

МЕЛАНОМА
КОЖИ

C.3

ВНЕКОЖНАЯ
МЕЛАНОМА

C.5

Конгресс
ESMO-Asia

C.12

RECIST
или imRECIST?

C.13

СТРАНИЦА
ПРЕДСЕДАТЕЛЯ
ОБЩЕСТВА

C.14



RUSSCO

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Официальная газета общества | Выпуск 2 • 2018

ПРАВДА О РОССИЙСКОЙ ОНКОЛОГИИ. RUSSCO ОТМЕЧАЕТ ВСЕМИРНЫЙ ДЕНЬ БОРЬБЫ ПРОТИВ РАКА СПЕЦИАЛЬНЫМ ИЗДАНИЕМ

31 января 2018 года в Издательском доме «Аргументы и факты» состоялась презентация книги «Правда о российской онкологии: проблемы и возможные решения», подготовленной Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO) и выпущенной к Всемирному дню борьбы против рака (4 февраля).

Задача брошюры – познакомить сограждан с имеющейся проблемой и возможными путями ее решения, простыми словами – «завербовать» союзников в борьбе против рака. В мероприятии приняли участие: Тюляндин Сергей Алексеевич, председатель Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), заместитель директора по научной работе, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Жуков Николай Владимирович, член Правления Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), руководитель отдела мультидисциплинарной онкологии

НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева Минздрава России, Боровова Ирина Валерьевна, президент МРОО «Ассоциация онкологических пациентов «Здравствуй!», Круглый Владимир Игоревич, член Комитета Совета Федерации по социальной политике, а также представители Государственной Думы, Общественной Палаты, Министерства здравоохранения РФ, общественных и пациентских организаций, центральных и специализированных средств массовой информации.

Правление RUSSCO видит следующие Задачи для российской онкологии:

1. организация информационных кампаний о методах предотвращения онкологических заболеваний и их раннего выявления, пропаганде здорового образа жизни, с привлечением профессионалов в области воздействия на общественное мнение;
2. создание полноценного канцер-

регистра, позволяющего объективно оценивать потребность в онкологической помощи и качество ее оказания в различных регионах РФ;

3. создание единых национальных стандартов оказания гарантированного бесплатного объема медицинской помощи при онкологических заболеваниях, основанных на принципах доказательной медицины и финансовых возможностей отечественного здравоохранения;

4. обеспечение равного доступа жителей всех регионов страны к гарантированной бесплатной онкологической помощи;

5. развитие системы реабилитации онкологических больных и их родственников для скорейшего их возвращения к нормальной жизни;

6. развитие паллиативной помощи: упрощение медицинского оборота наркотических анальгетиков, расширение сетей хосписов и патронажа пациентов на дому.



СОСТОЯЛОСЬ ЗИМНЕЕ ЗАСЕДАНИЕ ПРАВЛЕНИЯ RUSSCO

26 января состоялось очередное заседание членов Правления Российского общества клинической онкологии. Повестка включала несколько важных вопросов, связанных с деятельностью RUSSCO в 2018 году.

Прежде всего, обсуждался формат проведения больших и региональных мероприятий. Было решено, что региональные мероприятия должны носить мультидисциплинарный характер, по каждой теме должен быть сформирован модуль, утвержденный научным комитетом. Основной график больших конференций не изменился за исключением переноса конференции "Запад" из Геленджика в Светлогорск Калининградской области. Даты конференции останутся прежними - 29-30 июня 2018.

С 1 февраля начнется планирование Российского онкологического конгресса, который пройдет 22 раз в Москве, 13-15 ноября. В рамках конгресса традиционно планируются научные сессии, включая совместные сессии с иностранными профессиональными обществами. Учитывая большое количество подаваемых тезисов, срок подачи будет сокращен до 1 июня, что позволит организационному комитету более тщательно рассмотреть заявки и выбрать лучшие тезисы для представления в виде устного или постерного докладов. Возможно, устные доклады по результатам отечественных исследований будут интегрированы в программу тематических сессий.

Принципиальным вопросом, который обсуждался на Заседании, будет ли общество принимать участие в экспертной оценке препаратов, подаваемых в список Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Мнения коллег разделились, однако, большинством голосов было решено: общество может выступать в качестве эксперта в данной области.

Также рассматривалась возможность организации нескольких совместных конкурсов с компанией "Биокад": предоставление 5 грантов на поездку на конгресс ESMO 2018 онкологам, чьи тезисы будут приняты к докладам, а также программа по обучению хирургов-онкогинекологов. Обе инициативы были поддержаны и в скором времени появится детальная информация на сайте RosOncoWeb.

Учитывая необходимость взаимодействия RUSSCO с Министерством здравоохранения, Комитетами здравоохранения и т.п., на Заседании было предложено включить в состав Правления профессора Румянцева Сергея Александровича. Сергей Александрович является Проректором по стратегическому развитию Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, членом-корреспондентом РАН, замещал должность Федеральной гражданской службы – директора Департамента науки, инновационного развития и управления медико-биологическими рисками здоровью Министерства здравоохранения Российской Федерации. Члены Правления проголосовали единогласно за включение профессора Румянцева С.А. в состав Правления.

Также на заседании рассматривался вопрос об организации работ над Практическими рекомендациями 2018, которые традиционно будут выпущены к Российскому онкологическому конгрессу.



В МОСКВЕ ПРОШЛА БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO «РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ»

25-26 января в гостинице «Лотте Отель Москва» уже в пятый раз прошла ежегодная Большая конференция RUSSCO «Рак молочной железы».

Открывая ее работу, председатель Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), профессор Сергей Алексеевич Тюляндин сказал, что участников, которые съехались на конференцию со всех уголков России и из-за рубежа, ждут два дня насыщенной и напряженной работы, включающей в себя лекции виднейших специалистов не только из России, но и из Франции, Германии, США, а также различные научные сессии, мастер-классы и спутеллитные симпозиумы. С основным докладом «Эскалация и деэскалация локальной и системной терапии при раннем раке молочной железы» выступил доктор медицины, профессор клиники «Sana Klinikum Offenbach» (Германия) Кристиан Якиш.

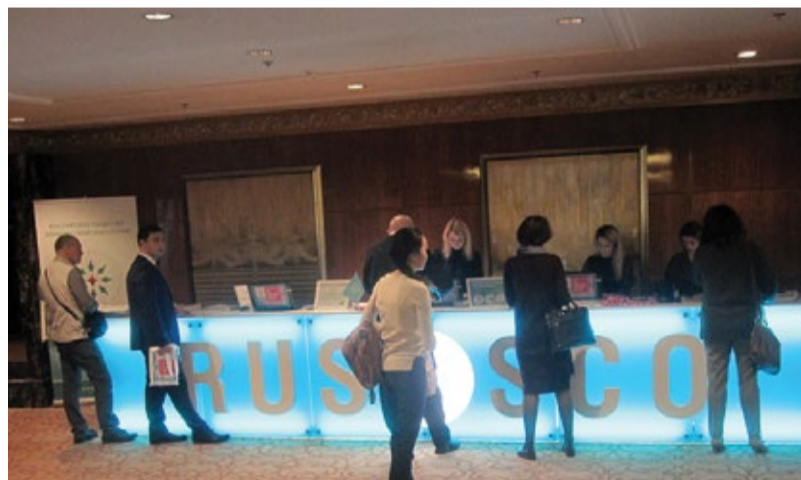
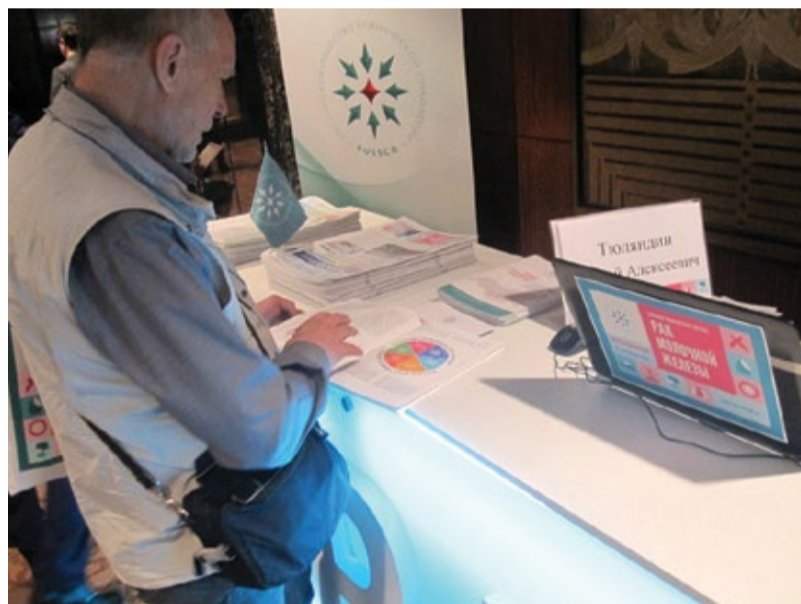
Надо отметить, что за два дня во всех заявленных в Программе конференции мероприятиях приняло

участие около 700 человек. Живой интерес вызвали, в частности, совместная сессия с Комитетом молодых онкологов RUSSCO «Разбор клинических случаев: всегда ли совпадают мнения молодого онколога и эксперта в выборе тактики лечения?», в рамках которой конкретные клинические случаи, представленные врачами-практиками, комментировались молодыми онкологами, а затем происходило совместное обсуждение проблемы, и мастер-класс для патологов «Диагностические сложности: редкие опухоли молочной железы», где рассматривались сложные диагностические случаи опухолей молочной железы, вызвавшие диагностические ошибки в рутинной врачебной практике. Участникам мастер-класса были представлены сканы гистологических препаратов и краткая клиническая картина, согласно которым им предложили сделать выбор диагноза в ходе интерактивного голосования, после чего всем представили иммуногистохимические исследования, которые и показали правильный

диагноз.

Следует назвать еще несколько тем, ставших основополагающими в работе конференции: «Актуальные вопросы реабилитации больных раком молочной железы», «Лекарственная терапия рака молочной железы», «Современные методы диагностики и планирование лечения неинвазивного рака молочной железы», «Актуальные вопросы хирургического лечения рака молочной железы», «Осложнения адъювантной гормонотерапии и особенности их коррекции при раке молочной железы». Как обычно, участники, прослушавшие всю конференцию, получили от RUSSCO зачетные единицы по программе непрерывного образования Министерства здравоохранения РФ. По завершении всех мероприятий им были вручены сертификаты с баллами.

Более полную информацию о программе Большой конференции RUSSCO «Рак молочной железы» можно найти на сайте www.rusoncoweb.ru.



КАКОЙ ПОДХОД ВЫБРАТЬ У БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ, ИМЕЮЩИХ МЕТАСТАЗЫ В СТОРОЖЕВЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ, – РАДИКАЛЬНУЮ ЛИМФАДЕНЭКТОМИЮ ИЛИ ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ?

Известно, что выполнение биопсии сторожевого лимфатического узла (СЛУ) способствует увеличению специфической выживаемости больных меланомой, имеющих промежуточную (1,2-3,5 мм) глубину инвазии опухоли. Несмотря на это, вопрос выполнения радикальной лимфаденэктомии у больных с положительными СЛУ до настоящего времени остается открытым.

Авторы клинического исследования, проведенного Faries и соавторами, оценили, какую роль оказывает незамедлительное выполнение лимфаденэктомии в сравнении с

выжидательной тактикой (под контролем УЗИ) на специфическую выживаемость больных меланомой, имеющих микрометастазы в СЛУ по данным биопсии. Результаты этой работы были опубликованы в июне этого года в журнале The New England Journal of Medicine. Помимо поставленной цели авторами оценивались безрецидивная выживаемость (БРВ), а также общая частота метастазирования во внесторожевые лимфатические узлы.

В соответствии с полученными результатами незамедлительное выполнение лимфаденэктомии не

способствовало увеличению специфической выживаемости больных меланомой. В анализ вошли 1934 больных, данные которых были изучены с применением ПГТ-анализа (анализ данных всех включенных больных), или 1755 пациентов, данные которых были оценены с использованием «per protocol analysis» (больные, завершившие исследование). В соответствии с последним при медиане наблюдения 43 мес. медиана 3-летней специфической выживаемости больных меланомой не отличалась между сравниваемыми группами (86±1,3% в группе диссек-

ции и 86±1,2% в группе наблюдения; $p=0,42$). Показатель 3-летней БРВ был незначительно выше в группе диссекции (68±1,7% и 63±1,7% соответственно; $p=0,05$). Метастатическое поражение внесторожевых лимфатических узлов, выявленное у 11,5% больных в группе диссекции, являлось важным фактором прогноза рецидива заболевания ($OR=1,78$; $p=0,005$). Лимфаденэктомия была диагностирована у 24,1% больных в группе диссекции и 6,3% пациентов в группе наблюдения.

На основании полученных результатов авторы исследования сделали

вывод о том, что незамедлительное выполнение лимфаденэктомии способствует достижению более высокого уровня регионального контроля и обладает прогностической значимостью, но не увеличивает специфическую выживаемость больных меланомой, имеющих микрометастазы в СЛУ по данным биопсии.

Источник: Faries M, Thompson J, Cochran A, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. N Engl J Med 2017; 376: 2211-2222.

СРАВНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ТАЛИМОГЕНОМ ЛАГЕРПАРЕПЕК И ИПИЛИМУМАБОМ С МОНОТЕРАПИЕЙ ИПИЛИМУМАБОМ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННОЙ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ (результаты открытого рандомизированного исследования 2 фазы)

Целью проведения клинического исследования 2 фазы, представленного 5 октября 2017 г. в онлайн-версии журнала *Journal of Clinical Oncology*, явилось сравнение комбинированной терапии талимогеном лагерпарепек и ипилимумабом с монотерапией ипилимумабом, выполненное у больных распространенной меланомой. Со слов авторов, представленная ими работа явилась первым рандомизированным исследованием, в котором оценивалась комбинация онколитического вируса с ингибитором иммунных контрольных точек. В исследовании приняли участие больные нерезектабельной меланомой (III-IV стадии). При «диком» типе BRAF они должны были получать не более 1 линии предшествующей терапии; при наличии мутации – не более 2-х линий. У всех пациентов были измеряемые проявления заболевания, и ни у одного из них не было клинически значимой иммуносупрессии. Участники были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы, одна из которых (n=98) получала талимоген лагерпарепек и ипилимумаб, а вторая (n=100) – монотерапию ипилимумабом. Талимоген лагерпарепек назначался с 1-й недели исследования (первая инъекция в дозе ≤ 4 мл \times 106 бие/мл, вторая – через 3 недели в дозе ≤ 4 мл \times 108 бие/мл, с последующими инъекциями дозы второй недели каждые 2 недели). Терапия ипилимумабом назначалась в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели, всего 4 введения, и проводилась с 1-й недели исследования в группе монотерапии и с 4-й недели – в группе комбинированной терапии. Основным критерием эффективности был показатель частоты объективного ответа (ЧОО).

В соответствии с полученными результатами у 38 (39%) больных в группе комбинированной терапии и 18 (18%) пациентов в группе монотерапии был зарегистрирован объективный ответ (ОР 2,9; 95% ДИ 1,5-5,5; $p=0,002$). Ответ не ограничивался очагами инъекции. Редукция висцеральных очагов была выявлена у 52% пациентов в группе комбинированной терапии и 23% участников в группе монотерапии ипилимумабом. Среди нежелательных явлений чаще всего встречались утомляемость (59% в группе комбинированной терапии и 42% в группе монотерапии), ознобы (53% и 3% соответственно) и диарея (42% и 35% соответственно). Нежелательные явления ≥ 3 степени были зарегистрированы у 45% и 35% больных соответственно. У 3 пациентов в группе комбинированной терапии был зарегистрирован летальный исход, который не был связан с проводимым лечением.

Таким образом, исследование достигло своей конечной точки. В сравнении с монотерапией ипилимумабом показатели ЧОО были значительно выше в группе больных, получавших комбинированную терапию талимогеном лагерпарепек и ипилимумабом. Профиль безопасности проводимого лечения был удовлетворительным.

Источник: Chesney J, Puzanov I, Collichio F, et al. *Randomized, open-label phase II study evaluating the efficacy and safety of talimogene laherparepvec in combination with ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced, unresectable melanoma. Journal of Clinical Oncology – published online before print October 5, 2017.*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ И АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ДАБРАФЕНИБОМ И ТРАМЕТИНИБОМ У БОЛЬНЫХ ОПЕРАБЕЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ, ИМЕЮЩИХ ВЫСОКИЙ РИСК РЕЦИДИВА ЗАБОЛЕВАНИЯ (результаты одноцентрового рандомизированного исследования II фазы)

Одновременное назначение ингибиторов BRAF и MEK эффективно у большинства больных меланомой IV стадии, имеющих мутацию в структуре гена BRAF. На сегодняшний день стандартом лечения больных меланомой III стадии является хирургическое вмешательство с последующим проведением адьювантной терапии. Несмотря на данный объем лечения, у большинства больных возникает рецидив заболевания. Авторы настоящего исследования предположили, что назначение ингибиторов BRAF и MEK (таких как дабрафениб и траметиниб) в неоадьювантном режиме позволит снизить риск его возникновения в отдельных группах пациентов.

В проведенном ими открытом рандомизированном исследовании II фазы приняли участие пациенты, получавшие лечение в онкологическом центре MD Anderson (Хьюстон, Техас, США). Все участники были ≥ 18 лет и имели гистологически или цитологически подтвержденный диагноз операбельной меланомы (III стадия или олигометастатическое заболевание IV стадия). У всех больных была выявлена мутация в структуре гена BRAFV600E или BRAFV600K. Общесоматический статус участников по шкале ECOG должен был быть 0 или 1, ожидаемая продолжительность жизни – превышать 3 года. Пациенты не должны были ранее получать терапию ингибиторами BRAF или MEK. Критерием исключения являлось метастатическое поражение костей, головного мозга или наличие других метастатических очагов, которые не позволили бы выполнить хирургическое вмешательство в полном объеме.

Участники были рандомизированы в соотношении 1:2 на 2 группы, одной из которых выполнялось хирургическое вмешательство и адьювантная терапия (стандартный режим), а второй помимо хирургического вмешательства назначались дабрафениб и траметиниб в неоадьювантном и адьювантном режимах. Исследуемая терапия проводилась по следующей схеме: в течение 8 недель неоадьювантно дабрафениб перорально в дозе 150 мг \times 2 р/д и траметиниб перорально 2 мг в день с последующим выполнением хирургического вмешательства и назначением вплоть до 44 недель терапии адьювантно дабрафениба и траметиниба, начиная с 1 недели после операции. Общая продолжительность лечения составляла 52 недели. Стратификация больных была выполнена с учетом стадии заболевания. Основным критерием эффективности была бессобытийная выживаемость, оцененная исследователем через 12 месяцев.

С 23 октября 2014 г. по 13 апреля 2016 г. в исследование было включено 7 больных в группу стандартного режима и 14 пациентов в группу исследуемого режима. Исследование было завершено ранее запланированного срока, когда при проведении промежуточного анализа было выявлено значительное преимущество в бессобытийной выживаемости в группе исследуемого режима. При медиане наблюдения 18,6 мес. (14,6-23,1) большая часть больных в группе неоадьювантной и адьювантной терапии дабрафенибом и траметинибом были живы и не имели признаков прогрессирования заболевания (10/14 [71%] vs 0/7). Медиана бессобытийной

выживаемости составила 19,7 мес. (16,7 – не достигнута) и 2,9 мес. (1,7 – не достигнута; ОР=0,016, 95% ДИ 0,00012-0,14, $p<0,0001$). Профиль безопасности проводимого лечения был удовлетворительным: нежелательных явлений IV степени или летальных исходов, обусловленных терапией, зарегистрировано не было. Среди нежелательных явлений 1-2 степени, чаще всего встречающихся в исследуемой группе, были озноб (12 [92%] больных), головная боль (12 [92%]) и лихорадка (10 [77%]). Из нежелательных явлений 3 степени чаще всего была зарегистрирована диарея (2 [15%] участника).

На основании полученных результатов исследователи сделали вывод о том, что в сравнении с существующим стандартом лечения проведение терапии дабрафенибом и траметинибом в неоадьювантном и адьювантном режимах способствует значительному увеличению бессобытийной выживаемости больных операбельной меланомой III-IV стадии, имеющих высокий риск рецидива заболевания. Несмотря на то, что исследование было завершено ранее запланированного срока, его результаты свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения неоадьювантного подхода в лечении больных данной патологией.

Источник: Amaria R, Prieto P, Tetzlaff M, et al. *Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high-risk, surgically resectable melanoma: a single-centre, open-label, randomised, phase 2 trial. The Lancet Oncology; published online 17 January 2018.*

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ, ИМЕЮЩИХ МУТАЦИЮ В СТРУКТУРЕ ГЕНА BRAF V600 И НАХОДЯЩИХСЯ НА ТЕРАПИИ ДАБРАФЕНИБОМ И ТРАМЕТИНИБОМ

9 октября 2017 г. в онлайн-версии журнала *Journal of Clinical Oncology* были представлены результаты 5-летнего анализа, полученные в клиническом исследовании 2 фазы BRF113220 (часть C). Целью проведения данной работы явилось сравнение эффективности и безопасности комбинированной терапии ингибитором BRAF дабрафенибом и ингибитором MEK траметинибом с монотерапией дабрафенибом. Анализ был выполнен у больных метастатической меланомой, имеющих мутацию в структуре гена BRAF V600.

В исследовании приняли участие пациенты, ранее не получавшие ингибиторы BRAF. Все участники были

рандомизированы в соотношении 1:1:1 на 3 группы. Одна из них получала дабрафениб в монорежиме в дозе 150 мг \times 2 р/д; вторая – комбинацию дабрафениба в дозе 150 мг \times 2 р/д с траметинибом в дозе 1 мг однократно; третья – комбинацию дабрафениба в дозе 150 мг \times 2 р/д с траметинибом в дозе 2 мг однократно. В случае прогрессирования заболевания пациенты, находившиеся на монотерапии дабрафенибом, могли перейти в третью группу. Оценка эффективности и безопасности лечения была выполнена спустя 4 и 5 лет после начала терапии.

При срезе данных 13 октября 2016 г. 18 пациентов, находившихся в третьей группе, продолжали получать

лечение. Из них 13/54 (24%) больных были изначально рандомизированы в эту группу, а 5/45 (11%) участников перешли в нее после прогрессирования на монотерапии дабрафенибом. В соответствии с результатами длительного наблюдения показатели общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) в третьей группе остались без изменений. Показатели 4-летней и 5-летней ОВ составили 30% и 28% соответственно; показатели 4-летней и 5-летней ВБП составили 13%. Более высокая ОВ была зарегистрирована у больных, находившихся на терапии дабрафенибом и траметинибом и имевших значение лактатдегидрогеназы на момент начала

лечения в пределах нормы. 5-летняя ОВ в этой группе составила 45%. Помимо этого более высокая 5-летняя ОВ (51%) была выявлена в группе пациентов, находившихся на терапии дабрафенибом и траметинибом, имевших значение лактатдегидрогеназы в пределах нормы на момент начала лечения, а также вовлечение <3 органов в метастатический процесс. При отдаленном наблюдении у 1 пациента из третьей группы частичный ответ перешел в полный. Профиль безопасности проводимого лечения остался без изменений. Представленные результаты 5-летнего анализа являются самыми продолжительными по наблюдению за больными метастатической

меланомой, имеющими мутацию в структуре гена BRAF V600 и получающими комбинированную терапию ингибиторами BRAF и MEK. По аналогии с тенденцией, наметившейся при проведении предыдущих анализов, терапия ими способствует достижению устойчивых высоких показателей ОВ и ВБП, которые у ряда больных метастатической меланомой достигают ≥ 5 лет.

Источник: Long G, Eroglu Z, Infante J, et al. *Long-term outcomes in patients with BRAFV600-mutant metastatic melanoma who received dabrafenib combined with trametinib. Journal of Clinical Oncology – published online before print October 9, 2017.*

ДОСТИЖЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ МЕЛАНОМ НЕКОЖНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ И РАКА КОЖИ

Злокачественные новообразования кожи составляют наибольшую долю всех видов злокачественных новообразований человека и включают в себя меланомы, а также немеланомные злокачественные новообразования, такие как базальноклеточный рак и плоскоклеточный рак кожи, менее распространенный рак из клеток Меркеля, кожные лимфомы, опухоли придатков кожи, саркому Капоши и другие саркомы. Каждое из этих немеланомных злокачественных новообразований кожи значительно отличается друг от друга и от меланомы кожи по биологии, клиническому течению, а также по рекомендациям по оптимальному лечению. Аналогично, менее частые внекожные меланомы, такие как меланома слизистых оболочек и меланомы сосудистой оболочки глаза (уvealная меланома), заметно отличаются по биологическим и клиническим особенностям от меланомы кожи и требуют четких диагностических и клинических решений.

В данном обзоре рассматриваются последние достижения в понимании и лечении ряда распространенных внекожных меланом и немеланомных злокачественных новообразований кожи, включая меланомы слизистых оболочек, увеальную меланому, плоскоклеточный рак кожи, базальноклеточный рак кожи и рак из клеток Меркеля.

ВНЕКОЖНЫЕ МЕЛАНОМЫ

Меланома представляет собой ряд неоднородных заболеваний, развивающихся из меланоцитов в коже, увеальном тракте глаза и в слизистых оболочках тела. Хотя большинство случаев меланомы развиваются на коже, приблизительно 3-5% случаев меланомы развиваются из увеального тракта глаза, а приблизительно 2% развиваются из слизистых оболочек тела [1,2]. Увеальная меланома развивается из меланоцитов в одном из мест увеального тракта, при этом большинство случаев развивается из сосудистой оболочки (приблизительно 855 случаев), а в остальных случаях увеальная меланома развивается из радужки или цилиарного тела [3]. Несмотря на радикальное первичное лечение с применением энуклеации глаза или лучевой терапии, у почти 50% пациентов развивается метастатическое заболевание [4]. Выживаемость с момента диагностики метастатического заболевания является низкой, при этом общая выживаемость (ОВ) составляет от 6 до 13 месяцев [5,6]. Биология увеальной меланомы отличается от таковой у меланомы кожи, в связи с чем терапия, которая была эффективна при лечении распространенной меланомы кожи, такая как химиотерапия, молекулярно-таргетная терапия и иммунотерапия, при

увеальной меланоме менее эффективна и не влияет на исходы при этом редком заболевании.

