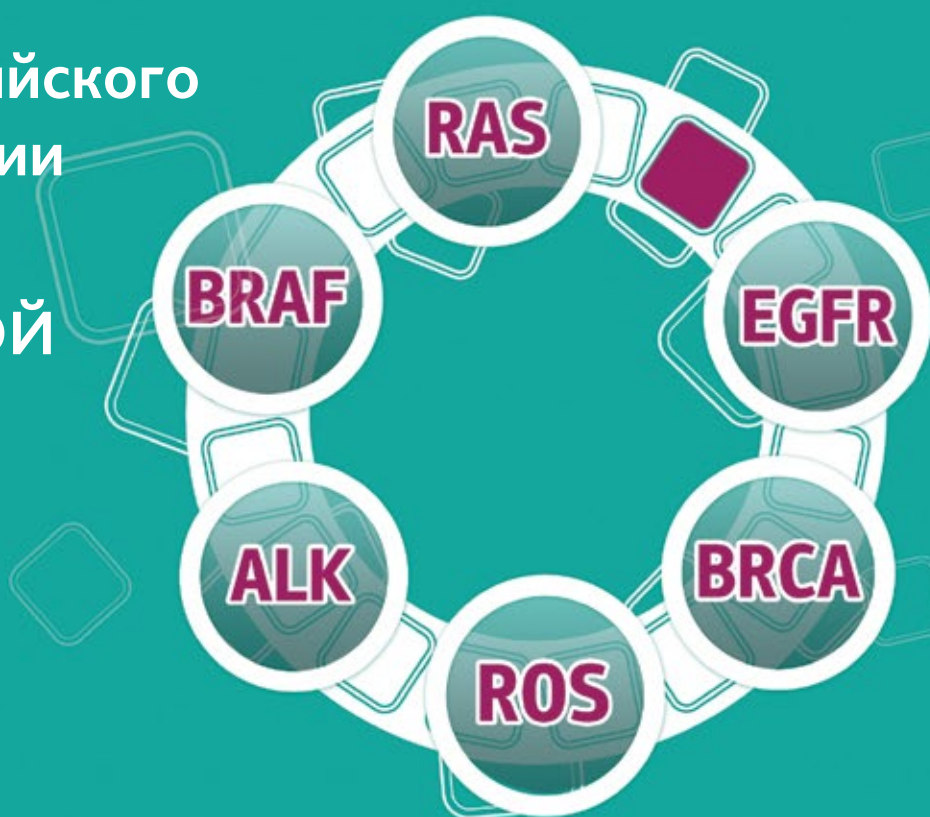
«Успех, достигнутый в исследовании APHINITY, является важным дополнением к уже накопленной доказательной базе по применению препарата Перьета на разных стадиях заболевания, а также ещё одним шагом к возможности излечения пациенток с HER2-положительным раком молочной железы», – говорит Наталья Денисова, медицинский директор компании ЗАО «Рош – Москва».

Показание к применению препарата Перьета в адьювантной терапии также зарегистрировано FDA (Food and Drug Administration) в США и ожидается к регистрации в Европе и других странах.

Информация предоставлена компанией ЗАО «Рош – Москва»

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

WWW.CANCERGENOME.RU



Здоровое будущее
некоммерческое партнерство

НОВОСТИ ИЗ САН-АНТОНИО

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ТРАСТУЗУМАБОМ НЕ СПОСОБСТВУЕТ УВЕЛИЧЕНИЮ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ИМЕЮЩИХ НИЗКИЙ УРОВЕНЬ АМПЛИФИКАЦИИ ГЕНА HER2 (результаты исследования NSABP B-47)

Комбинация трастузумаба (Герцептин) со стандартным режимом адьювантной химиотерапии не способствует увеличению безрецидивной выживаемости (БРВ) больных ранним раком молочной железы (РМЖ), имеющих низкий уровень амплификации гена HER2. Такие выводы были сдела-

ны при анализе результатов рандомизированного исследования III фазы NSABP B-47, которые были представлены Fehrenbacher и соавторами на симпозиуме в Сан-Антонио (Abstract GS1-02).

В общей сложности в исследовании приняли участие 3270 больных, кото-

рые были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы. Одна из них получала только стандартный режим адьювантной химиотерапии, а вторая – комбинацию адьювантной химиотерапии с трастузумабом в течение года. Медиана наблюдения составила 46,1 месяца. За это время у 264 участниц

был выявлен рецидив первичного РМЖ, диагностирован новый РМЖ, выявлено новое злокачественное новообразование или зарегистрирован летальный исход. Показатель 5-летней инвазивной БРВ среди 1640 пациенток, получавших трастузумаб, составил 89,6%. Среди 1630 больных,

не находившихся на терапии трастузумабом, он составил 89,2%. При проведении подгруппового анализа в зависимости от уровня экспрессии HER2 («+» или «++» по данным ИГХ), вовлечения лимфатических узлов или гормонального статуса опухоли были получены аналогичные результаты. Более того, показатели 5-летней БРВ, отдаленной БРВ, а также общей выживаемости статистически значимо не отличались между группами, находившимися на терапии трастузумабом, и его не получавшими.

Источник: веб-сайт ASCO; San Antonio Breast Cancer Symposium 2017 (Abstract GS1-02).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ПЕМБРОЛИЗУМАБОМ И ТРАСТУЗУМАБОМ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, РЕЗИСТЕНТНЫМ К ТРАСТУЗУМАБУ (многообещающие результаты исследования Ib/II фазы PANACEA)

Одновременная терапия пембролизумабом (Кейтруда) и трастузумабом (Герцептин), проведенная у больных распространенным HER2-положительным раком молочной железы (РМЖ), резистентным к трастузумабу, обладает приемлемым профилем безопасности и клиническим преимуществом у PD-L1-положительных пациенток. Такие многообещающие результаты были получены Loi и соавторами в клиническом исследовании Ib/II фазы PANACEA и представлены в 2017 году на симпозиуме в Сан-Антонио

(Abstract GS2-06).

Известно, что около 20% больных инвазивным РМЖ являются HER2-положительными. С течением времени у ряда этих пациенток развивается резистентность к трастузумабу. Совместно со своими коллегами д-р Loi предположил, что одним из механизмов ее преодоления может быть иммунотерапия.

В проведенном ими исследовании Ib/II фазы приняли участие 58 больных распространенным РМЖ, у которых было выявлено прогрессирование заболевания на терапии с включением трастузумаба. У всех участниц была выполнена оценка уровня экспрессии HER2, статуса PD-L1, а также содержания опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ). В Ib фазе исследования была выполнена эскалация дозы пембролизумаба в комбинации со стандартной дозой трастузумаба. Дозолимитирующей токсичности выявлено не было. Во II фазе исследования приняли участие 40 PD-L1-положительных и 12 PD-L1-негативных пациенток. Терапия пембролизумабом проводилась в дозе 200 мг каждые 3 недели в комбинации со стандартной дозой трастузумаба. Лечение продолжалось в

течение 24 месяцев или до выявления прогрессирования заболевания. У PD-L1-положительных больных исследование достигло своей первичной конечной точки. В этой группе частота объективного ответа (ЧОО) составила 15%, частота контроля заболевания – 25%. Показатель ЧОО в подгруппе PD-L1-положительных больных, имеющих $\geq 5\%$ ОИЛ в очагах метастатического поражения, составил 39%, а уровень контроля заболевания – 47%. Ни у одной из участниц, не имеющих экспрессии PD-L1, ответа зарегистрировано не было. На момент представления результатов у 5 (10,8%) больных из PD-

L1-положительной когорты не было признаков прогрессирования заболевания. Терапия пембролизумабом и трастузумабом обладала приемлемым профилем безопасности. Из нежелательных явлений чаще всего была зарегистрирована утомляемость 1-2 степени (21% больных). Из иммуноопосредованных нежелательных явлений наиболее часто встречались гипер- и гипотиреоз 1-2 степени (6,7% больных) и пневмонит 3-4 степени (3,4%).

Источник: веб-сайт ASCO; San Antonio Breast Cancer Symposium 2017 (Abstract GS2-06).

В КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ III ФАЗЫ EMBRACA БЫЛА ДОСТИГНУТА ПЕРВИЧНАЯ КОНЕЧНАЯ ТОЧКА

В сравнении с режимом химиотерапии, выбранным на усмотрение исследователя, применение ингибитора PARP талазопариба способствует значительному увеличению выживаемости без прогрессирования (ВБП) больных распространенным HER2-негативным раком молочной железы (РМЖ), имеющих мутации гена BRCA. Такие результаты были получены в клиническом исследовании III фазы EMBRACA и представлены Litton и соавторами на прошедшем недавно в Сан-Антонио симпозиуме (Abstract GS6-07). Ранее FDA одобрило 3 ингибитора PARP (олапариб,

рукапариб и нирапариб) в лечении больных раком яичников, в том числе являющихся носительницами мутаций в гене BRCA.

Исследование EMBRACA представляет собой открытое рандомизированное исследование III фазы, проведенное у больных распространенным РМЖ, имеющих мутации генов BRCA1 и BRCA2. Его целью было сравнение эффективности и безопасности терапии талазопарибом (1 мг/день) со стандартным режимом монотерапии, выбранным исследователем (капецитабин, эрибулин, гемцитабин или винорельбин). Все

участницы были рандомизированы в соотношении 2:1 на 2 группы, одна из которых (n=287) получала талазопариб, а вторая (n=144) – химиопрепарат, выбранный исследователем. Основным критерием эффективности был показатель ВБП. Помимо этого оценивали общую выживаемость (ОВ), частоту объективного ответа (ЧОО) и клиническое преимущество на 24-й неделе лечения, а также профиль безопасности проводимой терапии.

Медиана ВБП составила 8,6 мес. в группе больных, получавших талазопариб, и 5,6 мес. в группе хими-

отерапии (ОР=0,542; p<0,0001). В сравнении с контрольной группой прогрессирование заболевания было на 45,8% меньше в группе исследователяского препарата.

Показатели ЧОО и клинического преимущества на 24-й неделе терапии были также статистически значимо выше в группе талазопариба. Показатель ЧОО составил 62,6% и 27,2% соответственно (ОР=4,99; p<0,0001). Все 12 полных ответов, зарегистрированных в исследовании, были получены на терапии талазопарибом. Клиническое преимущество на 24-й неделе лечения было выявлено у 68,6% и 36,1% участниц соответственно. Данные по ОВ еще не представлены. При оценке качества жизни с помощью опросников EORTC OLO-C30 оказалось, что вре-

мя до ухудшения состояния здоровья было значительно выше у больных в группе талазопариба (24,3 мес. и 6,3 мес. соответственно).

У 55% больных в группе талазопариба и 39% пациенток в контрольной группе была зарегистрирована гематологическая токсичность 3-4 степени. Гастроинтестинальная токсичность 3-4 степени, а также поражение кожи и подкожных тканей реже встречались в группе исследуемой терапии. Нежелательные явления, явившиеся причиной наступления летального исхода, были зарегистрированы у 2,1% и 3,2% больных соответственно.

Источник: веб-сайт ASCO; San Antonio Breast Cancer Symposium 2017 (Abstract GS6-07).

РИБОЦИКЛИБ СПОСОБСТВУЕТ ЗНАЧИТЕЛЬНОМУ УВЕЛИЧЕНИЮ ВЫЖИВАЕМОСТИ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ГОРМОНОПОЗИТИВНЫМ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, НАХОДЯЩИХСЯ В ПРЕ- И ПЕРИМЕНОПАУЗЕ (результаты исследования MONALEESA-7)

Комбинация ингибитора CDK 4/6 рибоциклиба (Kisqali) со стандартным режимом гормонотерапии способствует значительному увеличению выживаемости без прогрессирования (ВБП) пре- и перименопаузальных больных распространенным гормонозависимым HER2-негативным раком молочной железы. Такие результаты были получены в клиническом исследовании III фазы MONALEESA-7 и представлены Tpirathu и соавторами на прошедшем недавно в Сан-Антонио симпозиуме. MONALEESA-7 явилось первым исследованием, про-

демонстрировавшим статистически значимое преимущество рибоциклиба в отношении данной группы больных. Помимо этого оно явилось первым исследованием, показавшим, что рибоциклиб можно безопасно и эффективно комбинировать с тамоксифеном или нестероидными ингибиторами ароматазы и гозерелином.

