КОНГРЕСС ASCO 2018 С.3
КОНГРЕСС AACR 2018 С.23
КОНФЕРЕНЦИЯ EBCC-11 С.25
КОНГРЕСС ESTRO 37 С.27
XXII РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС 2018 С.24

Специальный выпуск Газеты RUSSCO. Главные события международных конференций и симпозиумов

RUSSCO
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ
Официальная газета общества | Выпуск 7-8 • 2018

«ОНКОЛОГИЯ В РЕГИОНАХ: ФАКТЫ И КОММЕНТАРИИ». ПРОСВЕТИТЕЛЬСКОЕ МЕРОПРИЯТИЕ RUSSCO В Г. ОРЕЛ



21 мая в г. Орел с успехом прошло просветительское мероприятие Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), организованное совместно с Орловским государственным университетом им. И.С. Тургенева и Орловским онкологическим диспансером в рамках проведения в стране года онкологии.

Основной целью мероприятия организаторы ставили доведение до общественности и прессы информации о том, что в настоящее время онкологам России удается спасти более половины из заболевших раком россиян; что в стране есть квалифицированные специалисты-онкологи, а в их руках имеются необходимые средства для борьбы со злокачественными опухолями: эффективные методы для их профилактики, раннего выявления и успешного лечения; что формирование позитивного отношения к самому факту борьбы с раком – это ОБЩАЯ и ГЛАВНЕЙШАЯ задача совместной деятельности медиков (ученых и практиков), органов власти, общественности и средств массовой информации.

Более 150 человек – студентов-медиков и преподавателей госуниверситета, врачей-онкологов, представителей Департамента здравоохранения Орловской области, журналистов – внимательно слушали выступления докладчиков, среди которых были: член Комитета Совета Федерации по социальной политике Круглый Владимир Игоревич, председатель Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), зам. директора по научной работе НИИ клинической онкологии, зав. отделением клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, д.м.н., проф. Тюляндин Сергей Алексеевич, ректор ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», д.т.н., проф. Пилипенко Ольга Васильевна, директор Медицинского института ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», д.м.н., проф. Снимщикова Ирина Анатольевна, главврач БУЗ «Орловский онкологический диспансер» Удодов Александр Васильевич.



Онкология в Орловской области: проблемы и достижения

Первым слово взял А.В. Удодов и рассказал, что за последние 10 лет в Орловской области более чем на 40% выросла заболеваемость злокачественными опухолями, а смертность от них в регионе, к сожалению, превышает общероссийскую. Но, в то же время, после включения области в 2012 г. в Федеральную программу «Онкология» наметилась явная динамика снижения этих показателей, улучшается техническая оснащенность врачей, дополнительно финансируются затраты на лечение онкобольных.

В завершении главврач Орловского онкодиспансера заострил проблему недостатка в области врачей-онкологов, передав тем самым эстафету ректору Орловского госуниверситета О.В. Пилипенко.

Ольга Васильевна также высказала озабоченность нехваткой специалистов в сфере онкологии и сообщила, что университет работает над этой проблемой. Уже в следующем году запланировано открытие ординатуры по специальности онкология.



Немаловажной задачей ректор университета считает разъяснительную работу врачей среди населения. Поэтому при обучении будущих онкологов особое внимание должно уделяться их подготовке к профилактической и пропагандистской работе с пациентами. Вуз готов задействовать для этого и собственные ресурсы, например, университетский телеканал.

Кадры решают всё. В онкологии – особенно

Директор Медицинского института И.А. Снимщикова продолжила мысль коллеги, сказав, что подготовка онкологических кадров – это проблема не одной Орловской области. Мало того, в процесс выявления злокачественных опухолей на ранней стадии должны быть вовлечены и врачи первичного звена. Чтобы они также были онкологически насторожены, нужно внедрять специальные образовательные курсы и при их подготовке.

Далее Ирина Анатольевна, для того чтобы присутствующим студентам 4-6 курсов было проще принять для себя решение о будущей профессии, посоветовала им внимательно послушать лекцию председателя Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), проф. С.А. Тюляндина и выступление члена Совета Федерации, детского врача-онколога В.И. Круглого.