Меланома слизистых оболочек развивается в любом эпителии слизистых оболочек, содержащем меланоциты, таких как слизистые оболочки дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей. Наиболее часто такие меланомы развиваются в области головы и шеи, аноректальной и вульвовагинальной областях. В целом лечение локализованной меланомы слизистых оболочек включает широкое местное иссечение в случаях, когда возможно достижение отсутствия опухолевых клеток в краях резекции, с применением адъювантной лучевой терапии или без таковой; тем не менее, в связи с анатомическими ограничениями такой подход не всегда возможен. Диагностическая ценность биопсии сигнальных лимфатических узлов при этих опухолях не подтверждена, хотя при некоторых подтипах может быть рассмотрен вопрос об избирательной диссекции регионарных лимфатических узлов. Данные, подтверждающих пользу от системной адъювантной терапии с применением интерферона или ипилимумаба (одобреными в настоящее время вариантами адъювантной терапии кожной меланомы с высоким риском рецидива), недостаточно. При адъювантной терапии с применением комбинации темозоломида и цисплатина, а также с применением монотерапии интерфероном в высоких дозах было получено улучшение выживаемости по сравнению с данными наблюдения в одном учреждении, которые не были подтверждены в последующих более крупных исследованиях [7]. В целом, у большинства пациентов развивается распространенный процесс, в результате которого они умирают. Пятилетняя выживаемость, зависящая непосредственно от заболевания, при меланоме слизистых оболочек значительно ниже, чем при меланоме кожи (25% в сравнении с 80%) [2].

Увеальная меланома

В отличие от кожной меланомы, которая разделяется на опухоли, содержащие активирующие мутации в BRAF, RAS или опухоли с утратой функции NF1, увеальная меланома характеризуется мутациями в субединицах белка G-α GNAQ или GNA11 в приблизительно 80-95% случаев [8,11]. Мутации в GNAQ или GNA11 приводят к нарушениям их естественной ГТФазной активности и стойкой активации нисходящих путей, включая пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) и фосфоинозитид-3 киназы (PI3K)/Akt/mTOR. Совсем недавно мутации в PLCB4, нисходящем эффекторе GNAQ и GNA11 [12], и рецидивирующие активирующие мутации в

рецепторе CYSLTR2, связанном с G-белком, были идентифицированы как онкогенные драйверы, которые вносят в увеальную меланому взаимоисключающий характер из мутаций GNAQ и GNA11 [13]. BRCA1-связанный белок 1 (BAP1) является опухолевым супрессором, который мутирует в приблизительно 47% случаев первичных увеальных меланом и связан с метастазированием и неблагоприятным прогнозом [14]. Мутации SF3B1 были идентифицированы в 18% первичных увеальных меланом, а мутации EIF1AX были выявлены в 48% случаев первичных увеальных меланом и связаны с более благоприятным прогнозом в целом, хотя увеальная меланома с мутацией SF3B1 представляет собой подтип, характеризующийся атипичными и поздними проявлениями удаленного заболевания [15,16].

Новые методы терапии первичной увеальной меланомы

Лечение первичной увеальной меланомы может быть разделено на терапию с сохранением глазного яблока или на энуклеацию. В США в большинстве случаев лечение первичной увеальной меланомы проводится с применением дисковой брахитерапии, что основано на результатах совместного исследования меланомы глаза (Collaborative Ocular Melanoma Study), при котором проводилось сравнение дисковой брахитерапии и энуклеации при меланоме сосудистой оболочки среднего размера [17]. При том, что текущие варианты лечения первичной увеальной меланомы позволили достичь превосходного локального контроля, часто возникает осложнение, приводящее к потере зрения в пораженном глазу, в связи с чем все еще требуются новые подходы к локальной терапии.

Препарат ICON-1 является одним из новейших вариантов терапии первичной увеальной меланомы, находящимся в настоящее время в разработке. Этот человеческий иммуномодулирующий белок направленно воздействует на модифицированную версию фактора VII человека, являющегося лигандом тканевого фактора, экспрессия которого при увеальной меланоме часто бывает избыточной [18]. Препарат ICON-1 связывается с клетками увеальной меланомы, избыточно экспрессирующими тканевую фактор, и запускает иммунный ответ для элиминации патологически измененной ткани без взаимодействия с нормальной тканью. Набор пациентов с увеальной меланомой, которым планируется проведение энуклеации или брахитерапии, в клиническое исследование I фазы препарата ICON-1 (NCT02771340) на момент создания данной статьи продолжался.

Еще один исследуемый препарат для лечения первичной увеальной меланомы, AU-011, является вирусоподобной частицей, которая связывается с опухолевыми клетками и конъюгируется с молекулами, которые могут активироваться под инфракрасным воздействием офтальмологического лазера, что позволяет избирательно и направленно воздействовать на клетки увеальной меланомы. Такая терапия основана на доклинических данных, полученных на моделях рака яичников и рака легкого, на которых было показано, что частицы, подобные папилломавирусу человека, избирательно связываются с гепарансульфат-протеогликанами на разрывах поверхности опухолевых клеток, оставляя окружающие здоровые клетки неповрежденными [19]. Администрацией по пищевым продуктам и лекарственным средствам (FDA) США препарату AU-011 был присвоен статус орфанного, а клиническое исследование с целью изучения применения этого препарата при увеальной меланоме находится в разработке.

Новые методы терапии метастатической увеальной меланомы

Методы лечения, применяемые для меланомы кожи, в целом были неэффективны при лечении увеальной меланомы, в связи с чем стандартной терапией для распространенной увеальной меланомы не существует. Ответ метастатической меланомы на системную химиотерапию с применением режимов на основе дакарбазина или цисплатина составляет 0-10% [20,23]. Совсем недавно при метастатической увеальной меланоме была проведена таргетная терапия, направленная на механизмы МАРК и/или PI3K/Akt. При применении ингибитора киназы МАРК селуметиниба при лечении распространенной увеальной меланомы в ходе рандомизированного исследования II фазы было отмечено небольшое увеличение выживаемости без прогрессирования (ВВП) по сравнению с химиотерапией, но без улучшения ОВ. В ходе последующего исследования III фазы при применении селуметиниба и дакарбазина не было выявлено улучшения ВВП или общей выживаемости по сравнению с терапией только дакарбазином [24,26]. Терапия, направленная на печень, такая как эмболизация или инфузионная химиотерапия с введением препаратов в печеночную артерию, привела к контролю над увеальной меланомой в отдельных популяциях пациентов, но без улучшения ОВ [27,29]. Варианты терапии распространенного заболевания, изучаемые в настоящее время, включают комбинацию таргетной терапии, применение иммунотерапии и эпигенетических препаратов. С учетом

неблагоприятных исходов данного заболевания и отсутствия эффективной терапии в настоящее время срочно требуются рационально разработанные клинические исследования новых терапевтических подходов к лечению распространенной увеальной меланомы, которые должны быть приоритетными при данном заболевании.

ОСНОВНЫЕ МОМЕНТЫ

- Внекожные меланомы и немеланомные злокачественные новообразования кожи представляют собой группу биологически и клинически неоднородных заболеваний, для лечения каждого из которых требуются специфические подходы.

- Хотя блокады иммунных контрольных точек с помощью монотерапии обладают ограниченной эффективностью при распространенной увеальной меланоме, на основе многообещающих предварительных данных проводится изучение других вариантов лечения на основе иммунотерапии, включая применение новейших вариантов с перенаправлением Т-лимфоцитов, а также адаптивной терапии с переносом Т-лимфоцитов. Доклинические данные показывают эффективность эпигенетической таргетной терапии увеальной меланомы путем ингибирования гистоновой деацетилазы, а также путем направленного воздействия на бромодомен, при этом клинические исследования данной стратегии лечения продолжаются.

- Таргетная терапия и блокада иммунных контрольных точек обладают активностью при меланоме слизистых оболочек, но приводят к менее благоприятным результатам при кожной меланоме, в связи с чем требуется продолжение исследований новейших методов терапии.

- В ходе двух клинических исследований терапии распространенного рака из клеток Меркеля была отмечена противоопухолевая активность блокады иммунных контрольных точек с применением препаратов, направленно воздействующих на механизмы с участием PD-1/PD-L1. Перспективной при лечении распространенного рака из клеток Меркеля также является блокада иммунных контрольных точек в комбинации с лучевой терапией и другими видами терапии. Кроме того, критичным является также тестирование неадъювантной и/или адъювантной терапии, которое должно быть в приоритете.

- Продолжается дополнительное исследование применения ингибиторов PD-1 и PD-L1 при распространенном плоскоклеточном раке кожи и базальноклеточном раке.

Продолжение на стр. 7

Начало на стр. 5

Методы иммунной терапии увеальной меланомы

Установленная эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек при метастатической увеальной меланоме оказалась низкой, с наличием стойких ответов менее чем у 5% пациентов. В двух проспективных клинических исследованиях блокады CTLA-4 с применением ипилимумаба, а также в проспективном исследовании применения тремелимумаба была получена очень низкая частота ответа с короткой выживаемостью без прогрессирования, составившей менее 3 месяцев: в ходе исследования II фазы GEM-1 проводилась оценка применения ипилимумаба в дозе 10 мг/кг у пациентов с метастатической увеальной меланомой, не получавших лечения ранее, и у 13 пациентов, пригодных для оценки, был получен только один ответ [30]. В ходе последующего многоцентрового исследования II фазы, проводившегося Объединенной дерматологической онкологической группой (Dermatologic Cooperative Oncology Group, DeCOG), выполнялась оценка ипилимумаба, применявшегося в дозе 3 мг/кг у пациентов с метастатической меланомой, 45 из которых ранее получали лечение, а 8 – лечение ранее не получали, при этом ответов зарегистрировано не было. Медиана ВВП составила 2,8 месяца, а медиана ОВ – 6,8 месяца [31]. Проспективное многоцентровое исследование II фазы применения тремелимумаба при распространенной увеальной меланоме было досрочно прекращено из-за его нецелесообразности при отсутствии ответов у первых 11 пациентов, при этом медиана ВВП составила лишь 2,9 месяца, а медиана ОВ – 12,8 месяца, что очень похоже на обычное течение распространенной увеальной меланомы [32]. Аналогично, результаты блокады контрольных точек PD-1/PD-L1 при метастатической увеальной меланоме также были неутешительными. В результате этого на настоящий момент исследования с оценкой ингибирования PD-1/PD-L1 при увеальной меланоме были ограничены небольшим ретроспективным рядом случаев. При

ретроспективном анализе данных 25 пациентов с метастатической увеальной меланомой, получавших пембролизумаб в рамках программы расширенного доступа к терапии, было зарегистрировано два случая частичного ответа и стабилизация заболевания у 6 пациентов [33]. Самая крупная серия случаев, проанализированных по настоящему моменту, включает 58 пациентов с метастатической увеальной меланомой, получавших терапию блокаторами PD-1 или PD-L1 в девяти разных академических центрах [23]. Частота ответа составила 3,6% (два частичных ответа), а стабилизация заболевания в течение не менее 6 месяцев была отмечена у 8,9% пациентов (5 из 56 пациентов, пригодных для оценки). Медианы ВВП и ОВ составили 2,8 месяца (95% доверительный интервал (ДИ) от 2,4 до 2,8 месяца) и 7,6 месяца (95% ДИ от 0,7 до 14,6 месяца) соответственно [23]. О статусе PD-L1 в этом ретроспективном анализе не сообщалось.

В целом, клиническая польза от ингибирования иммунных контрольных точек при метастатической увеальной меланоме является небольшой, поэтому в настоящее время эти варианты терапии не должны быть стандартом лечения метастатической увеальной меланомы. Различия в опухолевом мутационном ландшафте, в соответствии с которыми увеальная меланомы характеризуется меньшим количеством генетических мутаций, могут частично объяснить худшие результаты ингибирования иммунной контрольной точки при увеальной меланоме по сравнению с кожной меланомой [34,35]. Дальнейшее исследование биологии этого конкретного варианта меланомы и ее выраженная устойчивость к моноклоновой иммунотерапии, возможно, связанная с неблагоприятным микроокружением в печени, являющейся местом наиболее частого метастатического поражения, требуют дальнейшего изучения. В настоящее время продолжают исследоваться применения пембролизумаба при метастатической увеальной меланоме (NCT02359851) и два исследования комбинированной блокады CTLA-4 и PD-1 с применением ипилимумаба и ниволумаба при метастатической увеальной меланоме

(NCT01585194 и NCT02626962). Исследование других стратегий с применением иммунотерапии продолжается, при этом получены многообещающие ранние результаты. Гликопротеин 100 (gp100) является ассоциированным с опухолью антигеном, который активно экспрессируется как при кожной, так и при увеальной меланоме [36]. Препарат IMCgp100 представляет собой рекомбинантный Т-клеточный рецептор, разрабатываемый в настоящее время, который распознает антиген gp100, представленный HLA-A2, на его целевом конце и связывает и активирует CD3+ Т-лимфоциты на его эффекторном конце, что позволяет перенаправить цитотоксические Т-клетки на gp100-экспрессирующие клетки увеальной меланомы. В первом исследовании I фазы применения IMCgp100 у человека было включено 84 HLA-A*02-положительных пациента с распространенной меланомой, в том числе 16 пациентов с распространенной увеальной меланомой [37]. Пациенты получали препарат IMCgp100 внутривенно в двух разных режимах введения: еженедельно или ежедневно в течение 4 дней каждые 3 недели. Наиболее частыми нежелательными явлениями были сыпь (у 100% пациентов), зуд (64%), гипертермия (50%) и периорбитальный отек (46%). Нежелательные явления степени 3 или 4 наблюдались преимущественно в первые 3 недели исследуемой терапии и включали сыпь (у 23% пациентов), лимфопению (8%) и гипотонию (6%), которая была связана с направлением CD3+ Т-лимфоцитов на опухолевое окружение и с высвобождением хемокинов. Впоследствии с целью снижения гипотонии, наблюдавшейся в течение первых нескольких недель терапии, был внедрен дизайн с повышением дозы у одного и того же пациента. Результаты, полученные от 15 пациентов с увеальной меланомой, включенных в это первое исследование с участием человека и пригодных для оценки, были представлены в 2016 году на конгрессе Общества исследования меланомы (Society for Melanoma Research). У большинства пациентов с увеальной меланомой, включенных в это исследование, были метастазы в печени с повышением активности лактатдегидрогеназы.