В общей сложности в исследовании приняли участие 672 больных. Из них 335 участниц были рандомизированы в группу рибоциклиба в комбинации с тамоксифеном или нестероидным ингибитором ароматазы (летрозол или

анастрозол) и гозерелином (Золадекс). Оставшиеся 337 пациенток получали плацебо в комбинации с аналогичными вариантами гормональной терапии и гозерелином. Основным критерием эффективности был показатель ВБП.

Согласно полученным результатам, исследование достигло своей первичной конечной точки: в сравнении с плацебо показатель ВБП был значительно выше в группе рибоциклиба. Медиана ВБП составила 23,8 мес. в группе рибоциклиба и 13,0 мес. в группе плацебо. Доступна информация

по некоторым вторичным точкам исследования. Известно, что среди больных, имеющих измеряемые очаги на момент начала исследования, частота объективного ответа была значительно выше в группе рибоциклиба, чем в группе плацебо (51% и 36% соответственно).

Как и предполагалось, среди нежелательных явлений чаще всего встречалась нейтропения, которая была зарегистрирована у 76% пациенток в группе рибоциклиба и 8% больных в группе плацебо. Нейтропения 3-4 степени была выявлена у 61% участниц

в исследуемой группе и 4% больных в контрольной группе, но у большинства пациенток она протекала бессимптомно. Нейтропения, сопровождающаяся развитием лихорадки и инфекции, была выявлена у 2% пациенток в группе рибоциклиба и 1% больных в группе плацебо. Среди других нежелательных явлений встречались приливы, тошнота, лейкопения и боль в суставах. Нежелательные явления, способствовавшие прекращению лечения, были зарегистрированы у 4% и 3% больных соответственно.

Авторы исследования делают вывод о необходимости более длительного наблюдения с целью получения полных результатов по вторичным конечным точкам.

Источник: веб-сайт ASCO; San Antonio Breast Cancer Symposium 2017 (Abstract GS2-05).

ПОРАЖЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД И ЛЕЧЕНИЕ

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В США рак молочной железы (РМЖ) является вторым по частоте онкологическим заболеванием после рака легкого, осложняющимся развитием метастатического поражения головного мозга [1]. В последние годы отмечается рост числа пациентов с метастазами в головной мозг, что в том числе связано с увеличением продолжительности жизни больных распространенным РМЖ. В зависимости от молекулярно-генетического варианта риск их возникновения у больных I/II стадиями инвазивного РМЖ следующий: люминальный А 0.1%, люминальный В 3.3%, люминальный HER2 3.2%, HER2 3.7% и тройной негативный 7.4% [2]. Несмотря на то, что эти показатели не велики, у 30-50% больных, имеющих распространенный процесс, с течением времени возникают метастазы в головной мозг [2-5]. Среди факторов риска их развития выделяют молодой возраст, поражение лимфатических узлов, высокую степень злокачественности опухоли, отрицательный гормональный статус, наличие экспрессии HER2, а также время от выявления заболевания до появления первых метастазов [6]. Помимо этого на время развития метастатического поражения головного мозга после постановки диагноза первичного РМЖ напрямую влияет молекулярно-генетический подтип опухоли. Наиболее коротким данный интервал является у больных с тройным негативным фенотипом (27 мес.), тогда как у больных гормонозависимым HER2-положительным РМЖ он самый длинный (54 мес.) [7].

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРЕДИКТИВНЫЕ ФАКТОРЫ ВЫЖИВАЕМОСТИ

В настоящее время прогностические и предиктивные факторы у больных с метастатическим поражением головного мозга являются специфичными для заболевания (Таблица 1). Одной из шкал, которая может быть использована для их оценки, представляет собой «специфичная для заболевания шкала прогностической оценки» (Disease-Specific Graded Prognostic Assessment, DS-GPA) [8]. Прогностические факторы, специфичные для РМЖ, представлены в Таблице 2. В связи с тем, что время от постановки первичного диагноза до развития метастатического поражения головного мозга, не являлось независимым значимым фактором прогноза по данной шкале, оно в ней не представлено [7].

Шкала DS-GPA была разработана в процессе наблюдения за больными с метастатическим поражением головного мозга, кому были выполнены лучевая терапия (в том числе на весь объем головного мозга), стереотаксическая радиохирургия, оперативное вмешательство или сочетание всех перечисленных ме-

Таблица 1. Медиана выживаемости, шкала DS-GPA (месяцы) [8]

	Медиана выживаемости (месяцы)	GPA 1 (0-1)	GPA 2 (1.5-2.0)	GPA 3 (2.5-3.0)	GPA 4 (3.5-4.0)
Немелкоклеточный рак легкого	7	3.02	5.49	9.43	14.78
Мелкоклеточный рак легкого	4.9	2.79	4.90	7.67	17.05
Меланома	6.74	3.38	4.70	8.77	13.23
Рак почки	9.63	3.27	7.29	11.27	14.77
Рак молочной железы	13.8	3.35	7.70	15.07	25.3

Таблица 2. Прогностические факторы, специфичные для РМЖ [8]

Прогностический фактор	0	0.5	1.0	1.5	2.0
Статус по шкале Карновского	≤50	60	70-80	90-100	нет данных
Молекулярный подтип	базальный	нет данных	Люминальный А	HER2	Люминальный В
Возраст, годы	≥ 60	< 60	нет данных	нет данных	нет данных

тодов лечения. Лишь у 6% пациентов прогностический индекс по этой шкале составляет 1, тогда как у большинства больных он равномерно распределен между 2, 3 и 4. Ее нельзя использовать для оценки исхода в зависимости от проводимого лечения. Шкалу применяют в качестве стратификационной модели при проведении клинических исследований, а также при сравнении результатов клинических исследований между собой. Помимо этого она позволяет онкологу принять решение о необходимости получения пациентом помощи в хосписе. Проблема метастатического поражения головного мозга требует дальнейшего изучения. В первую очередь это связано с высокой частотой возникновения метастазов и относительно коротким интервалом до их развития у больных с тройным негативным фенотипом, а также высокой частотой их встречаемости у больных HER2-положительным РМЖ.

ЛОКАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Роль хирургического метода лечения у больных с метастатическим поражением головного мозга

Оперативное лечение, как один из возможных вариантов местной терапии, занимает значимое место в отдельных подгруппах больных. В трех клинических исследованиях III фазы было выполнено сравнение между хирургическим вмешательством с последующим проведением лучевой терапии на весь объем головного мозга и назначением только лучевой терапии (рисунок 1) [9-11].

В первых двух исследованиях была доказана более высокая выживаемость больных, получающих комбинированную терапию (медиана выживаемости составила 10 мес. vs 4-6 мес.) В исследовании, проведенном Patchell и соавторами, у тех участников, кому было выполнено хирургическое вмешательство, была ниже частота местного реци-

Число очагов

- 1** при возможности проведения хирургического лечения – операция с последующим выполнением лучевой терапии на полость или участие в клиническом исследовании; при невозможности проведения – выполнение стереотаксической радиохирургии или участие в клиническом исследовании;
- 2-4** выполнение стереотаксической радиохирургии или участие в клиническом исследовании;
- > 5** облучение всего объема головного мозга или участие в клиническом исследовании

Рисунок 1. Алгоритм терапии больных РМЖ с метастатическим поражением головного мозга

дива (20% и 52%, соответственно). Третье исследование, в котором приняли участие больные с более агрессивным заболеванием (80% и 30-40%, соответственно) и низким общесоматическим статусом, не выявило никакого преимущества в комбинации хирургического метода лечения с облучением всего объема головного мозга. Таким образом, эффективность хирургического вмешательства, выполненного в дополнении к облучению всего объема головного мозга, ограничено больными, чье заболевание хорошо контролируется и кто имеет высокий общесоматический статус [12]. Результаты хирургического вмешательства у тщательно отобранных больных с 2-3 метастазами в головном мозге, находящихся в хорошем неврологическом статусе и имеющих контролируемое заболевание, были сопоставимы с результатами, полученными у больных с одиночными метастазами [13]. Единственным недостатком данных исследований, а также доступной литературы по местной терапии является то, что в них проанализированы больные с разными первичными нозологиями, тогда как число больных РМЖ является относительно небольшим (10%-20%). Таким образом, большая часть рекомендаций сделана на пациентах, преимущественно имеющих немелкоклеточный рак легкого.

Для большинства больных хирургическое вмешательство позволяет мгновенно уменьшить симптомы, обусловленные внутри-

черепной гипертензией, а также снизить проявления неврологического дефицита и судорог, уменьшить прием стероидов. На сегодняшний день выполнение полной резекции метастазов возможно с использованием современных технологий, таких как предоперационная функциональная МРТ, внутриоперационная нейронавигация и другие [14]. Раннее выполнение МРТ после операции позволяет обнаружить остаточную опухоль у 20% больных. К сожалению, ее наличие является причиной высокого риска местного рецидива [15].

Не так давно был опубликован анализ, в котором у больных, имеющих единичные очаги в головном мозге, сравнивались различные методы хирургического подхода. Оценивались риск развития осложнений и функциональный исход операции, а также частота возникновения местного рецидива. Авторы исследования пришли к выводу о том, что при наличии опухолей больших размеров риск развития послеоперационных осложнений не возрастает в случае удаления всего объема опухоли одномоментно. Сравнение было выполнено с удалением опухоли фрагментарно [16]. Одним из возможных осложнений хирургического лечения является лептоменингеальная диссеминация опухоли (канцероматоз мозговых оболочек). В частности у больных с наличием метастазов в задней черепной ямке, перенесших фрагментарное удаление опухоли, частота ее развития составляет 13.8%, тогда

как после одномоментного удаления всего объема опухоли она развивается у 5%-6% пациентов [17]. Наконец, хирургический метод лечения позволяет получить материал для последующего проведения молекулярного анализа, что является важным для подбора таргетной терапии.

Сравнение облучения всего объема головного мозга со стереотаксической радиохирургией, выполненной после оперативного вмешательства

В рандомизированном исследовании, проведенном Patchell и соавторами [18] было показано, что у больных с единичными очагами метастатического поражения в головном мозге, перенесших хирургическую резекцию с последующим облучением всего объема головного мозга, реже возникает рецидив заболевания в ЦНС. Более того, у них реже летальный исход обусловлен неврологическими причинами. Сравнение было выполнено с пациентами, перенесшими только хирургическое лечение. Несмотря на данное исследование роль облучения всего объема головного мозга остается крайне противоречивой. Последнее послужило поводом инициации исследования N107C/SEC.3, в котором больным после резекции метастазов в головном мозге была проведена лучевая терапия на область всего головного мозга или выполнена стереотаксическая радиохирургия. В обеих группах участникам с нерезецированными метастазами возможно было проведение стереотаксической радиохирургии. Стратификация больных была выполнена с учетом наличия первичного рака легкого, радиорезистентных опухолей или новообразований других гистологий. Результаты данного исследования были представлены на пленарной сессии конгресса Американского общества лучевых онкологов в 2016 г [19]. Около 30% больных, принявших участие в исследовании, вошли в группу новообразований других гистологий. В соответствии с полученными результатами разницы в общей выживаемости (ОВ) между двумя сравниваемыми группами выявлено не было (11-12 мес.) При проведении подгруппового анализа в зависимости от возраста, наличия экстракраниальных очагов, числа очагов в головном мозге, гистологии или размера резекционной полости разницы также не было. Тем не менее, было выявлено небольшое, но статистически значимое различие во времени до ухудшения когнитивных способностей (2.8 мес. при облучении всего объема головного мозга и 3.3 мес. при проведении стереотаксической радиохирургии; $p < 0.0001$). Лишь у 5.4% больных в первой группе не было ухудшения когнитивных функций через 6 мес. Аналогичный показатель в группе стереотаксической радиохирургии составил 22.9%.