Председатель RUSSCO прочитал яркую лекцию

Сергей Алексеевич по сути прочитал слушателям лекцию по введению в специальность. Начав с простейших определений, касающихся понятия рак, его возрастных и гендерных критериев, основных причин возникновения тех или иных опухолей, он подвел к основной мысли, сказав: «Рак – это болезнь генома, и он заложен во все живое самой эволюцией. Но рак – не приговор и не рок. Человек сам подводит себя к этому заболеванию. Главная же общая задача онкологов, общественности, средств массовой информации – доводить до населения правдивую и своевременную информацию о способах предотвращения рака, раннего его выявления и способах эффективного лечения».



Продолжение на стр. 2



Начало на стр. 1

Председатель крупнейшего научного сообщества онкологов убедительно показал будущим врачам, что наиболее эффективным является комбинированный системный подход лечения рака, когда задействуются все способы – от хирургического вмешательства и химиотерапии до таргетной и иммунотерапии. В качестве исторического примера развития такого подхода в онкологической науке проф. С.А. Тюляндин рассказал о смене подходов хирургов к проведению операций при существующем метастазировании, когда удалось фактически отказаться от сложных, калечащих пациентов операций в пользу щадящих благодаря применению системного лечения.

Сенатор от Орловской области: «Особое внимание – детской онкологии»

Яркую лекцию Сергея Алексеевича дополнило выступление В.И. Круглого, который рассказал студентам о детской онкологии и борьбе с ней. Главная его мысль заключалась в том, чтобы будущие врачи обратили внимание на профессию детского онколога.

«Если взрослая онкология в большей степени подразумевает не окончательное излечение, а перевод болезни хотя бы в хроническое состояние, то в детской главная цель – полное излечение ребенка. А что может быть радостней счастливых детских глаз? Именно поэтому профессия детского онколога – самая благородная и благодарная», – сказал Владимир Игоревич.

Как законодатель, сенатор привел статистику по Орловской области, дал сравнительный анализ как с общероссийскими, так и с общеевропейскими данными в сфере детской онкологии. Так, всего за два последних года в регионе, например, в два раза выросло выявление больных детей.

Рассказал В.И Круглый и о том, что местные специалисты активно помогают соседним регионам, в первую очередь Курской области, выступая в роли межрегионального центра по лечению детей с диагнозом онкология.

Программа RUSSCO в г. Орел после завершения просветительского мероприятия продолжилась. Уже для сотрудников онкодиспансера состоялся образовательный семинар «Онкогинекология. Рак яичников», который провела член Правления RUSSCO, старший научный сотрудник отделения клинической фармакологиии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, к.м.н. Александра Сергеевна Тюляндина.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ В ДОСТИЖЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ HR+ HER2- РАСПРОСТРАНЕННОГО РМЖ НОВЫМ ИНГИБИТОРОМ CDK4/6 – ПРЕПАРАТОМ РИБОЦИКЛИБ

Взгляд российских экспертов.

Появление в клинической практике ингибиторов CDK4/6 изменило парадигму лечения и стандарты терапии HR+ HER2- РМЖ. 25 января 2018 года в РФ был зарегистрирован новый препарат данного класса - Рибоциклиб[1]. Доказанная эффективность Рибоциклиба в сочетании с быстрым и продолжительным купированием болевого синдрома[2], с предсказуемым и приемлемым профилем безопасности позволили почти вдвое улучшить показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) в сравнении с эндокринной терапией в качестве 1-ой линии лечения (медиана ВБП - 25,3 месяца) и сохранить качество жизни пациентов[3,4].

Мы задали вопросы о месте Рибоциклиба в клинической практике российским экспертам-онкологам*.

Группы пациентов, определение портрета «идеального» пациента

Размышляя о месте Рибоциклиба в практике онколога, эксперты сошлись во мнении, что в настоящее время назначение препаратов данного класса в комбинации с ингибиторами ароматазы (ИА) в качестве 1-ой линии терапии является лучшей опцией для пациентов с HR+ HER2- метастатическим РМЖ в постменопаузе. Наличие множественных висцеральных метастазов при отсутствии висцерального криза, когда не требуется немедленное назначения химиотерапии, локализация очагов в жизненно-важных органах были отмечены подавляющим большинством экспертов как весомое основание для назначения комбинации рибоциклиба и ИА. Подчеркивалось решающее значение локализации метастазов в отличие от их количества. Среди экспертов существует точка зрения, что при большом объеме метастатического поражения необходимо учитывать критическую массу очагов в висцеральных органах, приводящую к дефициту здоровой ткани, что повышает риск декомпенсации и усложняет интерпретацию результатов лечения.