Частичный ответ через 8 недель был получен у 20% пациентов (три пациента), а стабилизация заболевания – у 47% пациентов (семь пациентов) с увеальной меланомой. Частота контроля над течением заболевания через 16 недель составила 53%, а через 24 недели – 40% [38]. На основе этих многообещающих результатов в настоящее время проводится исследование I/II фазы применения препарата IMCgp100 у пациентов с распространенной увеальной меланомой с режимом с повышением доз у одного и того же пациента (NCT02570308), при этом в разработке находится опорное рандомизированное клиническое исследование.

Продолжается исследование других вариантов иммунотерапии при увеальной меланоме. В исследовании вакцинации дендритными клетками у 14 пациентов с метастатической увеальной меланомой было получено 4 ответа, а медиана ОВ составила 19,2 месяца [39]. В настоящее время ведется набор в исследование II фазы с применением аутологичных лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, при метастатической увеальной меланоме (NCT01814046).

Эпигенетическая терапия увеальной меланомы

С учетом того, что по сравнению с кожной меланомой увеальная меланомы является генетически простым заболеванием, характеризующимся небольшими соматическими нарушениями [34,35], в патогенезе увеальной меланомы могут иметь важное значение другие факторы, например, эпигенетические изменения. Это подтверждается данными о том, что гены, связанные с фенотипом II класса с высоким риском, такие как PHLDA1, регулируются, по всей видимости, посредством эпигенетических изменений [40]. Кроме того, данные доклинических исследований, проведенных на линиях клеток увеальной меланомы, подтверждают роль ингибиторов гистоновой деацетилазы (HDACi) в обратном развитии фенотипических и биохимических изменений клеток, связанных с утратой VAP1 и с метастатическим потенциалом в клетках увеальной меланомы [41,42]. В линиях клеток увеальной

меланомы эпигенетическая модификация с применением четырех различных HDACi (включая вальпроевую кислоту, трихостатин А, препарат LBH-589 или панобикостат и вориностат) приводила к остановке клеточного цикла в фазе G1, дифференцировке меланоцитов и к экспрессии генов, согласующимся с возвращением к I фенотипу [42]. Кроме того, вальпроевая кислота могла подавлять рост увеальной меланомы in vivo. В настоящее время продолжается клиническое исследование применения вориностата при метастатической увеальной меланоме (NCT01587352). Также применение HDACi исследуется в качестве варианта адъювантной терапии в ходе продолжающегося клинического исследования адъювантно-го применения сунитиниба или вальпроевой кислоты у пациентов с увеальной меланомой с высоким риском (NCT02068586). Недавно полученные доклинические данные показывают, что эпигенетическая терапия с направленным воздействием на бромодомен и на белки из семейства экстратерминального домена (BET) может быть перспективным новым методом терапии увеальной меланомы. Семейство белков BET, в том числе белки BRD2, BRD3, BRD4 и BRDT, являются эпигенетическими регуляторами, которые связываются с ацетилированными остатками лизина на гистонах и управляют сборкой ядерных комплексов, регулирующих репликацию ДНК, ремоделирование хроматина и транскрипцию [43,44]. BRD4 является ключевым регулятором удлинения транскрипции путем привлечения положительного фактора комплекса удлинения транскрипции к хроматину и активации РНК-полимеразы 2-зависимой транскрипции. Он считается неонкогенным регулятором опухолевого роста, в частности, путем активации транскриптома Мус [45]. При ингибировании BET в ходе доклинических исследований была выявлена противоопухолевая активность при гематологических заболеваниях [45,46] и в отдельных солидных опухолях [47,50]. С учетом относительно высокой наблюдаемой частоты амплификации Мус и доклинических данных, подтверждающих таргетное эпигенетическое воздействие при увеальной меланоме, предполагается, что увеальная меланомы может быть особенно восприимчивой к таргетному воздействию BET [51]. В ходе доклинических исследований у препарата JQ1, ингибитора BET первого поколения, который конкурентно вытесняет BRD4 из ацетилированных гистонов, была выявлена сильная цитотоксическая активность в линиях клеток с мутациями GNAQ и GNA11, но не в клетках «дикого» типа [52]. При микроматричном анализе клеточных линий, обработанных препаратом JQ1, были выявлены изменения экспрессии генов, участвующих в регуляции клеточного цикла, апоптозе и в ответе на повреждение ДНК. Интересно, что сопутствующее отсутствие реакции со стороны Bcl-xL и Rad51, яв-

Продолжение на стр. 9



НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

1-2 марта 2018, Интерконтиненталь Москва Тверская







Начало на стр. 7

ляющихся регуляторами апоптоза и ответа на повреждение ДНК соответственно, было достаточным для того, чтобы запустить апоптоз, не зависящий от экспрессии Мус [52]. В настоящее время низкомолекулярные ингибиторы белков ВЕТ находятся в клинической разработке. На основе интригующих доклинических данных может быть гарантировано проведение клинического исследования ингибирования белка ВЕТ при увеальной меланоме.

Меланомы слизистых оболочек

Биология и клинические исходы меланомы слизистых оболочек значительно отличаются от таковых у кожной меланомы. Недавний анализ обновленных данных о выживаемости при разных подтипах меланомы был основан на информации, полученной от 3445 пациентов, страдавших метастатической меланомой в период с 2000 по 2013 годы, в том числе от 237 пациентов с меланомой слизистых оболочек [6]. Медиана ОВ у пациентов с распространенной меланомой слизистых оболочек составила 9,1 месяца (95% ДИ от 7,6 до 9,8), что было значительно короче, чем у пациентов с меланомой других подтипов, в том числе с увеальной меланомой. Эта тенденция, по всей видимости, продолжалась даже в последние годы, поскольку она сохранялась даже в когорте пациентов, у которых заболевание было диагностировано в период с 2011 по 2013 годы. Заметных различий в выживаемости при разных вариантах меланомы слизистых оболочек, определяемых по месту первичного заболевания (аноректальная область, голова и шея, вульвовагинальная область или другая), не было.

BRAF-активирующие мутации гораздо реже встречаются в меланоме слизистых оболочек, чем в кожной меланоме, в то время как мутации KIT чаще встречаются при меланоме слизистых оболочек. Секвенирование генома 10 меланом слизистых оболочек показало, что скорость соматических мутаций была значительно ниже, чем при кожной меланоме, возникшей в результате воздействия солнечного света, и что в опухолях слизистой оболочки присутствовало большее количество копий и структурных изменений [53]. Хотя данные с прямыми сравнениями отсутствуют, в одном кратком обзоре было показано, что мутации KIT наблюдаются чаще в меланоме из вульвовагинальной и анальной областей, чем в синоназальной меланоме [54]. В ходе исследования 467 меланом аноректальной области драйверные мутации были выявлены в 95% опухолей [55]. Измененные гены включали KIT, NF1, другие элементы каскада MAPK и SF3B1.

С другой стороны, в ходе небольшого исследования меланомы женских половых путей была выявлена низкая мутационная нагрузка на гены в путях MAPK/ERK, PI3K/AKT и GNAQ/11 [56]. При другом исследовании меланомы, развив-

шейся из женских половых путей, было установлено, что при этом типе опухолей мутации NRAS встречались чаще мутаций KIT (21% в сравнении с 4%) [57]. Среди мутаций, выявленных в этом исследовании, 3 NRAS-мутации были в экзоне 3 (кодон 61), одна была в экзоне 2 (кодон 12), а мутация KIT находилась в экзоне 17 (кодон 820).

Молекулярно-таргетная терапия, направленная на KIT как на онкогенный драйвер

В связи с частотой мутаций KIT и других генетических aberrаций, таких как амплификация гена, в меланоме слизистых оболочек в качестве потенциального средства для лечения был изучен иматиниб. В ходе многоцентрового исследования II фазы, проводившегося в одной группе, 28 пациентов с распространенной или нерезектабельной меланомой с мутацией или с амплификацией KIT получали лечение иматинибом в дозе 400 мг 2 раза в сутки [58]. Из 13 пациентов с меланомой слизистых оболочек в этом исследовании у четырех была стабилизация заболевания (отмеченная в течение 10-20 недель), у одного был переходящий частичный ответ, у одного был частичный ответ, длившийся 53 недели, а еще у одного был полный ответ, сохранявшийся в течение 95 недель. Относительное количество ответов было аналогично таковому в исследовании с участием пациентов с акральными меланомами с aberrациями KIT (у одного из 10 пациентов был полный ответ, а у 2 пациентов из 10 был частичный ответ). В последующем исследовании II фазы 43 пациента с мутацией или амплификацией KIT, в том числе 11 с меланомой слизистых оболочек, получали иматиниб в дозе 400 мг в сутки. У четырех пациентов с меланомой слизистых оболочек на момент прогрессирования заболевания на низкой дозе доза иматиниба была повышена до 800 мг в сутки, однако меланомы не отвечали на эту более высокую дозу. Токсичность, отмеченная при этом режиме терапии, представляла собой дозозимитирующие отек, тошноту, усталость и анорексию степени 3 или 4. Результаты анализа в подгруппах для группы меланомы слизистых оболочек не сообщались, но в общей когорте у 10 пациентов (23%) был получен частичный ответ, а у 13 пациентов была стабилизация заболевания через 8 недель или позже. Медиана ВВП составила 3,5 месяца. В более позднем исследовании II фазы с применением иматиниба 400 мг в сутки у 24 пациентов с меланомой с мутацией или амплификацией KIT у семи пациентов был частичный ответ, а у пяти была стабилизация заболевания, продолжавшаяся от 3 до 11 месяцев [60]. Объективные ответы были отмечены у 17 пациентов с меланомой слизистых оболочек. Следует отметить, что у всех пациентов с ответом были мутации KIT и ни у одного из таких пациентов не было амплификации KIT. Частота ответов на терапию иматинибом стала поводом для исследования эффектов других ингибиторов тирозинкиназы в популяции

пациентов с меланомой слизистых оболочек. В раннем отчете по использованию дазатиниба у двух пациентов с меланомой слизистых оболочек с мутацией KIT L576P сообщалось о быстром радиологическом ответе в обоих случаях, а также об улучшении контроля над симптомами у одного из пациентов, но эти ответы были кратковременными (от 3 до 4 месяцев) [61]. Совсем недавно, на ежегодном съезде ASCO в 2016 году, были представлены данные по второму этапу исследования E2607, проводимого объединенной группой в США [62]. В этом исследовании пациенты получали по 70 мг дазатиниба перорально 2 раза в сутки. В первом этапе участвовал 51 пациент с акральными меланомой, меланомой слизистых оболочек или с меланомой кожи на фоне повреждения кожи в результате длительного воздействия солнечного света вне зависимости от статуса мутаций, у троих из которых оказались мутации KIT, а во втором этапе участвовали 22 пациента с меланомой с мутацией KIT. Следует отметить, что набор в это исследование был замедлен в результате быстрого внедрения в лечение пациентов с распространенной меланомой слизистых оболочек с мутациями KIT таких препаратов, как иматиниб и дазатиниб, в результате полученного опыта и общего энтузиазма в отношении молекулярно-таргетной терапии, особенно для болезни, которая исторически была очень трудной для лечения. В ходе этих двух этапов у 29 пациентов была меланомы слизистых оболочек, а у трех пациентов был частичный ответ, однако эти ответы произошли не только у пациентов с мутациями KIT, но и у пациентов с опухолями с немутантным KIT, предположительно потому, что дазатиниб является «грязным» ингибитором киназы без специфичности в отношении KIT. Нилотиниб также был испытан в ходе небольшого исследования у пациентов с распространенной меланомой с мутацией KIT, рефрактерной как минимум к одному применявшемуся ранее ингибитору KIT, или с метастатическим поражением головного мозга. Из 19 пациентов с меланомой слизистых оболочек в этом исследовании только у двух были частичные ответы, при этом была отмечена высокая частота дозозимитирующей токсичности [63].

Общий статус KIT-таргетной терапии при меланоме слизистых оболочек остается предметом иссле-

дования, включая усилия с целью лучшего понимания зависимости клеток, содержащих данную мутацию, от KIT и других путей, на которые можно направлено воздействовать низкомолекулярными препаратами или препаратами других классов. Однако до сих пор ответы на эти препараты не были длительными, поскольку они были связаны со злокачественными новообразованиями, активируемыми отдельными механизмами, такими как хронический миелолейкоз и стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта; в связи с этим важно изучить механизмы как внутренней, так и приобретенной устойчивости к ингибированию KIT. Обнаружено, что клетки меланомы с приобретенной устойчивостью к ингибированию KIT активируют передачу сигналов от MAPK и PI3K и остаются чувствительными к одновременному ингибированию этих путей [64]. Могут быть выявлены варианты вертикального или горизонтального ингибирования более чем одного пути с помощью молекулярно-таргетной терапии. Хотя устойчивость к этим монокомпонентным ингибиторам киназы при полных дозах может быть ограничена, многие проявления токсичности являются перекрывающимися и могут позволить исследовать полные или почти полные дозы препаратов каждого из классов.