Начало на стр. 7

Стереотаксическая радиохирургия ± облучение всего объема головного мозга

В больших рандомизированных исследованиях, проведенных за последнее время, была выполнена оценка роли стереотаксической радиохирургии с последующим облучением всего объема головного мозга или без него [20-23]. Одним из них было рандомизированное исследование JROSG 99-1, которое было опубликовано в 2006 г Аоуама и соавторами. В нем приняли участие 132 больных, имеющих не более 4-х очагов метастатического поражения в головном мозге. Всем участникам была выполнена стереотаксическая радиохирургия. Основным критерием эффективности была ОВ. Помимо этого оценивали частоту местного рецидива, варианты последующей терапии, функциональную сохранность, токсичность и причину смерти. Исследование было завершено ранее запланированного срока, когда при получении результатов промежуточного анализа было выявлено, что для достижения первичной конечной точки необходимо выявление значительной разницы у 800 больных. Лишь у 7% участников исследования был РМЖ, тогда как у большинства пациентов был немелкоклеточный рак легкого. В группе больных, кому была проведена только стереотаксическая радиохирургия, разница в медиане выживаемости и показателе однолетней выживаемости не была значимой. Тем не менее, в группе, получившей стереотаксическую радиохирургию и облучение всего объема головного мозга, реже возникал интракраниальный рецидив (47% vs. 77% в течение года; $p < 0.001$). Помимо этого в отличие от больных, получивших только стереотаксическую хирургию, в этой группе реже проводилась дополнительная терапия.

В другом крупном исследовании, в котором приняли участие 359 больных (12% из них имели РМЖ), участники, имевшие до 4 очагов метастатического поражения в головном мозге, получали локальную терапию (хирургическое лечение или стереотаксическая радиохирургия) ± облучение всего объема головного мозга [23]. Несмотря на то, что выживаемость была сопоставима между сравниваемыми группами ($p = 0.89$), контроль над заболеванием был выше в группе облучения всего объема головного мозга (хирургия vs хирургия + облучение всего объема головного мозга: 59% и 27%, $p < 0.001$); стереотаксическая радиохирургия vs. стереотаксическая радиохирургия + облучение всего объема головного мозга: 31% vs. 19%, $p = 0.04$). Необходимость в дополнительной терапии была также ниже в группе облучения всего объема головного мозга (51% vs 16%, p не известно).

По данным метаанализа, опубликованного Sahgal и соавторами в 2015 г [24], было выявлено, что значительный выигрыш в выживаемости получают больные ≤50 лет при выполнении им только стереотаксической радиохирургии. Сделанный вывод относился как к больным ра-

ком легкого, так и больным РМЖ. Несмотря на то, что число больных в сравниваемых группах было небольшим, авторы делают вывод о том, что проведение только стереотаксической радиохирургии может быть рекомендовано в качестве первичной терапии больным ≤50 лет, имеющим не более 4-х метастазов в головном мозге [22, 25].

Качество жизни и нарушение когнитивных функций после облучения всего объема головного мозга

Снижение когнитивных способностей является одним из серьезных осложнений, возникающих после облучения всего объема головного мозга. В литературе были описаны случаи развития деменции с атаксией и недержанием мочи, которые возникали у 30% больных в течение года после облучения всего объема головного мозга крупными фракциями (6–8.5 Гр; на сегодняшний день такой подход больше не используется) [26]. На КТ/МРТ снимках была картина лейкоэнцефалопатии и гидроцефалии. При применении менее крупных фракций (разовая доза до 3-4 Гр), сохраняется риск развития когнитивных нарушений легкой степени, заключающихся преимущественно в способности к восприятию и запоминанию.

В последние годы было проведено несколько рандомизированных исследований, в которых было изучено влияние облучения всего объема головного мозга на нейрокогнитивные функции и качество жизни пациентов. В исследовании, проведенном Аоуама и соавторами, нейрокогнитивные расстройства сравнивались у больных, которым была выполнена только стереотаксическая радиохирургия или в дополнении к ней проведено облучение всего объема головного мозга [27]. По данным обследования, выполненного в течение 2-3 месяцев после завершения терапии, улучшение когнитивных функций на 3 и более пункта было выявлено у равного числа больных в каждой группе ($p = 0.85$). Несмотря на это при последующем наблюдении вплоть до 36 месяцев было выявлено ухудшение нейрокогнитивных функций. В небольшом рандомизированном исследовании, разработанном Chang и соавторами, было показано, что у больных, которым была проведена стереотаксическая хирургия и облучение всего объема головного мозга, к 4-му месяцу был выше риск снижения способности к восприятию информации и запоминанию. Сравнение было проведено с больными, получившими только стереотаксическую радиохирургию [21]. В рандомизированном исследовании III фазы (Alliance) было выполнено сравнение между стереотаксической радиохирургией и ее сочетанием с облучением всего головного мозга. Исследование было проведено у больных, у которых число очагов в головном мозге не превышало 3. Основным критерием эффективности было изменение нейрокогнитивных функций через 3 месяца от начала терапии [28]. В соответствии с полученными результатами нейрокогнитивные расстройства значительно чаще встречались в группе больных, получивших стереотаксическую

хирургию в сочетании с облучением всего объема головного мозга (91.7% и 63.5%, соответственно, $p < 0.001$). Из них наибольшие различия были выявлены в кратковременной памяти (30.4% vs. 8.2%, $p = 0.004$), долговременной памяти (51.1% vs. 19.7%, $p < 0.001$) и темпе вербального общения (18.6% vs. 1.9%, $p = 0.01$). В исследовании EORTC 22952-26001 показано, что спустя год наблюдения не было выявлено значительной разницы в качестве жизни больных, получивших облучение всего объема головного мозга в адьювантном режиме или находящихся на динамическом наблюдении. Тем не менее, в первой группе был ниже уровень физического функционирования, и участники чаще предъявляли жалобы на усталость [22].

У больных с артериальной гипертензией, сахарным диабетом или другой сосудистой патологией риск развития когнитивных нарушений выше. Патогенез лучевого поражения заключается в повреждении эндотелия мелких сосудов, которое впоследствии приводит к атеросклерозу и хронической ишемии. Возникающая при этом картина схожа с поражением мелких сосудов при сосудистой деменции. Актуально при этом проведение исследований препаратов, используемых при сосудистой деменции, которые позволяют предотвратить или уменьшить проявления когнитивных расстройств, вызванных лучевой терапией. Одним из возможных подходов является применение мемантина в сочетании с облуче-

нием всего объема головного мозга. Мемантин представляет собой селективный блокатор N-метил-D-аспартат (NMDA) глутаматных рецепторов. Его механизм действия связан с модулированием глутаматергической передачи, которая опосредует кортико-кортикальные и кортико-субкортикальные взаимосвязи в головном мозге. В серии контролируемых исследований была доказана способность мемантина улучшать и стабилизировать когнитивные функции. В частности, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании II фазы (RTOG 0614), применение мемантина во время и после облучения головного мозга в полном объеме способствовало с течением времени незначительному улучшению когнитивных функций [29]. Использование другого препарата, донепезила, также способствовало незначительному улучшению когнитивных функций, особенно у пациентов, имевших значимые нарушения их до начала лечения [30]. Возникновение когнитивных расстройств после лучевой терапии может быть также обусловлено поражением клеток в субгранулярной зоне гиппокампа [31]. Эти клетки отвечают за поддержание нейрогенеза, что имеет большое значение для сохранения в первую очередь эпизодической памяти. Проведение лучевой терапии в низкой дозе грызунам вызывало блокаду нейрогенеза и нарушение микроокружения нейронов, что приводило к значительному краткосрочному расстройству памяти. В связи с

этим было высказано предположение о том, что, не проводя лучевую терапию на область гиппокампа можно предотвратить поражение клеток и сохранить функции памяти [32]. В частности, в исследовании II фазы RTOG 0933 у тех больных, кому она не проводилась на область гиппокампа, ухудшение памяти через 4 месяца от начала лечения было значительно меньше (7% и 30%, соответственно) [33]. Необходимо отметить, что у 4.5% пациентов с интракраниальным прогрессирующим заболеванием, в метастатический процесс была вовлечена также область гиппокампа. На основании данных, полученных в исследованиях RTOG 0933 и RTOG 0614, было инициировано исследование III фазы NRG-CC001. Его целью была оценка комбинированного нейропротективного эффекта: отсутствие лучевой терапии на область гиппокампа в комбинации с назначением мемантина во время облучения всего объема головного мозга [34].

Клинические трудности: прогрессирование заболевания, лучевой некроз и псевдопрогрессия

В отдельных случаях встает вопрос о том, являются ли выявленные изменения последствиями проведенной терапии или обусловлены прогрессированием заболевания. Зачастую после выполнения стереотаксической радиохирургии возникает повышенное накопление

Продолжение на стр. 11

Таблица 3. Клинические случаи и исследования по изучению цитотоксической химиотерапии у больных РМЖ с метастатическим поражением головного мозга

Препарат	Режим	Вид исследования	Количество больных РМЖ, получивших исследуемый режим	Частота объективного ответа со стороны очагов в головном мозге	Ссылка
Капецитабин	Капецитабин + темозоломид	I фаза	24	18%	Rivera et al ⁴²
	Капецитабин	Ряд клинических случаев	7	43%	Ekenel et al ⁴³
Антрациклин	Доксорубин, циклофосфамид	Ряд клинических случаев	6	17%	Rosner et al ⁴⁴
	Пегилированный липосомальный доксорубин	II фаза	8	62%	Caraglia et al ⁴⁵
	Липосомальный доксорубин + циклофосфамид	Ретроспективное	29	41%	Linot et al ⁴⁶
Платина	Цисплатин + этопозид	Проспективное	56	38%	Franciosi et al ⁴⁷
	Цисплатин + этопозид	Ряд клинических случаев	22	55%	Cocconi et al ⁴⁸
	Цисплатин + темозоломид	II фаза	15	40%	Christodoulou et al ⁴⁹
Иринотекан	Иринотекан + инипариб	II фаза	37	12%	Anders er al ⁵⁰
Темозоломид	Темозоломид	II фаза	19	0%	Trudeau et al ⁵¹
	Темозоломид	II фаза	4	0%	Christodoulou et al ⁵²
	Темозоломид	II фаза	10	0%	Abrey et al ⁵³
	Темозоломид	II фаза	51	4%	Siena et al ⁵⁴
	Темозоломид + винорельбин	II фаза	11	0%	Iwamoto et al ⁵⁵

Начало на стр. 9

контраста, некроз и отек, которые сложно интерпретировать. В этих случаях в дополнении к МРТ рекомендовано выполнение ПЭТ с 18F-дезоксиглюкозой, аминокислотами или 18F-дезокситимидином, перфузионной МРТ или магнитно-резонансной спектроскопии [35-38]. Чаще всего проводится тщательное мониторирование с помощью МРТ, продолжающееся иногда в течение нескольких месяцев. Лечение лучевого некроза проводят с помощью стероидов. В том случае, когда их назначение не эффективно, используют гипербарическую оксигенацию и/или назначают анти-VEGF препарат бевацизумаб, которые стабилизируют/нормализуют проницаемость сосудов [39]. В ряде случаев показано выполнение хирургического вмешательства. У пациентов, получающих иммунотерапию, первоначальное увеличение количества и размеров метастазов может сопровождаться последующей стабилизацией или регрессией лучевой картины. Последнее обусловлено механизмом действия иммунопрепаратов [40, 41].

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ

Доказательства эффективности существующих режимов гормон- и химиотерапии

На сегодняшний день ни один из препаратов системной терапии не одобрен в лечении больных РМЖ с метастатическим поражением головного мозга. Несмотря на это в ряде клинических случаев или в небольших проспективных исследованиях их эффективность была представлена (Таблица 3). Например, в исследовании I фазы, проведенном Rivera и соавторами, была изучена эффективность комбинации капецитабина и темозоломида у 24 больных РМЖ, имеющих метастазы в головной мозг (14 пациенток были с впервые выявленным заболеванием, и у 10 участниц прогрессирование в головной мозг развилось после предшествующей местной терапии). В соответствии с полученными результатами показатель частоты объективного ответа (ЧОО) со стороны ЦНС составил 18%, медиана времени до прогрессирования была 12 недель [42]. Принимая во внимание невысокую эффективность темозоломида в лечении больных РМЖ, исследователи сделали вывод о роли капецитабина в терапии данных пациентов. Клинические случаи, представленные Мемориальным онкологическим центром им. Слоуна-Кеттеринга подтвердили эффективность капецитабина в лечении больных с метастазами в ЦНС [43]. Терапия антрациклинами также способствует получению ответа со стороны метастатических очагов в головном мозге. По данным ряда исследований она варьирует от 17% до 62%. Темозоломид в монорежиме обладает минимальной эффективностью в лечении больных РМЖ [51, 53]. Эффективность солей платины, описанная ранее в литературе, позволяла получить ответ у 38%-55%

пациенток, которые были гораздо менее предлечены, чем сегодня [47, 48]. В исследовании TNT терапия таксанами сравнивалась с препаратами платины в первой линии терапии больных метастатическим тройным негативным РМЖ. Пациентки с клиническими проявлениями метастатического поражения головного мозга не принимали участие в исследовании. В соответствии с полученными результатами ответ со стороны экстракраниальных очагов был значительно выше у больных, имеющих мутации генов BRCA1/2 и получавших карбоплатин, чем доцетаксел [56].