Все чаще, назначая лечение пациенту, специалист вынужден принимать во внимание экономические аспекты, как один из факторов принятия решения. Так, например, для больных с изолированным поражением костей, по мнению опрошенных экспертов, в 1-ой линии терапии более целесообразно назначение стандартной гормональной терапии (антиэстрогены или ингибиторы ароматазы). Однако, при обширном поражении костей скелета, в условиях отсутствия метастазов в костный мозг, назначение Рибоциклиба в сочетании с ИА будет оптимальным выбором.

В силу факта, что препараты класса ингибиторов CDK4/6 имеют характерный профиль токсичности[3], следующим определяющим критерием для назначения комбинации будет оценка коморбидного статуса пациента. Большинство экспертов выделили пациентов с функциональными кардиологическими и гепатобилиарными нарушениями в анамнезе в качестве группы, для которой рибоциклиб следует применять с осторожностью.

Статус ECOG, наличие симптомных метастазов, уровень экспрессии Ki67 большого значения для принятия решения о назначении рибоциклиба в сочетании с ИА не имеют, так как эффективность комбинации не зависит от вышеупомянутых критериев, согласно подгрупповому анализу в исследовании MonaLEEsa-2[3].

Место рибоциклиба в терапии пациентов с HR+ HER2- метастатического РМЖ

Рибоциклиб в сочетании с ИА был определен опрошенными экспертами как один из наиболее эффективных режимов для применения в 1 линии терапии по поводу метастатического заболевания. Была подчеркнута критическая важность именно 1 линии лечения как максимально выгодной с точки зрения длительности ответа, а, соответственно, и продолжительности жизни.

Основываясь на реальной клинической практике, эксперты не исключали возможность назначения комбинации и во 2 линии терапии, однако, с уже менее выраженными клиническими показателями эффективности.

Признано нецелесообразным применение рибоциклиба в третьей и последующих линиях гормонотерапии метастатического РМЖ: расходование и без того ограниченных ресурсов организма пациента и экономических ресурсов не станет терапией спасения.

Профиль безопасности

На основании данных регистрационного исследования III фазы MonaLEEsa-2[3] по оценке эффективности и безопасности комбинации рибоциклиб+летрозол, а также международного исследования IIIb фазы CompLEEment-1, посвященного оценке эффективности и безопасности комбинации Рибоциклиб+Летрозол в расширенной популяции пациентов, к наиболее важным, с клинической точки зрения, нежелательным явлениям (НЯ) на фоне терапии относятся[3]:

• **Нейтропения, как наиболее часто встречающееся НЯ**
(По данным регистрационного исследования MonaLEEsa-2 74,3% пациентов испытывали нейропению любой степени тяжести; 4 степень тяжести была диагностирована у 9,6% больных)[3]

• **Удлинение интервала QTc, как жизненно-важное НЯ**
(По данным регистрационного исследования MonaLEEsa-2 удлинение интервала QTc>480 мсек было зарегистрировано у 3% пациентов, удлинение интервала QTc>500 мсек испытал 1 пациент (0,3%))[3]

• **Повышение уровней АСТ/АЛТ, как жизненно-важное НЯ**
(По данным регистрационного исследования MonaLEEsa-2 повышение уровней АСТ и АЛТ всех степеней тяжести было зарегистрировано у 15% и 15,6% пациентов, соответственно; 4 степень тяжести была диагностирована у 0,9% (АСТ) и 1,8% (АЛТ) больных)[3]

Эксперты, обладающие личным опытом применения Рибоциклиба, отметили обратимый характер нейтропении, не требующий назначения сопутствующей терапии, при условии отсутствия лихорадки. Было также подчеркнуто, что большинство НЯ возникают в первые 3 месяца терапии, далее их частота и степень тяжести значительно снижаются. В связи с этим, рекомендуется поддерживать тесную связь с пациентом и мониторировать показатели крови и ЭКГ в данный период времени. Отмечался бессимптомный характер повышения уровня печеночных трансаминаз.

Были высказаны предположения о дополнительном преимуществе совместного ведения пациентов с кардиологом и гепатологом в случае развития соответствующих НЯ.

Важным аспектом, влияющим на эффективность лечения, по мнению экспертов, является качество контакта пациента и врача, активная позиция пациента в отношении своего заболевания.