Ингибиторы иммунных контрольных точек при меланоме слизистых оболочек

Применение ипилимумаба в популяции пациентов с меланомой слизистых оболочек было описано в нескольких исследованиях, во всех из которых принимали участие только пациенты, уже получавшие системную терапию, обычно включавшую моно- или комбинированную химиотерапию, которая обеспечивает очень низкие (менее 10%) показатели объективного ответа в этой популяции больных меланомой. В одном небольшом отчете по шести пациентам с меланомой слизистых оболочек, пригодным для оценки, у одного пациента был частичный ответ, что соответствовало количеству, ожидаемому на основании данных по кожной меланоме [31,65]. Частота контроля над заболеванием, определяемого как стабилизация заболевания в течение не менее 12 недель плюс

все объективные ответы, составила 50%, однако ни один из пациентов не дожил до 2-летней конечной точки. Еще в одной ретроспективной серии, включавшей случаи 33 пациентов с метастатической меланомой слизистых оболочек, получавших терапию ипилимумабом после прогрессирования на фоне цитотоксической химиотерапии, частота общего ответа составила 6,7%, с одним случаем полного ответа и одним случаем частичного ответа. У 6 пациентов была выявлена стабилизация заболевания. Частота контроля над заболеванием, составившая 24%, была очень похожа на показатель, зарегистрированный в более поздней популяции больных с разными меланомами [66]. В самом крупном исследовании, о котором сообщалось по настоящему моменту, принял участие 71 пациент с метастатической меланомой слизистых оболочек, по поводу которой ранее проводилось лечение в итальянской программе расширенного доступа к ипилимумабу [67]. В этой группе частота контроля над течением заболевания составила 36%, а частота общего ответа – 12%. Частота случаев токсичности связанной с иммунитетом, была при меланоме слизистых оболочек такой же, как и в популяции пациентов с любыми меланомами.

В небольшой серии случаев подробно описывается использование комбинации ипилимумаба и наружной дистанционной лучевой терапии у четырех женщин с местными рецидивами меланомы слизистых оболочек влагалища или шейки матки [68]. Больные получили до 4 доз ипилимумаба в сочетании с лучевой терапией в дозах от 3000 до 6020 cГр. У двух больных были нежелательные явления 3 степени (колит и дерматит, в обоих случаях связанные с лучевой терапией, при этом вклад антител, блокирующих контрольные точки, определить было нельзя). У одной больной был полный ответ на комбинированную терапию, и она не получила хирургического лечения. Трех больным после комбинированной терапии была выполнена резекция опухоли, и у двух на этот момент была остаточная меланомы. После резекции жизнеспособной опухоли у двух больных не было проявлений заболевания в течение 20 и 38 месяцев.

Недавно полученные данные показали, что ингибиторы PD-1

Продолжение на стр. 11

23-24 МАРТА 2018
Digital October, Москва

Конференция
ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ –
РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Начало на стр. 9

эффективны у пациентов с меланомой слизистых оболочек, хотя показатели ответа могут быть несколько ниже, чем при кожной меланоме. Shoushtari et al. [69] сообщили, что при применении ниволумаба или пембролизумаба в первой или последующих линиях терапии частота объективного ответа у 35 пациентов с меланомой слизистых оболочек составила 23% (95% ДИ от 10% до 40%). У большинства этих пациентов было заболевание M1c с метастазами в головном мозге; в большинстве случаев BRAF, NRAS или KIT были немутантными. Более 75% пациентов получали терапию ранее, чаще всего ипилимумабом, с прогрессированием заболевания без изначального ответа [69]. У 5 из 24 пациентов с меланомой слизистых оболочек, не получивших пользы от ранее проведенной терапии ипилимумабом, был объективный ответ на ингибитор PD-1. Оценка данных 84 пациентов с меланомой слизистых оболочек, получавших лечение пембролизумабом в ходе исследований KEYNOTE-001, 002 и 006, была представлена в краткой форме. Частота общего ответа в этом исследовании составила 19% (95% ДИ от 12% до 29%), при этом ответы были стойкими и сохранялись до 27 месяцев. Следует отметить, что активность наблюдалась как у пациентов, получавших ранее лечение ипилимумабом, так и у пациентов, не получавших лечения ранее [70]. По результатам недавно проведенного объединенного анализа данных 86 пациентов с меланомой слизистых оболочек, получивших ниволумаб как в виде монотерапии, так и в сочетании с ипилимумабом, была установлена аналогичная частота ответа при

монотерапии ниволумабом (23%), но лучший ответ на комбинацию ниволумаба и ипилимумаба (37%) [71]. Токсичность у пациентов с меланомой слизистых оболочек была аналогична токсичности, отмеченной при этих же режимах терапии у пациентов с кожной меланомой. На основе этих данных комбинированная терапия ниволумабом и ипилимумабом может быть предпочтительным режимом у пациентов с меланомой слизистых оболочек, которые могут перенести такую терапию. Роль опухолевых биомаркеров, таких как иммуногистохимическая экспрессия PD-L1, в отношении определения возможной пользы от терапии остается при меланоме слизистых оболочек не яснее, чем при меланоме кожи и ряде других злокачественных новообразований.

Направления исследований

Текущие направления исследований включают исследования новейших тирозинкиназ, а также комбинаций таргетной терапии с иммунотерапией в данной популяции пациентов. Как и при таргетной терапии при других онкологических показаниях, ответы на ингибиторы тирозинкиназы могут быть ограничены по длительности из-за первичной или приобретенной устойчивости к этим препаратам. Применение ингибитора нескольких киназ может обойти или предотвратить развитие устойчивости к таргетным препаратам. С другой стороны, естественное течение быстрого прогрессирования заболевания слизистых оболочек может не дать времени, которое необходимо для первичного ответа на иммунотерапию. Таким образом, комбинация препаратов этих категорий может дать синер-

гичный эффект, который позволит преодолеть эти препятствия к ответу со стороны заболевания.

НЕМЕЛАНОМНЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ КОЖИ

Немеланомные злокачественные новообразования кожи являются наиболее частыми злокачественными новообразованиями человека и самыми частыми злокачественными новообразованиями у лиц европеоидной расы. Приблизительно от 57% до 80% немеланомных злокачественных новообразований кожи составляет базальноклеточный рак, а 20-25% таких злокачественных новообразований составляет плоскоклеточный рак кожи. Рак из клеток Меркеля довольно редок, но при этом является все чаще отмечаемым немеланомным злокачественным новообразованием кожи, даже в большей степени связанным с иммуносупрессией, старшим возрастом и повреждениями, вызванными ультрафиолетовым облучением, чем другие виды немеланомных злокачественных новообразований кожи. Немеланомные злокачественные новообразования кожи представляют собой серьезную общемировую нагрузку на экономику и здоровье. В США немеланомные злокачественные новообразования кожи диагностируются каждый год более чем у 2,1 миллиона человек, при этом подавляющее большинство таких новообразований (80-90%) располагаются в областях головы и шеи, подверженных воздействию солнечного света. Общая смертность в результате немеланомных злокачественных новообразований кожи в целом низкая, хотя рак из клеток Меркеля является очень агрессивным

злокачественным новообразованием, при котором смертность, обусловленная заболеванием, составляет от 20% до 50%, что отражает высокую частоту диссеминации заболевания на момент его диагностики, особенно при крупных первичных опухолях, которые часто ошибочно принимаются за доброкачественные опухоли или за базальноклеточный рак. Все три типа немеланомных злокачественных новообразований кожи, обсуждаемые в этом исследовании, характеризуются риском местного рецидива, который, в некоторых случаях, может быть определен по специфическим клиническим и патологическим особенностям, таким как размер и локализация первичной опухоли [73]. Риск агрессивного плоскоклеточного рака кожи и рака из клеток Меркеля исключительно высок у пациентов с иммуносупрессией, таких как лица с трансплантацией солидных органов, особенно если у таких пациентов в анамнезе уже имеется повреждение кожи под действием солнечного света [74].

На основе действующих руководств основное лечение немеланомных злокачественных новообразований кожи является хирургическим. Для предотвращения местных рецидивов необходимо выполнить полное иссечение первичной опухоли, в идеале – операцию по методу Моса или микрографическую операцию. Безопасные края резекции для плоскоклеточного рака кожи и базальноклеточного рака находятся обычно в диапазоне от 0,5 до 1 см, в то время как при раке из клеток Меркеля минимальный рекомендуемый отступ края резекции составляет от 1 до 2 см. Операция Моса и микрографическое иссечение позволяют провести оценку полноты резекции опухоли на замороженных или залитых парафином образцах опухоли соответствующим образом. Эта методика является стандартом лечения в особенности при немеланомных злокачественных новообразованиях лица и при рецидивирующих опухолях. Селективная диссекция лимфатических узлов при хирургическом лечении плоскоклеточного рака кожи или базальноклеточного рака кожи не рекомендуется. С другой стороны, при раке из клеток Меркеля селективная диссекция лимфатических узлов установлена в качестве стандартной процедуры. Селективная диссекция лимфатических узлов дает возможность оценить состояние региональных лимфатических узлов на наличие скрытого заболевания и для правильного выбора дальнейшего лечения. Обычно пациентам с поражением лимфатических узлов, удаленных при селективной лимфаденэктомии, выполняется полная лимфаденэктомия. Адьювантная лучевая терапия обычно рекомендована пациентам с раком из клеток Меркеля с высоким риском и дает лучший местный контроль при значительно сниженной частоте местных рецидивов при использовании адьювантной лучевой терапии с типичной дозой 50-60 Гр, условно фракционированной на дозы по 2 Гр. Эффективность адьювантной терапии при плоскоклеточном или базальноклеточном раке кожи не

доказана. В результате в большинстве центров пациентам не предлагается ни адьювантная лучевая терапия, ни системная терапия, даже если по оценкам у них имеется высокий риск рецидива.

Плоскоклеточный рак кожи

Несмотря на стандартное использование при распространенном плоскоклеточном раке кожи оперативного лечения и лучевой терапии, не у всех пациентов удается добиться излечения. В недавней работе [75] клинические признаки, такие как толщина опухоли более 6 мм, локализация на ухе или вблизи уха и иммуносупрессия, были связаны с повышенным риском местного рецидива и смерти. По настоящий момент удовлетворительное системное лечение распространенного плоскоклеточного рака кожи не было установлено из-за низкого терапевтического индекса цитотоксических препаратов и недостаточной информации по иммунотерапии. У пациентов с медицинскими противопоказаниями к хирургическому вмешательству или лучевой терапии раньше обычно применялись схемы терапии на основе препаратов платины, как в виде монотерапии, так и в комбинациях с другими препаратами. Однако, несмотря на высокую частоту ответа, составляющую до 80%, медиана его продолжительности составляет всего лишь от 4 до 6 месяцев. Нет никаких доказательств того, что химиотерапия оказывает влияние на ОВ при немеланомных злокачественных новообразованиях кожи, а данные проспективных рандомизированных клинических исследований по этому вопросу отсутствуют.

В связи с тем, что при плоскоклеточном раке кожи часто отмечается избыточная экспрессия EGFR, было изучено применение антител к EGFR для лечения распространенного заболевания. В ходе исследования II фазы применения цетуксимаба у 36 пациентов была достигнута частота ответа 45%, но с относительной короткой продолжительностью ответа, составившей 4 месяца [76]. В некоторых случаях цетуксимаб использовался в сочетании с лучевой терапией, как при раке головы и шеи, причем были получены некоторые подтверждения контроля над течением болезни, но влияние на ОВ установлено не было. В ходе исследования неадьювантной терапии была отмечена активность лапатиниба (у двух из восьми пациентов был регресс заболевания), что может потребовать дальнейшей оценки применения данного препарата по этим показаниям, а также у пациентов с ослабленным иммунитетом и с более распространенным плоскоклеточным раком кожи [77]. В связи с большим количеством мутаций в большинстве плоскоклеточных раков кожи [78], а также специфической генетической УФ-сигнатурой и избыточной экспрессией PD-L1 в кератоцитах, блокада пути PD-1/PD-L1 является перспективным новым подходом к лечению. Совсем недавно появились сообщения о пользе антител к PD-1 в некоторых случаях у па-

ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЕ СТРЕССОВОЕ РАССТРОЙСТВО У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

По данным одного из исследований, опубликованных Chan и соавторами в журнале Cancer, у 1/5 больных злокачественными новообразованиями развивается посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) спустя несколько месяцев после постановки диагноза, а у большинства из них оно сохраняется спустя годы. Авторы делают вывод о необходимости ранней диагностики и лечения этого состояния.

Посттравматическое стрессовое расстройство диагностируют у людей, переживших психотравмирующую ситуацию. Наиболее известны и изучены проявления ПТСР у участников военных действий («вьетнамский синдром»). У людей, страдающих ПТСР, долгое время после травмирующих событий сохраняется высокий уровень тревожности. Они испытывают психопатологические репереживания («флешбэки») — внезапно и непроизвольно переживают травмирующий опыт снова и снова.

В опубликованном исследовании приняли участие 469 взрослых пациентов, имеющих различные виды злокачественных опухолей, которые были выявлены в течение 1 месяца до включения в исследование. Оценка выраженности ПТСР происходила на момент начала исследования, а также через 6 месяцев и через 4 года от момента диагностики онкологического заболевания.

В соответствии с полученными результатами у 21,7% участников спустя 6 месяцев от постановки диагноза развивалось ПТСР. У 6,1% больных симптомы ПТСР сохранялись в течение как минимум 4 лет после выявления злокачественного новообразования. Несмотря на то, что с течением времени уровень ПТСР снизился, у 1/3 пациентов его симптомы сохранились или усугубились через 4 года.

Ученые также обратили внимание, что наименьшему риску развития ПТСР оказались подвержены больные раком молочной железы. Спустя 6 месяцев после постановки диагноза оно развивалось у них в среднем в 3,7 раза реже, чем у других пациентов. Причиной этого исследователи считают специальные программы, направленные на реабилитацию больных раком молочной железы. Эти программы часто включают психологическое консультирование и работу в группах взаимной поддержки.