В литературе представлены клинические случаи, в которых показан ответ со стороны метастатических очагов в головном мозге у больных, получавших тамоксифен и ингибиторы ароматазы. Несмотря на это, известно, что метастатическое поражение головного мозга у эстроген-позитивных больных зачастую развивается в конце заболевания, когда оно становится рефрактерным к гормонотерапии [57-60].

В целом при назначении системной терапии off-label в лечении больных РМЖ с метастатическим поражением головного мозга необходимо руководствоваться молекулярным подтипом опухоли, объемом и видом предшествующей терапии, общесоматическим статусом пациентки и сопутствующими заболеваниями. Необходимо учитывать руководства по лечению метастатического РМЖ, как местные, так и международные (Рисунок 2). При назначении цитотоксической химиотерапии больным с экстракраниальными метастазами, выбор должен быть сделан в пользу последовательного применения препаратов в монорежиме, нежели при сочетании нескольких цитостатиков.

Исследуемые режимы цитотоксической терапии

На сегодняшний день основной целью цитотоксической химиотерапии в лечении больных с метастазами в головной мозг является разработка препаратов, максимально проникающих через гематоэнцефалический барьер (Таблица 4). На данный момент такие препараты как этиринотекан пеголь (NKTR-102) и ANG1005 являются наиболее перспективными. NKTR-102 представляет собой ингибитор топоизомеразы-1 длительного действия, продлевающий активность SN38, являющегося активным метаболитом иринотекана [50]. При проведении доклинических исследований (MDA-MB-231Br), сравнивающих иринотекан с NKTR-102, назначение последнего способствовало увеличению выживаемости [61]. Недавно были представлены результаты исследования III фазы, проведенного у больных РМЖ, ранее получавших лечение. Все пациенты, принявшие в нем участие, не имели метастазов в головной мозг или при их наличии находились в стабильном состоянии на момент начала исследования [62]. Несмотря на то, что в целом результаты исследования были отрицательными, незначительное преимущество было выявлено у больных, имевших метастазы в головной мозг и находившихся в стабильном состоянии. Это послужило поводом инициации дополнительного исследова-

Молекулярный подтип РМЖ	Режим системной терапии
	Лапатиниб - капецитабин
	Трастузумаб-эмтанзин
	Антрациклины (например, пегилированный липосомальный доксорубицин + трастузумаб)
	Платина ± трастузумаб
Тройной негативный (ЭР-/HER2)	Платина, особенно у больных с мутацией генов BRCA1/2
	Капецитабин
	Антрациклины
ЭР+/HER2-	Гормонотерапия ± палбоциклиб или эверолимус
	Капецитабин
	Антрациклины

Рисунок 2. Варианты системной терапии больных РМЖ с метастатическим поражением головного мозга

дования. ANG1005 является новым производным таксанов, обладающим высокой степенью проникновения через гематоэнцефалический барьер [63]. Положительные результаты исследований I фазы послужили поводом инициации последующих исследований, которые сейчас продолжаются [64, 65].

Анти-HER2-терапия

Появление анти-HER2-препаратов значительным образом повлияло на ОВ больных HER2-положительным РМЖ, находящихся как на ранних стадиях заболевания, так и имеющих распространенный процесс.

Несмотря на это у половины больных распространенным HER2-положительным РМЖ возникает метастатическое поражение головного мозга.

Во многих проспективных исследованиях изучался лапатиниб, низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы, как в монорежиме, так и в комбинации с химиопрепаратами. В монорежиме его эффективность оказалась небольшой, и частота ответа со стороны метастатических очагов в головном мозге у предлеченных больных не превышала 6% [66]. При комбинации лапатиниба с капецитабином удалось добиться большей эффективности:

частота ответа со стороны метастатических очагов в головном мозге составляла 18%-38% у предлеченных больных. У больных, ранее не получавших лечение, она составляла 66% [66-70]. В большинстве случаев ответы были устойчивыми. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости изучения ингибиторов тирозинкиназы в терапии больных с метастатическим поражением головного мозга. Помимо лапатиниба среди других ингибиторов тирозинкиназы активно изучаются нератиниб, афатиниб, тукатиниб и многие другие (Таблица 4).

Продолжение на стр. 13

Таблица 4. Продолжающиеся исследования по системной терапии больных РМЖ с метастатическим поражением головного мозга

Режим	Фаза исследования	Включение больных с лептоменингеальными метастазами	Молекулярный подтип РМЖ	Клиническое исследование
Нератиниб + Капецитабин	II	Да, но только при наличии измеряемых метастазов в паренхиме	HER2+	NCT01494662
Трастузумаб/Капецитабин ± Тукатиниб (ONT-380)	II	Нет	HER2+	NCT02614794
Высокодозный трастузумаб + пертузумаб	II	Нет	HER2+	NCT02536339
Инtrateкальный трастузумаб + пертузумаб	I	Не оговорено	HER2+	NCT02598427
Высокодозный лапатиниб + капецитабин	I	Да	HER2+	NCT02650752
Трастузумаб + винорельбин + эверолимус	II	Больные с диффузными лептоменингеальными метастазами исключены	HER2+	NCT01305941
Абемациклиб	II	Да, отдельная подгруппа	ЭР+	NCT02308020
Палбоциклиб	II	Нет	HER2+ или тройной негативный РМЖ	NCT02774681
Палбоциклиб	II	Нет	Любой подтип, но необходима информация о поражении специфических путей в тканях головного мозга	NCT02896335
Кабозантиниб	II	Да, но только при наличии измеряемых метастазов в паренхиме	ЭР+ или HER2+	NCT02260531
Пембролизумаб	II	Да, отдельная подгруппа	Любой	NCT02886585
Дурвалумаб	II	Нет	Любой	NCT02669914
Этиринотекан пеголь	II	Нет	Любой	NCT02312622
Этиринотекан пеголь	III	Нет	Любой	NCT02915744
Кабазитаксел	II	Нет	Любой	NCT02166658

Начало на стр. 11

Нератиниб, необратимый ингибитор EGFR и HER2, проходит завершающие фазы клинического изучения (исследование NALA: сравнение нератиниба в комбинации с капецитабином против лапатиниба в комбинации с капецитабином у больных HER2-положительным метастатическим РМЖ, получивших 2 и более режима предшествующей анти-HER2-терапии по поводу метастатического процесса, NCT01808573). Тем не менее, критерием исключения в продолжающемся исследовании III фазы являются больные, имеющие клинические проявления метастатического поражения головного мозга. В настоящее время проводится исследование II фазы, целью которого является оценка эффективности терапии нератинибом у больных с клиническими проявлениями метастазов в головной мозг. В соответствии с полученными результатами ЧОО в группе больных, получивших нератиниб в монорежиме, составила 8% [71]. Результаты в группе участников, получающих нератиниб/капецитабин, ожидаются. Так же как нератиниб, афатиниб является ингибитором EGFR и HER2. Несмотря на то, что препарат был одобрен в лечении больных раком легкого, его изучение у больных РМЖ было приостановлено. Последнее связано с отрицательными результатами, полученными в рандомизированных исследованиях LUX-Breast 1 и LUX-Breast 3 [72, 73]. В частности, в исследовании LUX-Breast 3 комбинация винорельбина и афатиниба сравнивалась с терапией, выбранной на усмотрение исследователя. Оказалось, что она не была эффективной у больных

HER2-положительным РМЖ, имеющих метастатическое поражение головного мозга [72].

В отличие от нератиниба или афатиниба, тукатиниб (ONT-380; ARRY-380) селективно воздействует на HER2 и обладает минимальной активностью по отношению к EGFR. Препарат обладает более благоприятным профилем токсичности, с меньшей частотой развития диареи и кожной сыпи. Активный метаболит тукатиниба проникает через гематоэнцефалический барьер. Доклинические исследования продемонстрировали эффективность данного препарата при метастазировании РМЖ в головной мозг. В клиническом исследовании I фазы комбинация тукатиниба и трастузумаба позволила получить ответ у 7% больных. У 1/3 участников стабилизация заболевания сохранялась ≥ 16 недель [74]. В исследовании IV фазы изучалась комбинация трастузумаба-капецитабина-тукатиниба у больных рефрактерным HER2-положительным метастатическим РМЖ. Объективный ответ со стороны головного мозга был получен у 61% больных, в том числе у 42% пациентов, имеющих измеримые очаги на момент начала лечения [75]. В настоящее время данный подход изучается в проходящих рандомизированных исследованиях, которые включают в себя как больных с поражением головного мозга, так и без специфического поражения.

Долгое время считалось, что такие моноклональные антитела как трастузумаб, пертузумаб или трастузумаб-эмтанзин являются слишком крупными, чтобы проникнуть через гематоэнцефалический барьер. Несмотря на это в исследованиях с использованием трастузумаба, мече-

ного ^{89}Zr , было предположено, что возможно частичное проникновение препарата через поврежденный барьер [76]. Последнее подтверждено рядом клинических случаев, свидетельствующих об активности трастузумаба-эмтанзина (TDM1) [77-79]. В США планируется проведение проспективного исследования с целью подтверждения/опровержения данной информации. Еще одним подходом в поиске метода лечения больных с метастазами в головной мозг является исследование PATRICIA. В нем изучается комбинация высокодозного трастузумаба (6 мг/кг в/в еженедельно) со стандартной дозой пертузумаба (вводимой каждые 3 недели).

Возможно ли предотвратить развитие метастатического поражения головного мозга с помощью химиотерапии?

Вопрос первичной профилактики (предотвращение возникновения) и вторичной профилактики (увеличение времени до последующего прогрессирования у больных, получивших первичную местную терапию) метастатического поражения головного мозга вызывает большой интерес. Насколько необходимо изменять системную терапию после проведения стереотаксической радиохирургии и включать в нее "ЦНС-активный" режим? В настоящее время не достаточно данных, которые бы свидетельствовали в пользу данного подхода.

В исследовании EMILIA был проведен подгрупповой анализ среди участниц, имеющих на момент рандомизации метастатическое поражение головного мозга. Его целью было оценить в данной группе

преимущество терапии трастузумабом-эмтанзином (по отношению к лапатинибу-капецитабину) [80]. В соответствии с полученными результатами в данной подгруппе было выявлено аналогичное с общей популяцией преимущество терапии трастузумабом-эмтанзином. Кроме того, не было выявлено явных различий в частоте возникновения новых метастатических очагов в головном мозге у больных, не имеющих их на момент начала исследования (2% в группе трастузумаба-эмтанзина; 0,7% в группе лапатиниба-капецитабина; $p =$ статистически не значимо). Данный анализ имеет ряд ограничений. В первую очередь это связано с тем, что исследование головного мозга не предусматривалось в рамках протокола. Во вторую очередь, это связано с возрастающим числом клинических случаев, свидетельствующих об активности трастузумаба-эмтанзина в отношении метастазов в головной мозг.

В настоящее время подход в терапии данных больных остается следующим: в условиях контроля над заболеванием – продолжение проведения системной терапии после выполнения стереотаксической хирургии [81].

Дополнительные возможности таргетной терапии

Среди других вариантов таргетной терапии в лечении больных РМЖ с метастатическим поражением головного мозга активно изучаются ингибиторы CDK4/6, ингибиторы PARP и иммуномодуляторы (Таблица 4).

В сравнении только с эндокринотерапией комбинация ингибиторов CDK4/6 палбоциклиба и рибоциклиба с гормонами, способствует увеличению выживаемости без прогрессирования (ВБП) больных распространенным РМЖ [82-84]. Среди всех ингибиторов CDK4/6 наибольшей активностью при метастатическом поражении головного мозга обладает абемациклиб. Его эффективность была доказана при проведении доклинических исследований. В ряде клинических исследований при назначении этого препарата до хирургического лечения его концентрация достигала терапевтического уровня [85, 86]. В настоящее время проводятся клинические исследования II фазы по изучению палбоциклиба и абемациклиба у больных, имеющих метастатическое поражение головного мозга.