Резюмируя, комбинация Рибоциклиба с ИА занимает важнейшие позиции в терапии HR+ HER2- метастатического РМЖ пациентов в постменопаузе. Однако, для достижения наилучших результатов лечения следует делать выбор в пользу больных моложе 65 лет5, ранее не получавших эндокринотерапию по поводу лечения метастатического РМЖ6, с висцеральными метастазами, с локализацией очагов в жизненно важных органах, но без признаков висцерального криза3. Желательно с осторожностью назначать комбинацию Рибоциклиба с ИА пациентам с отягощенным кардиологическим анамнезом и заболеваниями гепатобилиарной системы. Конструктивный контакт между онкологом и пациентом, особенно в первые 3 месяца, позволит стать процессу лечения наиболее безопасным и комфортным.

Список литературы

1. Инструкция по медицинскому применению рибоциклиба ЛП – 004670 от 25.01.2018.
2. W. Jammy et al., Breast Cancer Res on Treatment, Pub online 05 Feb 2018
3. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., et al., Ann. Oncol., Apr 2018
4. Hortobagyi GN, et al. American Society of Clinical Oncology, June 2-6, 2017, Chicago, IL, USA. Poster 1038.
5. Gabe S. Sonke et al., Breast Cancer Res on Treatment (2018) 167:659-669
6. O'Shaughnessy J., et al., Breast Cancer Res Treat., Feb 2018;168(1):127-134

*В опросе участвовали эксперты: Л.В. Болотина (Москва), М.Ю. Вальков (Архангельск), Р.А. Зуков (Красноярск), Е.В. Карабина (Тула), И.В. Колядина (Москва), И.А. Королёва (Самара), А.П. Печеный (Орел), Д.М. Пономаренко (Иркутск), Е.М. Слонимская (Томск), Н.В. Фадеева (Челябинск), А.И. Хасанова (Казань), В.А. Чигирев (Ярославль).

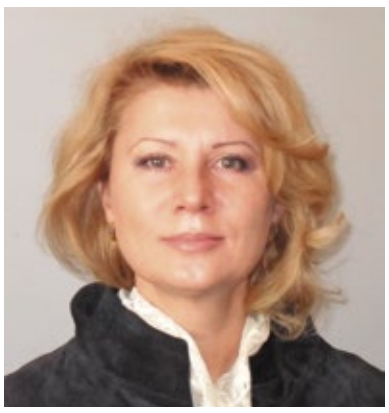
Публикуется на правах рекламы. Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах медицинских и фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

По всем вопросам обращаться в ООО «Новартис Фарма»
125315, Москва, Ленинградский пр., д. 72/3. Телефон: +7(495)967-12-70, факс: +7(495)967-12-68

983355/ONCO/A4/06.2018/0

КОНГРЕСС ASCO 2018

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



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

РАННИЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Рандомизированное исследование 3 фазы PERSEPHONE при HER2-позитивном раннем раке молочной железы (РМЖ): 6 мес. адъювантной терапии трастузумабом не уступают по эффективности 12 мес. трастузумаба при значимо меньшей кардиотоксичности (abstr. 506).

Ранее: по результатам исследований HERA, NSABPB-31, NCCTG-N9831 и BCIRG 006 адъювантная терапия трастузумабом стала неотъемлемой частью лечения раннего HER2+ РМЖ. Мета-анализ Cochrane 2012 г. показал, что адъювантная терапия трастузумабом на 40% снижает частоту возврата заболевания и на 34% снижает смертность в группе пациенток, получавших трастузумаб, в сравнении с теми, кому проводилась одна химиотерапия, и эти данные были подтверждены более поздними повторными анализами исследований HERA, NSABPB-31 и NCCTG-N9831. Стоит отметить, что режим применения препарата в течение 1 года после операции был вычислен, по большей части, эмпирически, а исследование HERA не показало дополнительных преимуществ при продлении адъювантной терапии до 2 лет. В 2006 году вышло исследование FinHer, в котором назначение трастузумаба всего лишь в течение 9 недель в комбинации с 3 циклами доцетаксела привело к увеличению ВБП и ОВ, сравнимому с одногодичным курсом терапии. Кроме того, больные ранним РМЖ потенциально могут быть излечены, поэтому на первый план, кроме эффективности, выходит проблема долгосрочной безопасности. С этой точки зрения особое внимание необходимо уделять возможной кардиотоксичности – одному из известных побочных эффектов трастузумаба. К сожалению, несколько попыток доказать, что сокращение длительности применения трастузумаба не ухудшает отдаленные результаты лечения, потерпели формальную неудачу, причем, во многом, из-за особенностей дизайна исследований и определенных недостатков исходных статистических гипотез. «Поэтому вопрос об оптимальной длительности адъювантной терапии трастузумабом все еще остается открытым и требует обсуждения», - подытожила первый автор исследования PERSEPHONE Helena Earl.