Авторы работы предполагают, что, поскольку многие больные онкологическими заболеваниями предпочитают не рассказывать о своих эмоциях во время лечения, уровень стресса у них оказывается выше. По мнению ученых, организация психологической помощи больным поможет снизить распространенность ПТСР.

Источник: Chan C, Ng C, Taib N, et al. Course and predictors of post-traumatic stress disorder in a cohort of psychologically distressed patients with cancer: a 4-year follow-up study. Cancer. 2018 Jan 15; 124(2): 406-416.

Продолжение на стр. 12

Начало на стр. 11

циентов с распространенным или метастатическим плоскоклеточным раком кожи, причем сильно выраженные и полные ответы иногда достигались даже у пациентов, получавших интенсивное противопухольное лечение ранее [79-81]. В 2016 году было начато исследование II фазы нового антитела к PD-1 – REGN 2810 – у пациентов с местнораспространенным и метастатическим плоскоклеточным раком кожи, которым невозможно провести хирургическое лечение или лучевую терапию (NCT02760498).

Базальноклеточный рак

Подавляющее большинство случаев базальноклеточного рака легко поддается лечению с помощью обычного хирургического вмешательства, но нерезектабельные или, реже, метастатические заболевания лечить очень трудно. Путь передачи сигнала «sonic hedgehog» был идентифицирован как критически важный для прогрессирования базальноклеточного рака и обычно ассоциируется с мутациями в гене-супрессоре опухоли PATCHED и с опухолевым онкогеном SMOOTHENED. Конкурентные ингибиторы SMOOTHENED, а именно висмодегиб и сонидегиб, были разработаны несколько лет назад и в настоящее время зарегистрированы на основе данных по ответам при неоперабельном и/или метастатическом базальноклеточном раке.

В многоцентровое, международное нерандомизированное исследование ERIVANCE было набрано 104 пациента с местнораспространенным и метастатическим базальноклеточным раком, которые получали терапию висмодегибом в постоянной дозе 150 мг/сут. [82]. У пациентов с метастатическим базальноклеточным раком частота ответа составила 30%, в то время как у пациентов с местно-распространенным базальноклеточным раком частота

ответа составила 43%, включая полный ответ, частота которого была 21%. Типичные нежелательные явления включали мышечные спазмы, алопецию, дисгевзию, снижение массы тела и усталость. На основании результатов этого исследования висмодегиб был лицензирован Администрацией по пищевым продуктам и лекарственным средствам (FDA) США и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) в качестве препарата для лечения распространенного базальноклеточного рака. В последующее крупное исследование безопасности висмодегиба (STEVIE) было набрано 1227 пациентов с местнораспространенным или метастатическим базальноклеточным раком [83]. При промежуточном анализе были подтверждены ранее полученные результаты с объективным ответом, отмеченным у 302 из 453 (66,7%) пациентов с местно-распространенным заболеванием, у половины из которых были полные ответы. У 29 пациентов с метастатическим базальноклеточным раком частота ответа составила 37,9% (два полных ответа и девять частичных ответов). В этом исследовании безопасности не было отмечено нежелательных явлений, связанных исследуемой терапией, которые не были бы отмечены ранее.

Совсем недавно другой ингибитор пути hedgehog, сонидегиб, был изучен в ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования II фазы (BOLT) [84]. В этом исследовании проводилось сравнение двух разных доз сонидегиба (200 мг или 800 мг перорально ежедневно) с применением объективного ответа в качестве первичной конечной точки. У 20 пациентов из 55 (36%), получавших сонидегиб в дозе 200 мг, и у 39 пациентов из 116 (34%), получавших сонидегиб в дозе 800 мг, был получен объективный ответ. По сравнению с дозой 800 мг переносимость дозы 200 мг была лучше, при этом исследуемую те-

рапию в каждой из групп терапии прекратили 36% и 22% пациентов соответственно. В этом исследовании были отмечены только типичные нежелательные явления, характерные для ингибиторов пути sonic-hedgehog. Эти результаты привели к тому, что FDA и EMA лицензировали сонидегиб в дозе 200 мг в день в качестве средства для лечения пациентов с местнораспространенным и метастатическим базальноклеточным раком. С точки зрения скорости ответа и переносимости четких различий между висмодегибом и сонидегибом нет.

Хотя ингибиторы пути hedgehog приводят к ответам примерно у 60% пациентов с неоперабельным базальноклеточным раком и множественным базальноклеточным раком в рамках синдрома базальноклеточного рака, в том числе приблизительно 30% полных ответов, многие пациенты прекращают лечение, несмотря на продолжающийся ответ, из-за проявлений токсичности, в основном из-за усталости, дисгевзии и мышечных спазмов. Поскольку химиотерапия на основе препаратов платины и ингибиторов EGFR только изредка применяется для лечения базальноклеточного рака и не обеспечивает длительный эффект, сохраняется критическая потребность в разработке новых подходов терапии базальноклеточного рака.

Обоснованием для использования антител к PD-1 при базальноклеточном раке является известное высокое количество мутаций и четкая генетическая UV-сигнатура [85]. Недавно были опубликованы сообщения об успешном лечении распространенного базальноклеточного рака антителами к PD-1 [79,81]. В ходе продолжающегося исследования I фазы REGN2810 у пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями (NCT02383212) была открыта расширенная группа терапии для больных базальноклеточным раком с прогрессированием или

непереносимостью терапии ингибитором пути hedgehog.

Карцинома Меркеля

У пациентов с карциномой Меркеля часто выявляются местные, регионарные и удаленные метастазы. У пациентов, которые не являются хорошими кандидатами на хирургическое лечение или лучевую терапию, системная химиотерапия обычно проводится с учетом биологического сходства рака из клеток Меркеля и мелко-клеточного рака легкого в отношении агрессивности и частого (более 50% ответов), но краткосрочного (в среднем менее 6 месяцев) ответа на химиотерапию препаратами на основе платины с лучевой терапией или без таковой. Старший возраст и сопутствующие заболевания, имеющиеся у многих пациентов с распространенной карциномой Меркеля, ограничивают их способность переносить химиотерапию. В ходе двух исследований, данные по которым были опубликованы в 2016 году, была показана эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек у пациентов с распространенной и метастатической карциномой Меркеля. Авелумаб, моноклональное антитело к PD-L1, был изучен в исследовании II фазы у больных, рефрактерных к химиотерапии. В исследовании было установлено, что частота ответа у 88 пациентов составила 31,8%, при этом у восьми пациентов были полные ответы, а у 20 пациентов – частичные. Интересно, что на момент проведения анализа ответы продолжались у 82% пациентов (медиана наблюдения составила 10,4 месяца) [86]. В ходе еще одного исследования II фазы проводилось изучение пембролизумаба (антитело к PD-1) у пациентов, не получавших ранее лечения. Ответ был отмечен у 56% пациентов из 25 пригодных для оценки и включал четыре полных ответа. При медиане наблюдения, составившей 33 недели, рецидив был отмечен только у двух пациентов с ответом из 14.

Интересно, что ответы не зависели от наличия полиомавируса клеток Меркеля в опухоли [87].

Эти обнадеживающие данные привели к недавнему принятию имеющихся антител к PD-1 пембролизумаба и ниволумаба (еще не изученных при раке из клеток Меркеля) в качестве нового стандарта терапии при распространенном раке клеток Меркеля [88,89]. Весьма вероятно, что эти антитела к PD-1 (пембролизумаб) / PD-L1 (авелумаб) станут новой основой для разработки еще более мощных схем иммунотерапии, которые могут включать лучевую терапию и применяться в рамках адъювантной терапии этого агрессивного, но высокоиммуногенного рака.

ВЫВОДЫ

Биологическая и клиническая неоднородность злокачественных новообразований кожи и внекожных меланом предоставляет ряд уникальных возможностей и нерешенных проблем для доклинических и клинических исследователей. Разные ответы на разные варианты молекулярно-таргетной и иммуномодулирующей терапии дают возможность оценить биомаркеры чувствительности и механизмы первичной и вторичной устойчивости. Редкость некоторых из этих злокачественных новообразований, особенно распространенных, является проблемой, которую исследователи могут преодолеть с растущим пониманием этих заболеваний и расширяя сотрудничество друг с другом. Как описано выше, в нашем понимании биологии и лечения пациентов с распространенными внекожными меланомами и немеланомными злокачественными новообразованиями кожи достигнуты важные успехи, которые приведут к улучшению результатов лечения таких пациентов.

Список литературы представлен на сайте RosOncoWeb (Раздел "Новости онкологии", 29.01.2018)

КОНГРЕСС ESMO ASIA 2017: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ НОВОГО РЕЖИМА ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ (результаты клинического исследования III фазы AXERT)

В одном из рандомизированных исследований, представленных на прошедшем недавно конгрессе ESMO Asia 2017, были доложены результаты, подтверждающие эффективность и безопасность нового режима второй линии терапии больных метастатическим колоректальным раком (KPP; abstract LBA3_PR).

Известно, что с целью замены внутривенного 5-фторурацила в терапии больных KPP широко изучались оральные фторпиримидины. Капецитабин в комбинации с оксалиплатином (XELOX) оказались сопоставимыми по эффективности и безопасности с лейковорином, 5-фторурацилом и оксалиплатином (FOLFOX) в лечении распространенного процесса и в адъювантной терапии больных KPP. Тем не менее,

комбинация капецитабина и иринотекана (XELIRI) уступила режиму с включением лейковорина, 5-фторурацила и иринотекана (FOLFIRI) по тем же показателям.

Позже был разработан модифицированный режим XELIRI (mXELIRI), который включал в себя редуцированные дозы иринотекана (200 мг/м² в 1-й день) и капецитабина (1600 мг/м² 1-14 дни). В комбинации с бевацизумабом (Авастин) режим обладал приемлемым профилем безопасности, а по эффективности был сопоставим с комбинацией режима XELOX с бевацизумабом.

Вслед за этим было разработано исследование AXERT (Asian XELIRI Project). Целью проведения этого многоцентрового открытого рандомизированного исследования III фазы была оценка эффективности

и безопасности режимов mXELIRI и FOLFIRI в комбинации с бевацизумабом (или без него) во второй линии терапии больных метастатическим KPP.

В общей сложности в исследовании приняли участие 650 больных в возрасте ≥20 лет с гистологически подтвержденным нерезектабельным KPP. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы, одна из которых получала химиотерапию по схеме mXELIRI ± бевацизумаб каждые 3 недели, а вторая – FOLFIRI ± бевацизумаб каждые 2 недели. Стратификация больных была выполнена с учетом страны (Япония vs Южная Корея vs Китай), общесоматического статуса по шкале ECOG (0-1 vs 2), числа органов метастатического поражения (1 vs >1), предшествующей терапии

оксалиплатином (да vs нет) и сопроводительной терапии бевацизумабом (да vs нет).

При медиане наблюдения 15,8 мес. медиана общей выживаемости составила 16,8 мес. в группе mXELIRI и 15,4 мес. в группе FOLFIRI (OP=0,85; 95% ДИ 0,71-1,02; p<0,0001). При оценке медианы выживаемости без прогрессирования статистически значимой разницы выявлено не было (8,4 мес. и 7,2 мес. соответственно; OP=0,95; 95% ДИ 0,81-1,11; p=0,5078).

Частота нежелательных явлений 3-4 степени была значительно ниже в группе больных, получавших mXELIRI (p<0,0001). Среди них чаще всего встречалась нейтропения (16,8% в группе mXELIRI и 42,9% в группе FOLFIRI; p<0,0001). Частота диареи 3-4 степени была

одинаково низкой в обеих группах (7,1% и 3,2% соответственно; p=0,0443). Аналогичные результаты по эффективности и безопасности были получены при проведении подгруппового анализа.

На основании полученных данных авторами был сделан вывод о том, что модифицированный режим XELIRI в комбинации с бевацизумабом (или без него) обладает не только не меньшей эффективностью при сравнении с режимом FOLFIRI (± бевацизумаб), но и приемлемым профилем безопасности. В связи с этим модифицированный режим XELIRI может стать альтернативой существующему режиму FOLFIRI во второй линии терапии больных метастатическим KPP.

Источник: веб-сайт ASCO.

RECIST или imRECIST?

ПРОДОЛЖЕНИЕ ТЕРАПИИ АНТИ-PD-1-МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ У БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ ПОСЛЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ СОГЛАСНО КРИТЕРИЯМ RECIST

Нередко, назначая иммунотерапевтические препараты пациентам с солидными опухолями, врачи сталкиваются с феноменом «псевдопрогрессии» – увеличение в размере метастазов и визуальное проявление новых очагов с последующим уменьшением их размеров/исчезновением. Подобный ответ заставляет задуматься о преимуществах и недостатках продолжения проведения иммунотерапии тем пациентам, у которых было зарегистрировано прогрессирование заболевания согласно критериям RECIST (v.1.1).

Авторами настоящей работы были проанализированы данные клинических исследований, представленных FDA, в которых изучались эффективность и безопасность анти-PD-1-моноклональных антител (как в монотерапии, так и в комбинации) у больных нерезектабельной или метастатической меланомой. Подробно изучался вопрос продолжения терапии ими после прогрессирования заболевания по критериям RECIST. Все представленные препараты были одобрены FDA до 1 января 2017 г. Дополнительно авторами были оценены общая выживаемость (ОВ) и профиль безопасности проводимого лечения.