Терапия больных тройным негативным РМЖ имеет большое значение и представляет значительный научный интерес, что связано, в том числе с высокой частотой метастазирования заболевания в головной мозг. Известно, что ингибиторы PARP эффективны при экстракраниальном метастазировании у носительниц мутаций генов BRCA1/2. Тем не менее, у больных спорадическим (ненаследственным) тройным негативным РМЖ их назначение в монорежиме не было эффективным [87]. В настоящее время продолжают 3 крупных рандомизированных исследования III фазы, целью которых является сравнение ингибиторов PARP с режимами стандартной химиотерапии у больных метастатиче-

ским РМЖ, являющихся носительницами мутаций генов BRCA1/2. Ни в одном из них не принимают участие пациентки с клиническими проявлениями метастатического поражения головного мозга. Отдельный интерес вызывает комбинированный подход в лечении больных РМЖ, не имеющих мутаций генов BRCA1/2. Он включает в себя, в том числе одновременное назначение с ингибиторами PARP солей платины. В США планируется проведение рандомизированного исследования (S1416), целью которого будет изучение цисплатина \pm ингибитора PARP велипариба (ABT-888). Принимая во внимание то, что в доклинических исследованиях велипариб проникал через гематоэнцефалический барьер, в исследовании выйдет отдельная когорта больных, имеющих специфическое поражение головного мозга. Основным критерием эффективности является показатель ВБП [88].

Существующие на сегодняшний день данные доклинических и клинических исследований позволяют предположить, что на исход заболевания у больных РМЖ большое влияние оказывает иммунная система. В частности, это касается больных с тройным негативным и HER2-позитивным подтипами [89, 90]. Более того, у больных РМЖ, имеющих метастазы в головной мозг, чаще встречается экспрессия PD-L1 [91]. Результаты исследований, проведенных у больных меланомой и раком легкого, свидетельствуют о потенциальной эффективности ингибиторов иммунных контрольных точек у больных с поражением ЦНС [92]. Помимо ингибиторов CTLA-4 и PD-1/PD-L1, изучаются агонисты STING и G1TR, а также ингибиторы IDO, TIM3 и LAG3. К сожалению, критерием исключения большинства идущих исследований по иммунотерапии РМЖ являются больные с клиническими проявлениями метастатического поражения головного мозга. Тем не менее, есть ряд открытых, а также запланированных исследований, которые включают данную когорту больных (Таблица 4).

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ЛЕПТОМЕНИНГЕАЛЬНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ

Риск развития лептоменингеальных метастазов варьирует от 2% до 40%. Они могут сопровождаться метастатическим поражением паренхимы или быть самостоятельными. По данным, предоставленным Мемориальным онкологическим центром им. Слоуна-Кеттеринга в 1998-2013 гг, среди пациентов с лептоменингеальными метастазами чаще всего были зарегистрированы больные HER2-положительным (26%) и тройным негативным (25%) РМЖ. Последнее позволяет предпочесть большую частоту их встречаемости в данных группах [93]. Помимо этого лептоменингеальные метастазы чаще возникают у больных инвазивным дольковым раком [94]. Прогноз таких пациентов неблагоприятный – медиана выживаемости составляет 3,5-6 месяцев. Показатель однолетней выживаемости составляет 20% [93, 95]. К благоприятным факторам прогноза

Продолжение на стр. 15

9 ФЕВРАЛЯ 2018
Hilton Garden Inn, Москва

КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO
МЕЛАНОМА

www.rosoncweb.ru



НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

1-2 марта 2018, Интерконтиненталь Москва Тверская



Начало на стр. 13

относятся HER2-положительный рак, сохранный общесоматический статус и вовлечение только ЦНС. К неблагоприятным факторам прогноза относятся низкий общесоматический статус, прогрессирование/рефрактерность к лечению экстракраниальных очагов и наличие грубого неврологического дефицита.

Чаще всего лечение больных с лептоменингеальными метастазами заключается в проведении лучевой терапии на наиболее крупные очаги с последующим назначением локальной и/или системной химиотерапии. Проведение лучевой терапии, в том числе на область всего головного мозга, позволяет быстро облегчить симптомы заболевания и может быть рекомендовано в первую очередь у больных с прогрессирующим неврологическим дефицитом. С целью облегчения неврологических симптомов больным с большим объемом опухолевой массы рекомендовано проведение локальной химиотерапии [96]. Препаратами выбора в данном случае являются метотрексат, липосомальный цитарабин и тиотепа. В ряде исследований было рекомендовано до постановки катетера и введения препаратов в субарахноидальное пространство, определять наличие субарахноидального блока. Выявление последнего может служить препятствием для равномерного распространения препарата и увеличивать риск развития лейкоэнцефалопатии [97-100]. Ряд клинических случаев описывают эффективность проведения системной химиотерапии больным с лептоменингеальными метастазами. Тем не менее, на сегодняшний день данное показание официально не зарегистрировано. Известны случаи эффективного применения таких препаратов, как тамоксифен, ингибиторы ароматазы, внутривенная форма высокодозного метотрексата, капецитабин, лапатиниб/капецитабин и соли платины.

Зачастую больные с лептоменингеальными метастазами исключаются для участия в клинических исследованиях. Тем не менее, в небольшом числе проходящих исследований они принимают участие (Таблица 4). В частности, недавно был завершен набор в исследование I/II фазы по изучению интракраниального введения трастузумаба. В исследовании была определена рекомендуемая для последующего изучения доза препарата [101]. Тем не менее, на сегодняшний день использование интракраниального трастузумаба не рекомендовано в повседневной клинической практике.

ВЫВОД

Лечение больных РМЖ с метастатическим поражением головного мозга (поражение паренхимы или менингеальный канцероматоз) требует мультидисциплинарного подхода, обоснованного распространенностью процесса в ЦНС и экстракраниально, предшествующей терапией, общесоматическим статусом, сопутствующими заболеваниями, доступными вариантами терапии. Хирургическое лечение показано больным, имеющим солитарные очаги в головном мозге или большие симптоматические новообразования. Большое значение при этом имеют хороший общесоматический статус и контроль над экстракраниальными очагами. Тем пациентам, у кого ожидается большая выживаемость, и число метастатических очагов в головном мозге ограничено, показано выполнение стереотаксической хирургии. Напротив, облучение всего объема головного мозга у данных пациентов стараются избегать. Несмотря на то, что на сегодняшний день не существует режима системной терапии, одобренного для лечения больных РМЖ с метастатическим поражением головного мозга, ряд схем продемонстрировали свою эффективность в проспективных исследованиях. На данный момент системная терапия является ва-

риантом лечения тех пациентов, у кого прогрессирование заболевания развилось после проведения стандартной местной терапии. При ряде обстоятельств подобный подход применим у больных с впервые выявленным заболеванием (например, у асимптоматических пациентов или больных с минимальной симптоматикой). Проводятся исследования с целью поиска новых препаратов, результаты которых ожидают нас в будущем.

Литература:

1. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol.* 2004; 22:2865-2872.
2. Arvold ND, Oh KS, Niemierko A, et al. Brain metastases after breast-conserving therapy and systemic therapy: incidence and characteristics by biologic subtype. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;136:153-160.
3. Lin NU, Claus E, Sohl J, et al. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer.* 2008;113:2638-2645.
4. Pestalozzi BC, Holmes E, de Azambuja E, et al. CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer who have and have not received adjuvant trastuzumab: a retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1-01). *Lancet Oncol.* 2013;14:244-248.
5. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2010;28:3271-3277.
6. Graesslin O, Abdulkarim BS, Coutant C, et al. Nomogram to predict subsequent brain metastasis in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:2032-2037.
7. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. The effect of tumor subtype on the time from primary diagnosis to development of brain metastases and survival in patients with breast cancer. *J Neurooncol.* 2013;112:467-472.

8. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol.* 2012;30:419-425.
9. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 1990;322:494-500.
10. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol.* 1993;33:583-590.
11. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer.* 1996;78:1470-1476.
12. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro-oncol.* 2017. In press.
13. Pollock BE, Brown PD, Foote RL, et al. Properly selected patients with multiple brain metastases may benefit from aggressive treatment of their intracranial disease. *J Neurooncol.* 2003;61:73-80.
14. Vogelbaum MA, Suh JH. Resectable brain metastases. *J Clin Oncol.* 2006;24:1289-1294.
15. Kamp MA, Rapp M, Bühner J, et al. Early postoperative magnet resonance tomography after resection of cerebral metastases. *Acta Neurochir (Wien).* 2015;157:1573-1580.
16. Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA, et al. Impact of surgical methodology on the complication rate and functional outcome of patients with a single brain metastasis. *J Neurosurg.* 2015;122:1132-1143.
17. Suki D, Abouassi H, Patel AJ, et al. Comparative risk of leptomeningeal disease after resection or stereotactic radiosurgery for solid tumor metastasis to the posterior fossa. *J Neurosurg.* 2008;108:248-257.
18. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA.* 1998;280:1485-1489.

19. Brown PD, Ballman KV, Cerhan J, et al. N107C/CEC.3: A phase III trial of post-operative stereotactic radiosurgery (SRS) compared with whole brain radiotherapy (WBRT) for resected metastatic brain disease (LBA-1). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96:937.
20. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;295:2483-2491.
21. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:1037-1044.
22. Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM, et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol.* 2013;31:65-72.
23. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol.* 2011;29:134-141.
24. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91:710-717.
25. Tsao MN, Rades D, Wirth A, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2012;2:210-225.
26. DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology.* 1989;39:789-796.