В представленном на ASCO 2018 рандомизированном исследовании 3 фазы PERSEPHONE с дизайном non-inferiority сравнили 6 и 12 мес. адъювантной терапии трастузумабом у больных с HER-2-позитивным РМЖ, которые получали нео- или адъювантную химиотерапию (ХТ) с антрациклинами (режимы FEC, EC, ECMF), таксанами (TC, TCH), антрациклинами и таксанами (FEC-T, EC-T) или только CMF. Включено 4088 пациенток, группы были стратифицированы в соответствии со статусом гормональных рецепторов, предшествующим режимом ХТ, временем ее начала (нео- или адъювантная), а также начала терапии трастузумабом (одновременно с ХТ или последовательно). Необходимо отметить, что значительная часть пациенток не имела метастазов в регионарные лимфоузлы (58% и 60% в группах 12 мес. и 6 мес. трастузумаба соответственно), кроме того, по 53% больных в каждой группе начали трастузумаб после окончания ХТ (известно, что такое последовательное назначение снижает выигрыш от его применения).

Первичной конечной точкой была выбрана 4-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ). При медиане наблюдения 5,4 года показатель 4-летней БРВ в группе 6 месяцев трастузумаба составил 89,4%, в группе 12 месяцев – 89,8% (абсолютные различия 0,4%; отношение рисков (ОР) 1,05; 90% ДИ 0,93-1,24; non-inferiority p=0,01). Подгрупповой анализ БРВ показал преимущества более продолжительного 12-месячного курса трастузумаба при отрицательных гормональных рецепторах (ОР 1,26; 95% ДИ 0,97-1,64), ХТ только с таксанами (ОР 2,47; 95% ДИ 1,31-4,62), неоадъювантной ХТ (ОР 1,43; 95% ДИ 1,00-2,04) и конкурентном назначении ХТ и трастузумаба (ОР 1,53; 95% ДИ 1,16-2,01).

Показатель 4-летней общей выживаемости (ОВ) в группе 6 месяцев трастузумаба составил 93,8%, в группе 12 месяцев – 94,8% (абсолютные различия 1,0%; ОР 1,14; 90% ДИ 0,95-1,37; non-inferiority p=0,0006). Подгрупповой анализ ОВ показал преимущества более продолжительного 12-месячного курса трастузумаба в тех же группах: при отрицательных гормональных рецепторах (ОР 1,51; 95% ДИ 1,10-2,06), ХТ только с таксанами (ОР 2,05; 95% ДИ 1,01-4,23), неоадъювантной ХТ (ОР 1,55; 95% ДИ 0,99-2,41) и конкурентном назначении ХТ и трастузумаба (ОР 1,61; 95% ДИ 1,13-2,29).

Сокращенный курс применения трастузумаба характеризовался значимо более низкой кардиотоксичностью: количество пациенток, которые прекратили лечение из-за развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений, было в 2 раза меньшим – 4% против 8% в группах 6 и 12 месяцев соответственно.

Тем не менее, эксперты, не причастные к исследованию, настроены весьма осторожно. Президент ASCO Bruce Johnson из Dana-Farber Cancer Center (Бостон, США) считает, что несмотря на значительное преимущество в отношении сердечно-сосудистых осложнений, полученных данных недостаточно для того, чтобы результаты исследования вошли в клинические рекомендации. «Нам нужно больше времени, чтобы данные созрели», - соглашается Richard Schilsky, главный медицинский специалист ASCO, – «Например, еще не готовы зрелые сведения по общей выживаемости. К тому же, результаты демонстрируют показатели для средней популяции, но определенно есть пациенты, которым сокращение длительности терапии вдвое не пойдет на пользу».

Авторы исследования планируют продолжить свою работу. В данный момент они собирают данные по качеству жизни пациентов и по финансово-экономическим затратам на лечение. На будущее запланирована работа по выделению из образцов опухоли и крови пациентов биомаркеров, которые помогут вычислить когорту больных, которым нужна более продолжительная терапия.