В общей сложности были проанализированы данные 2624 больных, получавших иммунотерапию в рамках 8 многоцентровых клинических исследований. Прогрессирование заболевания согласно критериям RECIST было выявлено у 1361/2624 (52%) пациентов, из которых 692 (51%) продолжили получать анти-PD-1 препараты, а 669 (49%) – прекратили. У 95/500 (19%) больных, имевших измеряемые очаги заболевания и продолживших получать лечение после прогрессирования заболевания по критериям RECIST была выше у пациентов, продолживших получать анти-PD-1-антитела (24,4 мес., 95% ДИ 21,2-26,3), чем в группе больных, их не получавших (11,2 мес., 95% ДИ 10,1-12,9). У 362/669 (54%) пациентов, не находившихся на лечении после прогрессирования, серьезные нежелательные явления были зарегистрированы вплоть до 90 дней после прекращения лечения, тогда как в группе, продолжившей лечение, они были выявлены у 295/692 (43%) больных. Напротив, частота иммуноопосредованных нежелательных явлений, зарегистрированных в течение 90 дней со времени прекращения лечения, была сопоставима между сравниваемыми группами (78/692 [11%] при продолжении лечения после прогрессирования и 106/669 [16%] при его отсутствии).

Авторы сделали вывод о том, что продолжение терапии анти-PD-1-моноклональными антителами после прогрессирования заболевания возможно в отдельных группах больных нерезектабельной или метастатической меланомой.

Источник: Beaver J, Hazarika M, Mulkey F, et al. Patients with melanoma treated with an anti-PD-1 antibody beyond RECIST progression: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *The Lancet Oncology*; published online 17 January 2018.

ОЦЕНКА ОТВЕТА СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ НА ИММУНОТЕРАПИЮ (IMRECIST)

Одним из ключевых моментов при проведении иммунотерапии солидных опухолей является корректная оценка ответа на лечение, которая отличается от общепринятой для классического подхода системы RECIST v.1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Авторами настоящей статьи была проанализирована система оценки imRECIST (immune-modified RECIST), разработанная с учетом механизма действия иммунотерапевтических препаратов и особенностей ответа на них злокачественных новообразований.

Ими были проанализированы данные клинических исследований по изучению атезолизумаба у больных немелкоклеточным раком легкого, метастатической уротелиальной карциномой, почечно-клеточным раком и меланомой. Различия в системах оценки касались возможности достижения максимального ответа после прогрессирования заболевания и изменения представления о прогрессировании заболевания (оценка новых очагов и нетаргетных очагов). При расчете выживаемости без прогрессирования (ВБП) в случае, когда при повторной последовательной оценке прогрессирование не подтверждалось, первичное его выявление не учитывалось. Отдельно рассчитывалась общая выживаемость (ОВ) больных, у которых показатель ВБП, оцененный с помощью imRECIST и RECIST v.1.1, был разным.

В сравнении с RECIST v.1.1, при оценке по системе imRECIST частота максимального ответа была на 1-2% выше, частота контроля заболевания на 8-13% больше, а медиана ВБП была на 0,5-1,5 мес. длиннее. Удлинение ВБП увеличивало или оставляло без изменений ОВ. При оценке прогрессирования заболевания оказалось, что у пациентов, у которых появились новые очаги, но остались без изменения таргетные очаги, ОВ была сопоставима или меньше ОВ больных, имеющих прогрессирование заболевания за счет таргетных очагов, оцененных по RECIST v.1.1. У больных редко возникало увеличение таргетных очагов с последующим их уменьшением, но ОВ таких пациентов была выше, чем ОВ больных, у кого подобной реверсии таргетных очагов не было.

Оценка ВБП, а также критериев ответа и прогрессирования позволила предположить, что допущение реверсии таргетных очагов после прогрессирования заболевания (imRECIST) поможет идентифицировать больных, имеющих выигрыш в ОВ. Напротив, прогрессирование заболевания за счет изолированного появления новых очагов не связано с увеличением ОВ. Возможно, что полученные результаты внесут дополнительные изменения в систему оценки ответа солидных опухолей на иммунотерапию (в том числе в imRECIST).

Источник: Hodi FS, Ballinger M, Lyons B, et al. Immune-modified response evaluation criteria in solid tumors (imRECIST): refining guidelines to assess the clinical benefit of cancer immunotherapy. *Journal of Clinical Oncology*; published online before print January 17, 2018.

FDA ОДОБРИЛО РОЛАПИТАНТ В ПРОФИЛАКТИКЕ ОТСРОЧЕННОЙ ТОШНОТЫ И РВОТЫ, ИНДУЦИРОВАННЫМИ ПРОВЕДЕНИЕМ ХИМИОТЕРАПИИ

25 октября 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило внутривенную форму ролапипитанта (Варуби) в комбинации с другими антиэметиками в профилактике отсроченной тошноты и рвоты, индуцированных проведением химиотерапии у взрослых. Речь идет как о первых, так и о повторных курсах эметогенной химиотерапии, включая химиопрепараты высокой степени эметогенности. Под отсроченной тошнотой и рвотой понимают время их возникновения в течение 25-120 часов с момента проведения химиотерапии. Зачастую они являются мучительными для пациентов.

Ролапипитант представляет собой высокоселективный конкурентный антагонист рецепторов субстанции P/нейрокинина 1 (NK-1), которые играют важную роль в развитии отсроченной тошноты и рвоты, индуцированных проведением химиотерапии. Обладая периодом полувыведения 7 дней, разовая доза препарата в со-

ставе антиэметического режима в значительной степени способствует устранению этих нежелательных явлений. Согласно результатам клинических исследований III фазы, таблетированная форма ролапипитанта способствовала значительному снижению эпизодов рвоты или использованию дополнительных противорвотных препаратов в течение 25-120 часов после проведения высокоэметогенной химиотерапии или режимов химиотерапии средней степени эметогенности. Помимо этого пациенты, получавшие ролапипитант, реже испытывали тошноту, оказывающую влияние на их повседневную деятельность, а также рвоту на протяжении всех курсов химиотерапии. Согласно результатам исследований по биоэквивалентности, внутривенная и таблетированная формы ролапипитанта были сопоставимы между собой.

Ролапипитант необходимо назначать за 2 часа до проведения химиотерапии в комбинации с антагонистом 5-НТЗ рецептора и дексаметазоном. Эффективность ролапипитанта была

доказана в многочисленных рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях, в которых приняли участие в общей сложности более 2500 больных. Согласно комбинация ролапипитанта с антагонистом 5-НТЗ рецептора и дексаметазоном была более эффективной, чем без него при профилактике отсроченной тошноты и рвоты, индуцированных проведением химиотерапии высокой и средней степени эметогенности. Эффективность препарата в отношении высокоэметогенных режимов химиотерапии на основе цисплатина была подтверждена в двух идентичных исследованиях III фазы: НЕС1 и НЕС2. В обоих исследованиях была достигнута основная цель, которой являлась частота полного контроля рвоты. Более того, было достигнуто статистически значимое преимущество ролапипитанта (180 мг перорально) над контрольной группой (антагонист 5-НТЗ рецептора и дексаметазон) в отношении профилактики отсроченной (25-120 часов) тошноты и рвоты, индуцированных

проведением химиотерапии.

В исследовании НЕС1 264 больных получали ролапипитант и 262 пациента находились в контрольной группе. Частота полного ответа составила 72,7% и 58,4% соответственно ($p \leq 0,001$).

В исследовании НЕС2 271 больной получал ролапипитант и 273 пациента находились в контрольной группе. Частота полного ответа составила 70,1% и 61,9% соответственно ($p = 0,043$). Среди нежелательных явлений, зарегистрированных у ≥ 3 больных, получавших цисплатин-содержащие режимы химиотерапии, были нейтропения (9% в группе ролапипитанта и 8% в контрольной группе), икота (5% и 4% соответственно) и боль в животе (3% и 2%, соответственно).

В клиническом исследовании III фазы эффективность ролапипитанта (180 мг перорально) сравнивалась с контрольной группой. В исследовании приняли участие 1332 больных, получавших среднеэметогенную химиотерапию, включая режимы на

основе антрациклинов/циклофосфамида; карбоплатин; иринотекан; пеметрексед (Алимта); оксалиплатин и доксорубин. В исследовании была также достигнута основная цель, которой являлось статистически значимое преимущество ролапипитанта над контрольной группой (антагонист 5-НТЗ рецептора и дексаметазон) в отношении профилактики отсроченной тошноты и рвоты, индуцированных проведением химиотерапии. Частота полного ответа составила 71,3% и 61,6% соответственно ($p \leq 0,001$). Среди нежелательных явлений, зарегистрированных у ≥ 3 больных, получавших данные режимы химиотерапии, были снижение аппетита (9% в группе ролапипитанта и 7% в контрольной группе), нейтропения (7% и 6% соответственно), головокружение (6% и 4%), диспепсия (4% и 2%), инфекции мочевыводящих путей (4% и 3%), стоматит (4% и 2%) и анемия (3% и 2%).

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

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ВИРУСОВ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА СНИЖАЕТ РИСК ИНФИЦИРОВАНИЯ СЛИЗИСТОЙ РОТОГЛОТКИ



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

Вирус папилломы человека (HPV), особенно 16 и 18 типов, является основной причиной возникновения рака шейки матки, ротоглотки, анального кольца, влагалища, половых губ и полового члена. Для всех форм опухолей наиболее эффективной стратегией снижения заболеваемости и смертности может быть вакцинопрофилактика. В клинической практике используется двухвалентная вакцина Церварикс против 16 и 18 типов и четырехвалентная Гардасил против 16, 18, 6 и 11 типов вируса. Первоначально основной задачей вакцинопрофилактики было предупреждение развития предпу-

холевых и опухолевых поражений шейки матки, обусловленных вирусом HPV. В странах, которые начали вакцинацию девочек-подростков 5-10 лет назад (Австралия, Дания), отмечается снижение частоты инфицирования HPV среди привитых на 90%, генитальных кондилом на 90%, уменьшение частоты обнаружения CIN2-3 на 85%. Для того, чтобы вакцинация повлияла на снижение заболеваемости раком шейки матки, требуется большее время. Известно, что риск заболевания этой формой злокачественных опухолей возрастает после 15-20 лет вирусносительства. Но уже полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности вакцинопрофилактики. Во всем мире стремительно растет заболеваемость раком ротоглотки. По числу заболевших (14368 вновь выявленных больных) рак ротоглотки в России приближается к заболеваемости раком шейки матки. Прирост заболеваемости в России раком полости рта и раком глотки за последние 10 лет составил 34,5% и 24% соответственно. У 61% больных раком полости рта и у 80% раком глотки диагноз устанавливается в поздних стадиях, а одногодичная летальность достигает 40%. Для этой формы рака, в отличие от рака шейки матки, отсутствует эффективный скрининг в связи с невозможностью определения групп риска и отсутствием эффективных диагностических методов, позволяющих

определить предраковые изменения слизистой. Скрининг и эффективные методы ранней диагностики отсутствуют и для других более редких опухолей: рака влагалища и половых губ у женщин, рака полового члена у мужчин и рака анального кольца для обоих полов. При этом отмечается уверенный рост заболеваемости для каждой опухоли из этого списка. Например, за последние 10 лет число заболевших раком полового члена в России увеличилось на 40%. Все это послужило основанием во многих странах мира рекомендовать проведение вакцинопрофилактики не только лицам женского, но и мужского пола в возрасте 9-26 лет. Если высокая эффективность вакцины для профилактики предопухолевой и опухолевой патологии шейки матки подтверждена многочисленными исследованиями, то ее значение для профилактики HPV ротоглотки было плохо изучено. Это пробел частично восполняет опубликованная недавно в Journal of Clinical Oncology работа американских эпидемиологов. В США в 2011-14 гг. проводилось масштабное исследование о влиянии характера питания и образа жизни на различные аспекты здоровья населения (National Health and Nutritional Examination). В рамках этого исследования лицам в возрасте 18-33 лет задавались дополнительные вопросы о прохождении ими вакцинации против HPV и возрасте, в котором

была проведена вакцинация. Одновременно опрашиваемые предоставляли образцы слюны, для изучения содержащейся в ней ДНК с целью определения 37 типов вируса HPV методом PCR. Проводилось сравнение частоты обнаружения HPV инфекции у вакцинированных и невакцинированных участников исследования. В исследование было включено 2627 опрошенных моложе 33 лет, кто заполнил дополнительную анкету и сдал анализ слюны. Частота вакцинации в этой возрастной группе составила 18,3% и была выше для женщин (29,2%), чем для мужчин (6,9%). При среднем сроке 4,9 года от момента вакцинации до момента забора слюны частота обнаружения инфекции HPV16/18/6/11 в группе вакцинированных составила 0,11% в сравнении с 1,61% в группе невакцинированных ($p=0,008$). Это соответствует снижению частоты инфицирования на 88% при проведении вакцинопрофилактики. При этом у мужчин при проведении вакцинации не отмечено HPV инфекции в сравнении с 2,13% у невакцинированных. Это особенно важно, так как рак ротоглотки в 3-5 раз чаще диагностируется у мужчин, чем у женщин. К сожалению, низкая частота вакцинопрофилактики у мужчин (6,9%) не дает основания надеяться на существенное снижение заболеваемости раком ротоглотки. Результаты данного исследова-

ния подтверждаются результатами вакцинопрофилактики HPV 16/18 в Коста-Рике, где было отмечено 93% снижение частоты инфицирования слизистой ротоглотки у привитых женщин. Трудно переоценить значение вакцинопрофилактики HPV для нашей страны. Снижение заболеваемости и параллельно смертности от таких распространенных опухолей, как рак шейки матки и рак ротоглотки, невозможно будет достигнуть без профилактических мер, к коим относится вакцинопрофилактика. Уверен, что в отсутствие скрининговых программ и ранней диагностики для HPV-обусловленных злокачественных опухолей в России вакцинация является экономически эффективным методом профилактики этих заболеваний. Онкологическое сообщество необходимо предпринять все усилия для включения вакцины для профилактики инфицирования HPV в единый день прививок.