Продолжение на стр. 16

Начало на стр. 15

27. Aoyama H, Tago M, Kato N, et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:1388-1395.
28. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, et al. Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316:401-409.
29. Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al; Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro-oncol.* 2013;15:1429-1437.
30. Rapp SR, Case LD, Peiffer A, et al. Donepezil for irradiated brain tumor survivors: a phase iii randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol.* 2015;33:1653-1659.
31. Gibson E, Monje M. Effect of cancer therapy on neural stem cells: implications for cognitive function. *Curr Opin Oncol.* 2012;24:672-678.
32. Gondi V, Tomé WA, Mehta MP. Why avoid the hippocampus? A comprehensive review. *Radiation Oncol.* 2010;97:370-376.
33. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol.* 2014;32:3810-3816.
34. Suh JH. Hippocampal-avoidance whole-brain radiation therapy: a new standard for patients with brain metastases? *J Clin Oncol.* 2014;32:3789-3791.
35. Chao ST, Ahluwalia MS, Barnett GH, et al. Challenges with the diagnosis and treatment of cerebral radiation necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87:449-457.
36. Chuang MT, Liu YS, Tsai YS, et al. Differentiating radiation-induced necrosis from recurrent brain tumor using mr perfusion and spectroscopy: a meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11:e0141438.
37. Hatzoglou V, Yang TJ, Omuro A, et al. A prospective trial of dynamic contrast-enhanced MRI perfusion and fluorine-18 FDG PET-CT in differentiating brain tumor progression from radiation injury after cranial irradiation. *Neuro-oncol.* 2016;18:873-880.
38. Wagner S, Lanfermann H, Eichner G, et al. Radiation injury versus malignancy after stereotactic radiosurgery for brain metastases: impact of time-dependent changes in lesion morphology on MRI. *Neuro-oncol.* Epub 2016 Sept 15.
39. Boothe D, Young R, Yamada Y, et al. Bevacizumab as a treatment for radiation necrosis of brain metastases post stereotactic radiosurgery. *Neuro-oncol.* 2013;15:1257-1263.
40. Lin NU, Lee EQ, Aoyama H, et al; Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) group. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. *Lancet Oncol.* 2015;16:e270-e278.
41. Okada H, Weller M, Huang R, et al. Immunotherapy response assessment in neuro-oncology: a report of the RANO working group. *Lancet Oncol.* 2015;16:e534-e542.
42. Rivera E, Meyers C, Groves M, et al. Phase I study of capecitabine in combination with temozolomide in the treatment of patients with brain metastases from breast carcinoma. *Cancer.* 2006;107:1348-1354.
43. Ekenel M, Hormigo AM, Peak S, et al. Capecitabine therapy of central nervous system metastases from breast cancer. *J Neurooncol.* 2007;85:223-227.
44. Rosner D, Nemoto T, Lane WW. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. *Cancer.* 1986;58:832-839.
45. Caraglia M, Addeo R, Costanzo R, et al. Phase II study of temozolomide plus pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of brain metastases from solid tumours. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006;57:34-39.
46. Linot B, Campone M, Augereau P, et al. Use of liposomal doxorubicin-cyclophosphamide combination in breast cancer patients with brain metastases: a monocentric retrospective study. *J Neurooncol.* 2014;117:253-259.
47. Franciosi V, Cocconi G, Michiara M, et al. Front-line chemotherapy with cisplatin and etoposide for patients with brain metastases from breast carcinoma, nonsmall cell lung carcinoma, or malignant melanoma: a prospective study. *Cancer.* 1999;85:1599-1605.
48. Cocconi G, Lottici R, Bisagni G, et al. Combination therapy with platinum and etoposide of brain metastases from breast carcinoma. *Cancer Invest.* 1990;8:327-334.
49. Christodoulou C, Bafaloukos D, Linardou H, et al; Hellenic Cooperative Oncology Group. Temozolomide (TMZ) combined with cisplatin (CDDP) in patients with brain metastases from solid tumors: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) Phase II study. *J Neurooncol.* 2005;71:61-65.
50. Anders C, Deal AM, Abramson V, et al. TBCRC 018: phase II study of iniparib in combination with irinotecan to treat progressive triple negative breast cancer brain metastases. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;146:557-566.
51. Trudeau ME, Crump M, Charpentier D, et al. Temozolomide in metastatic breast cancer (MBC): a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada - Clinical Trials Group (NCIC-CTG). *Ann Oncol.* 2006;17:952-956.
52. Christodoulou C, Bafaloukos D, Kosmidis P, et al; Hellenic Cooperative Oncology Group. Phase II study of temozolomide in heavily pretreated cancer patients with brain metastases. *Ann Oncol.* 2001;12:249-254.
53. Abrey LE, Olson JD, Raizer JJ, et al. A phase II trial of temozolomide for patients with recurrent or progressive brain metastases. *J Neurooncol.* 2001;53:259-265.
54. Siena S, Crinò L, Danova M, et al. Dose-dense temozolomide regimen for the treatment of brain metastases from melanoma, breast cancer, or lung cancer not amenable to surgery or radiosurgery: a multicenter phase II study. *Ann Oncol.* 2010;21:655-661.
55. Iwamoto FM, Omuro AM, Raizer JJ, et al. A phase II trial of vinorelbine and intensive temozolomide for patients with recurrent or progressive brain metastases. *J Neurooncol.* 2008;87:85-90.
56. Tutt A, Ellis P, Kilburn L, et al. The TNT trial: a randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA 1/2 breast cancer (CRUK/07/012). Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX; 2014. Abstract S3-01.
57. Lien EA, Wester K, Lønning PE, et al. Distribution of tamoxifen and metabolites into brain tissue and brain metastases in breast cancer patients. *Br J Cancer.* 1991;63:641-645.
58. Pors H, von Eyben FE, Sørensen OS, et al. Longterm remission of multiple brain metastases with tamoxifen. *J Neurooncol.* 1991;10:173-177.
59. Madhup R, Kirti S, Bhatt ML, et al. Letrozole for brain and scalp metastases from breast cancer—a case report. *Breast.* 2006;15:440-442.
60. Ito K, Ito T, Okada T, et al. A case of brain metastases from breast cancer that responded to anastrozole monotherapy. *Breast J.* 2009;15:435-437.
61. Adkins CE, Nounou MI, Hye T, et al. NKTR-102 Efficacy versus irinotecan in a mouse model of brain metastases of breast cancer. *BMC Cancer.* 2015;15:685.
62. Perez EA, Awada A, O'Shaughnessy J, et al. Etririneotecan pegol (NKTR-102) versus treatment of physician's choice in women with advanced breast cancer previously treated with an anthracycline, a taxane, and capecitabine (BEACON): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1556-1568.
63. Thomas FC, Taskar K, Rudraraju V, et al. Uptake of ANG1005, a novel paclitaxel derivative, through the blood-brain barrier into brain and experimental brain metastases of breast cancer. *Pharm Res.* 2009;26:2486-2494.
64. O'Sullivan CC, Lindenberg M, Bryla C, et al. ANG1005 for breast cancer brain metastases: correlation between (18) F-FLT-PET after first cycle and MRI in response assessment. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;160:51-59.
65. Kumthekar P, Tang S-C, Brenner AJ, et al. ANG1005, a novel brain-penetrant taxane derivative, for the treatment of recurrent brain metastases and leptomeningeal carcinomatosis from breast cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34 (suppl; abstr 2004).
66. Lin NU, Diéras V, Paul D, et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15:1452-1459.
67. Lin NU, Eierman W, Greil R, et al. Randomized phase II study of lapatinib plus capecitabine or lapatinib plus topotecan for patients with HER2-positive breast cancer brain metastases. *J Neurooncol.* 2011;105:613-620.
68. Sutherland S, Ashley S, Miles D, et al. Treatment of HER2-positive metastatic breast cancer with lapatinib and capecitabine in the lapatinib expanded access programme, including efficacy in brain metastases—the UK experience. *Br J Cancer.* 2010;102:995-1002.
69. Metro G, Foglietta J, Russillo M, et al. Clinical outcome of patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer treated with lapatinib and capecitabine. *Ann Oncol.* 2011;22:625-630.
70. Bachelot T, Romieu G, Campone M, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013;14:64-71.
71. Freedman RA, Gelman RS, Wefel JS, et al. Translational Breast Cancer Research Consortium (TBCRC) 022: a phase ii trial of neratinib for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases. *J Clin Oncol.* 2016;34:945-952.
72. Cortés J, Dieras V, Ro J, et al. Afatinib alone or afatinib plus vinorelbine versus investigator's choice of treatment for HER2-positive breast cancer with progressive brain metastases after trastuzumab, lapatinib, or both (LUX-Breast 3): a randomised, open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1700-1710.
73. Harbeck N, Huang CS, Hurvitz S, et al; LUX-Breast 1 study group. Afatinib plus vinorelbine versus trastuzumab plus vinorelbine in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer who had progressed on one previous trastuzumab treatment (LUX-Breast 1): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:357-366.
74. Metzger O, Barry W, Guo H, et al. Phase I dose-escalation trial of ONT-380 in combination with trastuzumab in patients (pts) with HER2+ breast cancer brain metastases. *J Clin Oncol.* 2016;32:5s (suppl; abstr TPS660).
75. Hamilton E, Borges VF, Conlin A, et al. Efficacy results of a phase 1b study of tucatinib (ONT-380), an oral HER2-specific inhibitor, in combination with capecitabine and trastuzumab in HER2+ metastatic breast cancer, including patients with brain metastases. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX; 2016. Abstract P4-21-01.
76. Dijkers EC, Oude Munnink TH, Kosterink JG, et al. Biodistribution of 89Zr-trastuzumab and PET imaging of HER2-positive lesions in patients with metastatic breast cancer. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87:586-592.
77. Bartsch R, Berghoff AS, Preusser M. Breast cancer brain metastases responding to primary systemic therapy with T-DM1. *J Neurooncol.* 2014;116:205-206.
78. Jacot W, Pons E, Frenel JS, et al. Efficacy and safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive breast cancer with brain metastases. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;157:307-318.
79. Keith KC, Lee Y, Ewend MG, et al. Activity of trastuzumab-emtansine (TDM1) in Her2-positive breast cancer brain metastases: a case series. *Cancer Treat Commun.* 2016;7:43-46.
80. Krop IE, Lin NU, Blackwell K, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol.* 2015;26:113-119.
81. Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S, et al. Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2014;32:2100-2108.
82. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:1738-1748.
83. Turner NC, Ro J, André F, et al; PALOMA3 Study Group. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:209-219.
84. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:1925-1936.
85. Barroso-Sousa R, Shapiro GI, Tolane SM. Clinical development of the CDK4/6 inhibitors ribociclib and abemaciclib in breast cancer. *Breast Care (Basel).* 2016;11:167-173.
86. Sahebjam S, Le Rhun E, Kulanthaivel P, et al. Assessment of concentrations of abemaciclib and its major active metabolites in plasma, CSF, and brain tumor tissue in patients with brain metastases secondary to hormone receptor positive (HR+) breast cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34 (suppl; abstract 526).
87. Tutt A, Robson M, Garber JE, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet.* 2010;376:235-244.
88. Donawho CK, Luo Y, Luo Y, et al. ABT-888, an orally active poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor that potentiates DNA-damaging agents in preclinical tumor models. *Clin Cancer Res.* 2007;13:2728-2737.
89. Kroemer G, Senovilla L, Galluzzi L, et al. Natural and therapy-induced immunosurveillance in breast cancer. *Nat Med.* 2015;21:1128-1138.
90. Luen SJ, Salgado R, Fox S, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes in advanced HER2-positive breast cancer treated with pertuzumab or placebo in addition to trastuzumab and docetaxel: a retrospective analysis of the CLEOPATRA study. *Lancet Oncol.* 2017;18:52-62.
91. Duchnowska R, Pęksa R, Radecka B, et al; Polish Brain Metastasis Consortium. Immune response in breast cancer brain metastases and their microenvironment: the role of the PD-1/PD-L axis. *Breast Cancer Res.* 2016;18:43.
92. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:976-983.
93. Morikawa A, Jordan L, Rozner R, et al. Characteristics and outcomes of patients with breast cancer with leptomeningeal metastasis. *Clin Breast Cancer.* 2017;17:23-28.
94. Le Rhun E, Taillibert S, Zairi F, et al. Clinicopathological features of breast cancers predict the development of leptomeningeal metastases: a case-control study. *J Neurooncol.* 2011;105:309-315.
95. Chamberlain M, Soffiotti R, Raizer J, et al. Leptomeningeal metastasis: a Response Assessment in Neuro-Oncology critical review of endpoints and response criteria of published randomized clinical trials. *Neuro-oncol.* 2014;16:1176-1185.
96. Chamberlain M, Junck L, Brandsma D, et al. Leptomeningeal metastases: a RANO proposal for response criteria. *Neuro-oncol.* Epub 2016 Dec 29.
97. Jaeckle KA. Neoplastic meningitis from systemic malignancies: diagnosis, prognosis and treatment. *Semin Oncol.* 2006;33:312-323.
98. Jaeckle KA, Phuphanich S, Bent MJ, et al. Intrathecal treatment of neoplastic meningitis due to breast cancer with a slow-release formulation of cytarabine. *Br J Cancer.* 2001;84:157-163.
99. Mason WP, Yeh SD, DeAngelis LM. 111Indium-diethylenetriamine pentaacetic acid cerebrospinal fluid flow studies predict distribution of intrathecally administered chemotherapy and outcome in patients with leptomeningeal metastases. *Neurology.* 1998;50:438-444.
100. Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, et al. A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clin Cancer Res.* 1999;5:3394-3402.
101. Raizer J, Pentsova E, Omuro A, et al. Phase I trial of intrathecal trastuzumab in HER2 positive leptomeningeal metastases. Presented at: 19th Annual Scientific Meeting and Education Day of the Society for Neuro-Oncology. Miami, FL; 2014. Abstract AT-47.

ИТОГИ ЗАСЕДАНИЯ 5-Й РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО БРАХИТЕРАПИИ GEC-ESTRO



Черных Марина Васильевна
ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России, Москва

Второй раз заседание рабочей группы по брахитерапии GEC-ESTRO прошло за пределами штаб-квартиры ESTRO в Брюсселе. Если в прошлом году встреча прошла в Польше, в г. Познань, 5-е мероприятие было решено провести в Италии (30 ноября – 1 декабря 2017 года), что не могло не порадовать участников конференции, ведь Рим встречал невероятными памятниками истории и чудесной солнечной погодой.

Итоги заседания 5-й рабочей группы по брахитерапии GEC-ESTRO Заседание проходило на территории университетской клиники Gemelli под патронажем локального организатора, радиотерапевта Vincenzo Valentini, который является руководителем рабочей группы ESTRO по лучевой терапии рака прямой кишки.

Конференция проходила под девизом «Сила Брахитерапии». На платформе мероприятия осуществляется очень важное взаимодействие всех 7 рабочих групп GEC-ESTRO. Каждое направление имеет возможность показать свои текущие проекты, что помогает сообществу брахитерапевтов выявить общие проблемы, обменяться опытом и обсудить планы на будущее. Основная идея заседаний – это расширение взаимодействия между членами GEC-ESTRO и радиотерапевтами, использующими контактную лучевую терапию.

В отличие от крупных научных встреч с плотным графиком работы, во время заседания рабочей группы участники имеют возможность более подробно узнать о текущих проектах и пообщаться с единомышленниками и энтузиастами брахитерапии.