Рандомизированное исследование 3 фазы TAILORx (адъювантная химиотерапия (ХТ) и гормонотерапия (ГТ) по сравнению с одной ГТ у больных с гормонозависимым (ГР+) HER2-негативным РМЖ без метастазов в лимфоузлы (N0) и промежуточным прогнозом по данным анализа 21 гена (тест OncoTypeDx)): большинство больных ранним ГР+ РМЖ N0 не нуждаются в адъювантной химиотерапии.

Эти данные были представлены на ASCO 2018 (abstr. LBA1), параллельно вышла статья в New England Journal of Medicine.

Половину всех случаев РМЖ составляет гормонозависимый HER-2-негативный подтип без поражения подмышечных лимфоузлов. Адъювантная ХТ снижает риск рецидива у молодых женщин с ГР+ HER2- РМЖ, статус лимфоузлов или степень злокачественности не оказывают значимого влияния. Однако различные панели экспертов включают в клинические рекомендации обязательную адъювантную ХТ для таких пациенток.

OncoType DX- это тест, который позволяет персонализированно оценить риск развития рецидива у больных гормонзависимым РМЖ. Генетическая панель из 21 гена определяет 3 группы риска. Низкий риск (0-10 баллов) оценивают как вероятность рецидива 2% в последующие 10 лет независимо от адъювантной химиотерапии. В группу высокого риска попадают пациентки (26-31 баллов и выше, до 100 баллов), которым необходима адъювантная химиотерапия. Тактика лечения больных с промежуточным прогнозом (RS11-25 или так называемая «серая зона») до недавнего времени оставалась неясной.

В представленном на ASCO 2018 исследовании TAILORx израильские ученые оценили риск развития рецидива у 10 тысяч больных ранним (N0) гормонзависимым HER-2-негативным РМЖ с помощью анализа экспрессии 21 опухолевого гена (тест OncoType Dx). Около 70% пациенток (6711 человек) попали в группу промежуточного прогноза. Эти пациентки были рандомизированы на две группы: адъювантной химио- и гормонотерапии или только гормонального лечения.

Исследование показало, что эффективность эндокринной терапии нисколько не уступает комбинированному лечению. Отношение рисков рецидива инвазивного РМЖ, повторного первичного РМЖ или летального исхода в группах ГТ/ХТ+ГТ составило 1,08; 95% ДИ 0,94-1,24, p=0,26. В течение 9 лет в обеих группах больных наблюдались примерно одинаковые показатели ВБП (83,3% в группе ГТ и 84,3% в группе ХТ-ГТ), отсутствия локорегионарного рецидивирования (92,2% против 92,9%) и отдаленного метастазирования (94,5% против 95,0%).

Подгрупповой анализ показал, что возраст моложе 50 лет является дополнительным фактором неблагоприятного прогноза, в результате чего удалось выделить когорту больных, которым, скорее всего, нужна профилактическая химиотерапия. Это женщины моложе 50 лет с риском развития рецидива 16-25 баллов по данным OncoType Dx (p=0,004). Если сумма баллов составляла 16-20, риск отдаленного рецидива у таких пациенток при проведении ХТ был ниже на 2%, если сумма 21-25 – ниже на 7%.

Charles L. Shapiro, профессор Tisch Cancer Institute (Нью-Йорк, США) и специалист по трансляционным исследованиям РМЖ, в комментарии порталу Medscape Medical News отметил, что результаты исследования способны перевернуть существующую клиническую практику. Около половины всех случаев РМЖ вполне соответствуют популяции исследования: это пациенты с гормонзависимым HER-2-негативным раком N0. Треть больных неизбежно прогрессирует в течение 10 лет после лечения. Адъювантная химиотерапия призвана сократить риск рецидивирования, но, по словам профессора Shapiro, абсолютный выигрыш составляет всего 3-5%. «Это означает, что многих пациенток мы перелечиваем. Гормональной терапии в их случае будет достаточно»,– поясняет он.

Следующий шаг – провести похожее исследование у больных, у которых опухоль распространилась на подмышечные лимфоузлы. В соответствующее исследование уже закончился набор женщин, у которых поражено от 1 до 3 аксиллярных лимфоузлов, а риск развития рецидива по результатам OncoType Dx менее 25. Профессор Shapiro полагает, что итоговые данные могут быть вполне похожи на результаты TAILORx.