Литература:

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году. Москва, 2017.
2. Chaturvedi AK, Craubard BI, Broutian T, et al. Effect of prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination on oral HPV infection among young adults in the United States. J. Clin. Oncol., 2017; published online.

НОВЫЙ PARP-ИНГИБИТОР НИРАПАРИБ СУЩЕСТВЕННО УВЕЛИЧИВАЕТ ВРЕМЯ ДО ПРОГРЕССИРОВАНИЯ БОЛЬНЫХ СЕРОЗНЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ С ПЛАТИНОЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ РЕЦИДИВОМ

В арсенале противоопухолевых средств появился новый класс препаратов – ингибиторов PARP (поли(аденозиндифосфат [ADP]-рибозы) полимеразы). Этот фермент играет важнейшую роль в репарации однонитевых разрывов ДНК. В случае отсутствия функции фермента PARP в результате ингибирования его функции все однонитевые разрывы ДНК превращаются в двухнитевые, которые наиболее трудны для восстановления. Наиболее эффективным методом восстановления структуры ДНК при разрыве двух нитей является метод гомологичной репарации. Ключевую роль в инициации гомологичной рекомбинации играют белки BRCA 1 и 2. В случае нарушения функции белка BRCA (например, в результате мутации его гена) механизм гомологичной репарации заблокирован, клетка не может восстановить структуру ДНК, в которой накапливаются двухнитевые разрывы, что в конечном случае должно приводить к остановке клеточного деления и включению апоптоза. Известно, что у 15-20% больных серозным раком яичников имеется герминальная (наследственная) мутация гена BRCA, в

результате которой мутированный белок BRCA утрачивает способность запускать гомологичную репарацию. Еще у 5-15% больных имеется соматическая (определяемая только в опухолевых клетках) мутация гена BRCA. Однако нарушения гомологичной репарации за счет других механизмов – гораздо более часто встречаемый феномен (феномен BRCAness). Это может происходить за счет мутации генов, которые кодируют другие белки, участвующие в гомологичной репарации, или за счет гиперметилирования участков ДНК, контролирующей функцию гена BRCA. Все это делает перспективным использование ингибиторов PARP у больных с отсутствием функции гомологичной репарации. Блокада PARP приводит к многочисленным двухнитевым разрывам ДНК, которые клетка не может восстановить ввиду отсутствия механизма гомологичной репарации. Первый препарат из этой группы – олапариб, который зарегистрирован в России под торговым названием «Линпарза», производства компании АстраЗенека, был изучен в качестве поддерживающей терапии у больных с платиночувствительным

рецидивом и продемонстрировал достоверное увеличение времени до прогрессирования у больных серозным раком яичников с наличием герминальной мутации гена BRCA 1 и 2 [1]. Имеющийся опыт использования PARP ингибиторов не дал убедительных свидетельств о целесообразности назначения этих препаратов при наличии соматических мутаций гена BRCA или наличии феномена BRCAness. Тем важнее результаты рандомизированного исследования ингибитора PARP нирапариба в сравнении с плацебо в качестве поддерживающей терапии у больных с платиночувствительным рецидивом серозного рака яичников, которые были доложены на прошедшем в Копенгагене конгрессе ESMO и одновременно опубликованные в New England Journal of Medicine [2]. В это исследование включались больные серозным раком яичников с платиночувствительным рецидивом (6 месяцев и более от момента введения последней дозы платиновых производных до первых признаков прогрессирования), которым было проведено лечение рецидива комбинацией с включением платины с эффектом (регрессия

опухоли или ее стабилизация). Согласно протоколу в исследование включались когорты больных с наличием герминальной мутации гена BRCA (кBRCA+), в другую когорту включались больные с отсутствием герминальной мутации гена BRCA (кBRCA-). В последней когорте проводили дополнительный тест на определение дефицита функции гомологичной репарации ДНК (феномен BRCAness). Кроме того, методом секвенирования определяли наличие соматической мутации BRCA в клетках опухоли. Больные в каждой когорте были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу нирапариба в дозе 300 мг внутрь ежедневно или в группу плацебо до признаков прогрессирования или непереносимой токсичности. Оценку противоопухолевого эффекта проводили каждые 8 недель, прогрессирование заболевания оценивали по критериям RECIST, повышение только CA-125 без клинических и радиологических симптомов не расценивалось как прогрессирование. Основным критерием эффективности считали медиану времени до прогрессирования, которую оценивали от момента рандомизации (после окончания химиотерапии рецидива) до радиоло-

гических признаков прогрессирования. Вторичными критериями были токсичность, продолжительность периода без химиотерапии, общая продолжительность жизни. Всего в исследование было включено 553 больных: 203 больных в кBRCA+ (из них 138 в группу нирапариба и 65 в группу плацебо) и 350 больных в кBRCA- (из них 234 в группу нирапариба и 116 в группу плацебо). Средний возраст больных в кBRCA+ был 57 лет и 63 года в кBRCA-, в основном это были больные III-IV стадий, с продолжительностью безплатинового интервала более 12 мес. у 60% больных, ранее 40% пациенток получили 3 и более линий химиотерапии. При медиане наблюдения 17 мес. медиана времени до прогрессирования была достоверно дольше в группе нирапариба во всех когортах (табл. 1). В кBRCA+ медиана составила 21 мес. и 5,5 мес. в группе нирапариба и плацебо, что соответствует достоверному относительному снижению риска прогрессирования на 73%. В группе больных с отсутствием герминальной мутации

Начало на стр. 11

также отмечен позитивный эффект нирапариба: у этих больных относительный риск прогрессирования уменьшен на 55%. У больных с наличием нарушений гомологичной репарации в опухолевых клетках риск прогрессирования снижен на 62%. В случае, если это нарушение произошло вследствие соматической мутации гена BRCA, медиана времени до прогрессирования составила 20,9 мес. и 11 мес. соответственно. То есть нирапариб демонстрировал одинаково высокую эффективность независимо от характера мутации в гене BRCA (герминальная или соматическая). При подгрупповом анализе во всех изученных группах было показано преимущество нирапариба перед плацебо.

Лечение нирапарибом сопровождалось выраженной токсичностью. Частота осложнений 3-4 степени составила 74,1% и 22,9% в группе нирапариба и плацебо. Превалирующей токсичностью 3-4 степени была гематологическая, включая тромбоцитопению (61,3% больных), анемию (50,1%) и нейтропению (30,2%). Прекращение терапии в связи с токсичностью потребовалось у 14,7% больных в группе нирапариба и у

Таблица 1. Медиана времени до прогрессирования в группе нирапариба и плацебо.

Когорта (число больных)	Медиана времени до прогрессирования		
	Нирапариб	Плацебо	HR, p
кBRCA+ (n=203)	21,0 мес.	5,5 мес.	HR=0,27; p<0,001
кBRCA- (n=350)	9,3 мес.	3,9 мес.	HR=0,45; p<0,001
кBRCA- / BRCAness+ (n=162)	12,9 мес.	3,8 мес.	HR=0,38; p<0,001
кBRCA- / BRCAness- (n=188)	6,9 мес.	3,8 мес.	HR=0,58; p=0,02
Соматическая мутация BRCA (n=47)	20,9 мес.	11,0 мес.	HR=0,27; p=0,02

2,2% в группе плацебо. У большинства больных в группе нирапариба потребовалось снижение дозы препарата, после чего проявления гематологической токсичности были редкими.

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность нирапариба в качестве поддерживающей терапии у больных низкодифференцированным серозным раком яичников, сохраняющим чувствительность к платине. Важным достоинством проведенного лечения была оценка эффективности нирапариба в зависимости от наличия или отсутствия герминальной мутации гена BRCA. Результаты достоверно свидетель-

ствуют, что нирапариб увеличивает время до прогрессирования независимо от наличия герминальной мутации BRCA. Наибольший выигрыш от поддержки нирапариба получают больные с наличием герминальной и соматической мутации BRCA, а также больные с другими механизмами нарушения гомологичной репарации ДНК. Однако и больные с отсутствием нарушений гомологичной репарации в опухолевых клетках демонстрировали снижение относительного риска прогрессирования на 42% в группе нирапариба в сравнении с плацебо. Таким образом, хотя определение наличия герминальной или соматической мутации BRCA и нарушения

механизма гомологичной рекомбинации в опухолевых клетках дают важную предсказывающую информацию о величине потенциального выигрыша при назначении нирапариба, эти биомаркеры не обладают достаточной точностью предсказания, кому не показано назначение этого препарата. Нирапариб обладает серьезной гематологической токсичностью, что требует редукции дозы препарата. Необходимо дополнительное время наблюдения для того, чтобы оценить влияние поддерживающей терапии нирапарибом на продолжительность жизни больных серозным раком яичников с платиночувствительным рецидивом заболевания.

Литература:

1. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N.Engl. J.Med.* 2012; 366: 1382-92.
2. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib Maintenance Therapy In Platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 2154-2164.

Газета
Российского общества
клинической онкологии

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

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 2. 2018 – тираж
3000 экз. Заказ 1000.

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов
необходимо получить
разрешение редакции.



Конференция ЛУЧШЕЕ ПО МАТЕРИАЛАМ МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНФЕРЕНЦИЙ И СИМПОЗИУМОВ 2018:

ЗАПАД

29-30 июня 2018

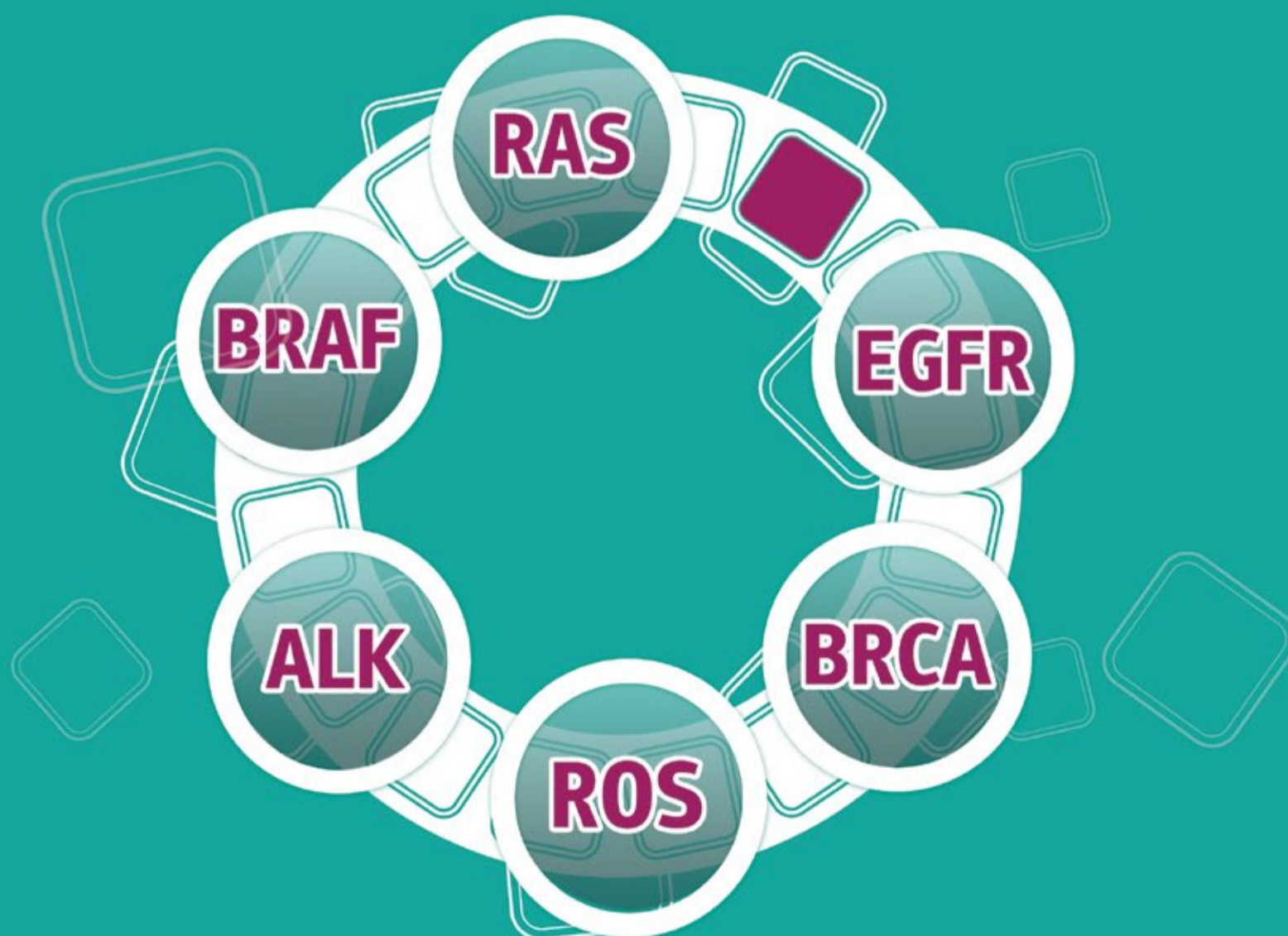
СВЕТЛОГОРСК
гостиница «Русь»



www.rosoncoweb.ru



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



WWW.CANCERGENOME.RU



Здоровое будущее
некоммерческое партнерство