На заседании было зарегистрировано 202 участника, причем впервые свои сообщения сделали представители из Японии и США.

Конференцию открывал своим докладом Vincenzo Valentini (Италия), в котором осветил использование баз данных для выбора оптимальной тактики лечения и детально рассказал о моделях прогнозирования: PORTEC, Nomogram, TRIPOD и Radomics. Большое внимание профессор уделил роли мультидисциплинарной команды (MDTs), которая представляет собой альянс

медицинских работников, чей подход к лечению рака основан на готовности согласовывать клинические решения на доказательной основе и координировать помощь на всех этапах для интересов пациента.

Секцию по лечению опухолей головы и шеи открыл итальянский хирург Francesco Bussu (Италия), что стало неожиданностью, так как обычно лекторами являются радиотерапевты или медицинские физики. В сообщении были доложены результаты лечения 61 пациента, которым была проведена внутривисцеральная или интратканевая брахитерапия; всесторонне рассмотрены методологические вопросы и показана техника проведения данного вида лечения; показаны результаты лечения рецидивов опухолей головы и шеи с использованием интратканевой лучевой терапии. При этом интраоперационно устанавливаются интеростаты, а лечение начинается на 3-й день. Суммарная доза составляет 30 Гр за 12 фракций, 2,5 Гр за фракцию, дважды в день, всего схема лечения занимает 6 дней.

Также были представлены наглядные графики об увеличении общей и безрецидивной выживаемости при сочетании хирургии с брахитерапией, которая является эффективной опцией для лечения локального рецидива опухолей головы и шеи.

Очень актуальным в условиях современной экономической ситуации стало 3-е заседание рабочей группы BrachyHERO (Health Economics in Radiation Oncology). Основными вопросами, которые рассматривает группа, являются доступность и потребность лучевой терапии в Европе, программа учета затрат, разработка моделей экономической оценки. Встреча прошла под девизом «качество и стоимость». Ключевыми стали вопросы баланса эффективности и низкой стоимости брахитерапии.

Christopher Rao (Великобритания) представил доклад на тему: «Количественная оценка экономической эффективности брахитерапии прямой кишки», в котором сделал вывод о том, что тактика «watch and wait» с добавлением контактной брахитерапии и использованием рентгеновского излучения экономически эффективна и клинически оправдана для лечения рака прямой кишки.

Как всегда большой блок докладов был посвящен роли контактной лучевой терапии в частичном облучении молочной железы.

Jean-Michel Hannoun-Levi (Франция) представил доклад с многообещающим названием «Спасительная брахитерапия рака молочной железы – факты и будущее», в котором презентовал собственное рандомизированное исследование 3 фазы по лечению рецидивов и сравнению безопасности и эффективности мастэктомии и брахитерапии. В исследование на данный момент включены 1440 пациенток, из них 387 проведена интратканевая лу-

чевая терапия после повторной органосохранной операции вместо мастэктомии. Набор пациентов будет закончен 31 декабря 2017 года, а первые результаты доложены в апреле 2018 года в Барселоне на ежегодном конгрессе ESTRO.

Jose-Luis Guinot (Испания) презентовал мультицентровое исследование I-II фазы VAPBI (Very Accelerated Partial Breast Irradiation) об «очень» ускоренном частичном облучении раннего рака молочной железы низкого риска. В исследовании применялась техника интратканевой брахитерапии, 6,25 Гр за фракцию, всего 4 фракции за 2 дня. Набор пациентов только начат, интересным представляется вопрос, не повлияет ли такая большая разовая доза на увеличение локального постлучевого фиброза ткани молочной железы. Снижение токсичности при лечении пациентов с заболеваниями органов малого таза на сегодняшний день является одной из первостепенных задач. Наши пациенты стали значительно моложе, а благодаря успехам в системном лечении продолжительность их жизни значительно увеличилась, поэтому проблема поздних лучевых повреждений становится все более актуальной. Сегодня врач-онколог задумывается не только об общей и безрецидивной выживаемости, но и о качестве жизни.

Kathrin Kirchheiner (Австрия), которая является признанным специалистом в области лечения осложненной лучевой терапии органов малого таза, коснулась вопросов стеноза влагалища и снижения либидо у молодых женщин после проведения лучевой терапии рака шейки матки. Представленные результаты основываются на наблюдении 23 пациенток. Обследование проводилось в 3, 6, 12, 24 месяца после окончания лечения и включало морфологическое описание наиболее распространенных вагинальных побочных эффектов и связанных с этим проблем, возникших в сексуальной сфере.

Мукозиты, чувство жжения, болезненность, атрофия слизистой влагалища, его стеноз и, как следствие, выраженное снижение сексуального влечения – все это сопровождает молодую женщину на протяжении очень длительного времени, значительно снижая качество жизни. Продемонстрированы результаты изменения длины влагалища, которое уменьшается в среднем на 3 см за 2 года после лечения.

Всем пациенткам рекомендовалось использование специальных диалаторов, однако этого оказалось недостаточно, и только лишь часть пациенток соблюдала назначения из-за дискомфорта и возникновения выраженных болевых ощущений. Автор предлагает про-

ведение клиторальной терапии с помощью специального медицинского девайса. Пилотное исследование включило 13 пациенток, медиана наблюдения составила 2 года. После 3 месяцев регулярного применения данного прибора отмечено значительное уменьшение симптоматики.

Неожиданным для участников конференции стало выступление Richard Potter, которое первоначально не было заявлено в основной программе. Профессор представил последние клинические рекомендации по лечению рака шейки матки, которые появятся в открытом доступе только в начале 2018 года. Они были созданы благодаря международной коллаборации трех организаций – ESTRO, ESGO и ESP. Были раскрыты основные этапы обсуждений, которые проходили начиная с января 2017 года. Финальная интеграция и принятие окончательного варианта состоялось в сентябре 2017 года в Вене. 45 страниц в формате А6 – так будут выглядеть окончательные рекомендации. Основные акценты были сделаны на планировании брахитерапии на основании МРТ-исследования. При этом суммарная доза за 2 этапа должна составлять 85-90 Гр, а общее время лечения не должно превышать 7 недель.

Сопредседатель GEC-ESTRO Bradley Pieters (Нидерланды), подводя итоги 5-й рабочей группы, высказал предположение о том, что в следующем году ожидается еще большее количество участников, и анонсировал 6-е по счету мероприятие, которое вновь вернется в штаб-квартиру ESTRO в Брюсселе.

РОЛЬ АНТИДЕПРЕССАНТА В ЛЕЧЕНИИ АРТРАЛГИИ, ВЫЗВАННОЙ ПРИЕМОМ ИНГИБИТОРОВ АРОМАТАЗЫ У БОЛЬНЫХ РАННИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Антидепрессант дулоксетин уменьшает артралгию у больных ранним раком молочной железы (РМЖ), вызванную приемом ингибиторов ароматазы. Данные результаты были получены в клиническом исследовании III фазы SWOG S1202 и опубликованы Henry и соавторами в журнале The Journal of Clinical Oncology.

В проведенном ими двойном слепом исследовании приняли участие 299 больных ранним РМЖ. У всех участниц артралгия развилась или усугубилась с начала приема ингибиторов ароматазы. Средний показатель боли по шкале BPI (Brief Pain Inventory) составлял ≤ 4 (из максимально возможных 10). С мая 2013 г. по октябрь 2015 г. все участницы были рандомизированы на 2 группы, одна из которых ($n=150$) получала дулоксетин, а вторая ($n=149$) – плацебо. Продолжительность лечения составила 13 недель. Дулоксетин назначался в дозе 30 мг (1 капсула) 1 раз в день в течение 1 недели с последующим приемом 2 капсул в дозе 30 мг каждая в течение 11 недель и назначением 1 капсулы ежедневно в течение последней недели. Основным критерием эффективности была выраженность болевого синдрома. Клинически значимым считалось его изменение на ≥ 2 единицы от момента начала исследования.

В общей сложности в анализе приняли участие 127 больных из группы дулоксетина и 128 пациенток из группы плацебо. К 12 неделям лечения средний показатель выраженности боли был на 0,82 единицы ниже в группе дулоксетина ($p=0,0002$). При более подробной оценке болевого синдрома были получены аналогичные результаты. На 2-й неделе терапии число больных с уменьшением средней выраженности болевого синдрома на ≥ 2 единицы составило 52% в группе дулоксетина и 40% в группе плацебо ($p=0,07$). Аналогичный показатель на 6-й неделе терапии составил 68% и 49% соответственно ($p=0,003$), на 12-й неделе – 68% и 59% ($p=0,18$).

Независимо от степени тяжести нежелательные явления были зарегистрированы у 78% и 50% больных соответственно. Из них в группе дулоксетина чаще всего встречались утомляемость (32% vs 13%), тошнота (30% vs 6%), сухость во рту (25% vs 13%) и головная боль (21% vs 13%). Ни у одной из пациенток не было зарегистрировано нежелательных явлений 4 степени. Нежелательные явления 3 степени были выявлены у 9% и 4% больных соответственно.

На основании полученных результатов исследователями был сделан вывод о том, что в сравнении с плацебо дулоксетин способствует значительному уменьшению артралгии, вызванной приемом ингибиторов ароматазы, у больных ранним РМЖ. Тем не менее, назначение препарата сопровождается большей частотой развития нежелательных явлений 1-2 степени.

Источник: веб-сайт ASCO.

2017 ГОД ОЗНАМЕНОВАЛСЯ ПОЯВЛЕНИЕМ АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА: FDA ОДОБРИЛО СУНИТИНИБ



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

16 ноября 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило сунитиниб (Сутент) в адьювантной терапии больных почечно-клеточным раком (ПКР) после выполнения нефрэктомии.

Принятое решение было основано на результатах рандомизированного двойного слепого исследования 3 фазы S-TRAC, в котором авторы оценили эффективность и безопасность терапии сунитинибом у больных ПКР, имеющих высокий риск рецидива заболевания после выполненной нефрэктомии (T3, T4, T любое N1-2).

В исследовании приняли участие 615 больных. Все пациенты были

рандомизированы в 2 группы, одна из которых получала сунитиниб (50 мг в день), а вторая – плацебо. Терапия продолжалась в течение 1 года (4 недели приема препарата с последующим перерывом в 2 недели) или до рецидива заболевания, появления признаков непереносимой токсичности или отказа пациента от участия в исследовании. Основным критерием эффективности была безрецидивная выживаемость (БРВ). Помимо этого оценивали общую выживаемость (ОВ) и профиль безопасности препарата.

По результатам данного исследования медиана БРВ составила 6,8 лет (95% ДИ 5,8 – не достигнут) в группе сунитиниба и 5,6 лет (95% ДИ 3,8-6,6) в группе плацебо (ОР 0,76; 95% ДИ 0,59-0,98; p=0,03). На момент среза данных (16 ноября 2017 г.) медиана ОВ не созрела. В связи с развитием нежелательных явлений редукция дозы препарата была выполнена у 34,3% больных, находившихся на терапии сунитинибом, и 2% больных, получавших плацебо. Перерывы в лечении были у 46,4% и 13,2% пациентов соответственно; лечение прекращено у 28,1% и 5,6% больных. Нежелательные явления 3-4 степени чаще встречались в группе больных, получавших сунитиниб (3 степень – у 48,4% больных, 4 степень – у 12,1% больных). Частота серьезных нежелательных явлений была приблизительно одинаковой между сравниваемыми группами (21,9% в группе сунитиниба и 17,1% в группе плацебо).

Таким образом, медиана БРВ у больных местно-распространенным

светлоклеточным раком почки, имеющих высокий риск рецидива заболевания после выполненной нефрэктомии, была значительно выше в группе сунитиниба, чем плацебо. Долгое время среди онкологов был спор: следует ли задать результатов ОВ, чтобы сделать окончательный вывод. ОВ была вторичной конечной точкой в исследовании и не влияла на формирование статистической гипотезы. Кроме того, учитывая наличие по крайней мере трех эффективных линий терапии метастатического ПКР, трудно будет сделать вывод об истинном влиянии адьювантной терапии на ОВ. Например, что назначит хороший специалист пациенту, который получал плацебо в исследовании и имел прогрессирование в дальнейшем? Согласно всем рекомендациям этот пациент в первой линии получит тот же сунитиниб, который в конечном счете повлияет на ОВ. А вот что назначить пациенту в первой линии, который в адьювантной терапии получил сунитиниб? Следовательно, оценка продолжительности жизни в исследовании S-TRAC представляется интересной, но не определяющей выводы об эффективности адьювантной терапии.