Сразу в двух представленных на ASCO 2018 исследованиях оценили роль дополнительной овариальной супрессии у больных ранним ГР+ РМЖ в пременопаузе (abstr. 502, 503).

В одном из них были доложены обновленные результаты объединенного анализа рандомизированных исследований 3 фазы TEXT и SOFT.

Авторы оценили абсолютное увеличение Выживаемости без Отдаленных Метастазов (ВБМ) при проведении адъювантной гормонотерапии (ГТ) у больных с гормонозависимым (ГР+) HER2-негативным РМЖ в пременопаузе. Показано, что в группе пациенток после адъювантной ХТ, которая назначалась в соответствии с известными клинико-морфологическими факторами риска, проведение адъювантной ГТ эксеместаном в комбинации с овариальной супрессией (ОС) увеличивает 8-летнюю ВБМ на 5% по сравнению с тамоксифеном + ОС или одним тамоксифеном. Различий в ВБМ между двумя последними подгруппами не выявлено. Также не различались показатели ВБМ в зависимости от назначенного вида ГТ у пациенток, которым не проводилась адъювантная ХТ (то есть в группе более низкого риска рецидива), abstr. 503.

TEXT и SOFT - это рандомизированные клинические исследования III фазы, в которые в период с 11.2003 года по 04.2011 года было включено соответственно 2672 и 3066 женщин в пременопаузе с ранним ГР+ РМЖ. В обоих исследованиях суммарно 4690 пациенток были рандомизированы на группы адъювантой ГТ эксеместаном в комбинации с ОС или тамоксифеном + ОС. Для подавления функции яичников использовали ежемесячные инъекции агониста GnRH триптерелина в течение 5 лет (наиболее распространенный выбор в SOFT и TEXT), хирургическое удаление яичников или облучение яичников. В исследовании SOFT была также третья группа – 5 лет одного тамоксифена. В обоих исследованиях пациентки могли получать ХТ в качестве части адъювантного лечения так, как это было принято в клинической практике (около 55% включенных пациенток получали адъювантную ХТ, которая назначалась и проводилась до рандомизации на ГТ или ГТ+ОС в соответствии с общепринятыми клинико-морфологическими факторами риска).

Как было показано в первом анализе этих исследований, добавление ОС к терапии тамоксифеном статистически значимо увеличило бессобытийную выживаемость (без рецидива РМЖ, инвазивного рака второй молочной железы и злокачественных опухолей других локализаций) и общую выживаемость. Замена тамоксифена на эксеместан в комбинации с ОС дополнительно снижала частоту рецидивов, включая отдаленные рецидивы, в особенности у женщин с HER2-негативным РМЖ. В то же время, различий в общей выживаемости при замене тамоксифена на эксеместан не наблюдали.

На ASCO 2018 были отдельно проанализированы случаи с HER2-негативным гормон-рецептор-позитивным РМЖ (86% от всех пациенток). Исследователи изучили влияние режима адъювантной гормонотерапии на выживаемость без отдаленных рецидивов заболевания (то есть безметастатическую выживаемость) при медианах времени наблюдения 8 и 9 лет для исследований SOFT и TEXT, соответственно. При этом все пациентки были разделены на группы в зависимости от исходного риска отдаленного рецидива. При оценке исходного риска рецидива учитывали возраст (с интервалом 5 лет), число пораженных регионарных лимфатических узлов (0, 1-3, ≥4), размер первичной опухоли (≤2 см, >2 см), экспрессию рецепторов эстрогенов (<50%, ≥50%), экспрессию рецепторов прогестерона (<20%, 20-49%, ≥50%), степень анаплазии (G1, G2, G3), экспрессию Ki-67 (<14%, 14-19%, 20-25%, ≥26%). Исходя из значений риска для каждого из указанных параметров (согласно модели пропорциональных рисков Кокса) рассчитывали суммарный риск для каждой пациентки. Различия между группами терапии изучали отдельно в каждом из исследований и в зависимости от того,

Продолжение на стр. 5

Начало на стр. 3

получала ли пациентка адъювантную химиотерапию или нет.