Более значимым параметром, несомненно, является БРВ. Мы должны признать, что речь идет о пациентах, которые имеют высокий риск и, скорее всего, имеют большой шанс оказаться с метастатическим заболеванием в будущем, что подтверждают результаты в группе плацебо. Назначение сунитиниба «откладывает» прогрессирование по меньшей мере

на 1,2 года у тех больных, у которых оно происходит. Эффективность терапии первой линии метастатического ПКР составляет около года. В целом, адьювантная терапия и первая линия дают суммарно 2 дополнительных года без прогрессирования. Такие результаты трудно было представить в недавнем прошлом. Если рассуждать о токсичности сунитиниба в адьювантном режиме, то она сопоставима с ранее полученными результатами в исследовании ASSURE (сунитиниб и сорафениб в адьювантном режиме) и существенно ниже, чем токсичность пазопаниба в исследовании PROTECT. Удивительными представляются данные по токсичности плацебо: 21,7% больных, получающих плацебо в исследовании S-TRAC, имели токсичность 3 степени и выше, а 5 пациентов имели смерть, которую врачи в центрах связали с токсичностью лечения (плацебо). Наверное, это можно объяснить «эффектом плацебо» и не совсем верной трактовкой симптомов у пациентов. Нельзя исключить, что при оценке побочных эффектов сунитиниба такие ошибки также могли быть.

В анализе, представленном на ASCO [2], проф. Escudier с соавторами предприняли попытку предугадать риск развития рецидива в группах сунитиниба и в группе плацебо, используя ранее разработанную панель из 16 генов. Данная модель включает гены, ассоциированные с лучшим исходом (например, CX3CL1, NOS3), и гены, ассоциированные с худшим исходом (например, EIF4EBP1). Анализ проводился в когорте пациентов

со стадией III. Разработанная генетическая панель обладала предиктивной значимостью в обеих группах. Относительный риск (HR) прогрессирования в группе плацебо составил 4,24 (P<0,001) для времени до прогрессирования и 3,75 (P<0,001) – для БРВ. В группе сунитиниба различия также были достоверными – 2,53 (P=0,008) и 2,31 (P=0,014) соответственно. К сожалению, различий между плацебо и сунитинибом получено не было (P=0,192 и P=0,219). Возможно, это было связано с небольшим числом пациентов с прогрессированием в группе сунитиниба и требуется дальнейшее изучение. Уже во втором крупном исследовании модель из 16 генов помогла выявить пациентов, у которых риск будущего прогрессирования выше. Использование генетической панели для предугадывания рецидива после операции, несомненно, является новым и интересным подходом. Способность этой модели определить потенциальных бенифициаров адьювантной терапии представляется пока невысокой.

Адьювантная терапия сунитинибом теперь официально одобрена в США и будет проводиться большим ПКР с высоким риском рецидива после нефрэктомии.

Литература:

1. Веб-сайт FDA: www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm585686.htm
2. Ravauod, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. N Engl J Med 2016; 375: 2246-2254.
3. Escudier, et al. Phase III trial of adjuvant sunitinib in patients with high-risk renal cell carcinoma (RCC): Validation of the 16-gene Recurrence Score in stage III patients. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4508).
4. Motzer, et al. Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with locally advanced renal cell carcinoma (RCC) (PROTECT). J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4507).
5. Haas, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2016 May 14; 387(10032): 2008-16.

МИНЗДРАВ РФ ОДОБРИЛ НОВЫЕ ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ТЕРАПИИ НИВОЛУМАБОМ

12 декабря 2017 года Министерство здравоохранения России расширило показания для медицинского применения препарата Опдиво (ниволумаб) в РФ:

– В качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов независимо от мутации в гене BRAF

По данным исследования CheckMate 067 ЧОО при применении комбинации ниволумаба и ипилимумаба достигла 58%, при этом частота полных ответов составила 19%, что выше, чем при монотерапии ниволумабом или ипилимумабом. Медиана ВВП почти вдвое превышает показатель монотерапии ниволумаба: 11,5 мес. vs 6,9 мес.

Эффективность комбинации ниволумаба и ипилимумаба показана независимо от мутации BRAF; в то же время у пациентов, имеющих мутацию BRAF, комбинация показала беспрецедентную эффективность: ЧОО 66,7%, 3-летняя ОВ 68% (ОР смерти vs монотерапии ниволумабом 0,69).

– В качестве монотерапии ре-

цидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи после предшествующей терапии на основе препаратов платины

По данным исследования CheckMate 141, при применении монотерапии ниволумабом общая выживаемость по сравнению со стандартной ХТ достоверно выше: медиана ОВ 7,7 мес. vs 5,1 мес. (ОР 0,71; p=0,0048). ОВ на 12 мес. в группе ниволумаба выше более чем в 1,5 раза (34% vs 19,7%), а ОВ на 18 мес. – более чем в 2,5 раза (21,5% vs 8,3%) в сравнении с ХТ. ЧОО при применении ниволумаба достигало 13,3%, в группе ХТ – 5,8%. Достигнутые ответы на ниволумабе удерживаются в два раза дольше. Лечение монотерапией ниволумабом переносилось значительно лучше, чем в группе пациентов, получавших химиотерапию. Ниволумаб улучшает качество жизни пациентов с ПРГШ. Уменьшаются как симптомы самого заболевания (боль, одышка, слабость, затруднение открытия рта и другие), так и социальная адаптация, поведенческие функции, уменьшаются проблемы в общении.

– В качестве монотерапии распространенного неоперабельного или метастатического рака мочевого

пузыря после предшествующей платиносодержащей терапии

По данным исследования CheckMate 275, при применении ниволумаба в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели у пациентов с локально распространенным или метастатическим уротелиальным раком после прогрессирования во время или после платиносодержащей терапии ЧОО достигла 20% (95% ДИ: 15,4, 25,2; 54,270), при этом полный ответ составил 3% (8/270), а частичный ответ – 17% (46/270). Почти половина пациентов (46%) имели положительный уровень PD-L1 экспрессии ≥1%. Ниволумаб продемонстрировал эффективность у всех пациентов независимо от уровня экспрессии – ЧОО составила 25% при PD-L1 ≥1% (95% ДИ: 17,7, 33,6) и 15,6% при PD-L1 <1% соответственно (95% ДИ: 10,3, 22,7). Медиана ВВП составила 2 месяца, 41% пациентов оставались живы на момент 12 месяцев наблюдения (95% ДИ: 34,8, 47,1), медиана ОВ составила 8,6 месяца (95% CI: 6,1, 11,3). Наиболее частыми НЯ любой стадии были усталость (16,7%), зуд (9,3%), диарея (8,9%), снижение аппетита (8,1%), гипотиреоз (7,8%), тошнота (7,0%), астения (5,9%), сыпь (5,9%) и пирексия (5,6%). НЯ 3-4 степени, связанные

с терапией, были отмечены лишь у 17,8% пациентов, среди которых наиболее частыми были усталость (1,9%), диарея (1,9%), астения (1,5%) и сыпь (1,1%).

– В качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) после предшествующей аутологичной трансплантации стволовых клеток (аутоТСК) и терапии с использованием брентуксимаба ведотина

По данным исследований CheckMate 205 и Checkmate 039, у пациентов с рецидивом или рефрактерной формой кЛХ после аутоТСК и терапии с использованием брентуксимаба ведотина общий ответ составил 66% (95% ДИ 56-76; 63/95) согласно оценке независимого оценочного комитета, включая 6% пациентов с полным ответом (95% ДИ 2-13; 6/95) и 60% – с частичным ответом (95% ДИ 49-70; 57/95). На момент 12 месяцев наблюдения 57% пациентов оставались живы (95% ДИ 45-68). Медиана времени до ответа составила 2,0 месяца (диапазон 0,7-11,1). Среди ответивших пациентов медиана длительности ответа составила 13,1 месяца (95% ДИ 9,5-НД; диапазон, 0,0+, 23,1+).

Информация предоставлена компанией Bristol-Myers Squibb

Газета Российского общества клинической онкологии

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

Издается 1 раз в месяц. Выпуск 1. 2018 – тираж 3000 экз. Заказ 1000.

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов необходимо получить разрешение редакции.

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ И КОМБИНАЦИИ ВХОДЯТ В ПРАКТИКУ ОНКОЛОГА

В 2017 году Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило ряд лекарственных препаратов по различным показаниям, которые уже стали доступными для назначения в практической онкологии в США. В скором будущем, возможно, эти препараты будут одобрены для использования на территории России. Арсенал онколога существенно пополнился. Ниже приведен список этих препаратов.

Дата одобрения	Препарат	Показание
20 декабря	Ниволумаб (Опдиво)	Одобрение в обычном порядке в адъювантной терапии больных меланомой, имеющих поражение лимфатических узлов, а также у больных распространенной болезнью, перенесших хирургическое вмешательство в полном объеме.
20 декабря	Пертузумаб (Пьрьета)	Одобрение в обычном порядке в комбинации с трастузумабом и химиотерапией в адъювантном лечении больных HER2-позитивным ранним раком молочной железы, имеющих высокий риск рецидива заболевания.
19 декабря	Кабозантиниб (Кабометекс)	Одобрение в обычном порядке в первой линии терапии больных распространенным раком почки.
1 декабря	Трастузумаб-dkst (Огиври)	Биосимиляр препарата трастузумаб (Герцептин). Одобен в лечении больных раком молочной железы или метастатическим раком желудка/пищеводно-желудочного перехода, имеющих гиперэкспрессию гена HER2.
16 ноября	Сунитиниб малат (Сутент)	В адъювантной терапии больных, имеющих высокий риск рецидива почечно-клеточного рака после выполнения нефрэктомии.
6 ноября	Алектиниб (Алеценса)	Одобрение в обычном порядке в лечении больных ALK-позитивным метастатическим немелкоклеточным раком легкого. Мутация должна быть подтверждена тестом, одобренным FDA.
28 сентября	Абемациклиб (Верzenio)	В комбинации с фулвестрантом в лечении больных гормонопозитивным HER2-негативным распространенным или метастатическим раком молочной железы с прогрессированием заболевания после проведения гормонотерапии.
22 сентября	Пембролизумаб (Кейтруда)	Ускоренное одобрение. В лечении больных рецидивирующей местно-распространенной или метастатической аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода с прогрессированием заболевания на фоне или после проведения 2-х и более линий предшествующей системной терапии, включая назначение фторпиримидинов и платиносодержащих режимов, а также анти-HER2-препаратов. PD-L1 экспрессия должна быть выявлена с помощью теста PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.
22 сентября	Ниволумаб (Опдиво)	Ускоренное одобрение. В лечении больных гепатоцеллюлярным раком, получавших ранее сорафениб.
14 сентября	Бевацизумаб-awwb (Мвази)	Биосимиляр препарата Бевацизумаб (Авастин). Первый биосимиляр, одобренный FDA для лечения больных злокачественными новообразованиями.
14 сентября	Кабазитаксел (Джевтана)	В более низкой дозе (20 мг/м ² каждые 3 недели) в комбинации с преднизолоном в лечении больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, получавших ранее режим химиотерапии на основе доцетаксела.
17 августа	Олапариб (Линпарза)	Одобрение в обычном порядке таблетированной формы в качестве поддерживающей терапии больных рецидивирующим эпителиальным раком яичников, фаллопиевых труб или первичным раком брюшины после полного или частично ответа на химиотерапии с включением препаратов платины.
1 августа	Ниволумаб (Опдиво)	Ускоренное одобрение. В лечении больных (взрослых и детей ≥12 лет) метастатическим колоректальным раком с высокой микросателлитной нестабильностью (microsatellite instability-high – MSI-H) или нарушением механизма репарации неспаренных оснований ДНК (mismatch repair deficient – dMMR); с прогрессированием заболевания после химиотерапии с включением фторпиримидинов, оксалиплатина и иринотекана.
17 июля	Нератиниб (Нерлинкс)	В адъювантной терапии больных ранним раком молочной железы, имеющих гиперэкспрессию HER2 и получивших адъювантную терапию трастузумабом.
22 июня	Дабрафениб (Тафинлар) + Траметиниб (Мекинист)	Одобрение в обычном порядке в лечении больных метастатическим немелкоклеточным раком легкого, имеющих мутацию BRAF V600E. Мутация должна быть подтверждена тестом, одобренным FDA.