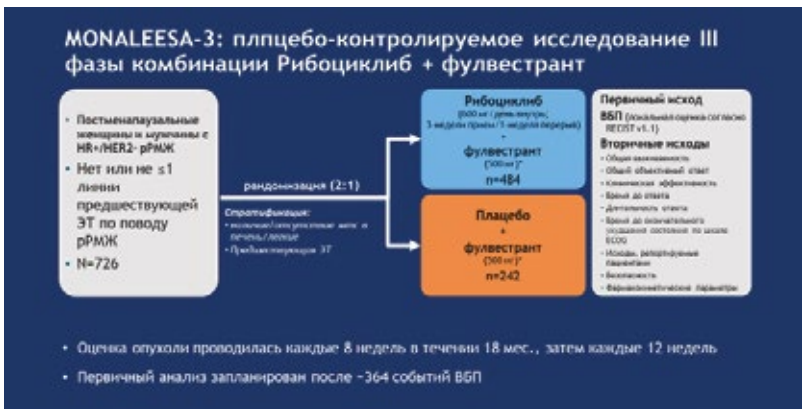
По итогам анализа авторы пришли к заключению, что степень различий между изученными режимами гормонотерапии (ОС+эксеместан, ОС+тамоксифен или один тамоксифен) в значительной степени зависела от исходного риска рецидива. У больных с высоким риском применение эксеместана на фоне овариальной супрессии по сравнению с тамоксифеном на фоне овариальной супрессии или тамоксифеном в монотерапии увеличивало 8-летнюю выживаемость без отдаленных рецидивов на 10-15%. У пациенток промежуточного риска, большинство из которых получали адъювантную химиотерапию, различия составили 4-5%. У пациенток с низким риском рецидива потенциальный эффект исследуемой гормональной терапии (тамоксифен + ОС и эксеместан + ОС) по сравнению с монотерапией тамоксифеном может быть минимальным, так как даже в группе монотерапии тамоксифеном 8-летняя выживаемость без отдаленных рецидивов превысила 97%.

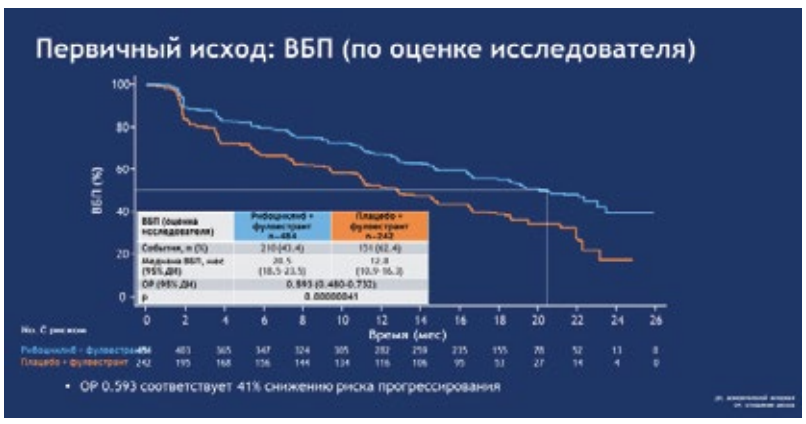
Во втором исследовании – рандомизированном исследовании 3 фазы ASTRRA – оценили роль добавления ОС к адъювантной ГТ тамоксифеном у молодых женщин с ГР+ РМЖ, которые после адъювантной ХТ остаются в пременопаузе или восстановили менструальную функцию. Показано, что добавление к тамоксифену ОС достоверно увеличивает 5-летнюю БРВ и ОВ (abstr. 502).

В отличие от предыдущих исследований SOFT и TEXT, в программу ASTRRA включались только пациентки после адъювантной ХТ (то есть высокого риска рецидива); 1293 пациентки были рандомизированы, 1282 - получали лечение по протоколу. Тамоксифен (Т) назначался на 5 лет, в экспериментальной группе добавляли ОС гозерелином в течение первых двух лет терапии (это более короткая продолжительность ОС по сравнению с исследованиями SOFT и TEXT, где ОС проводилась в течение всех 5 лет лечения). При медиане наблюдения 63 мес. 5-летняя БРВ составила 91,1% в группе Т + ОС и 87,5% в группе одного тамоксифена (ОР=0,686, 95% ДИ 0,483 до 0,972, p=0,029); 5-летняя ОВ составила 99,4% в группе Т + ОС и 97,8% в группе Т-только (ОР=0,310, 95% ДИ 0,102-0,941, p = 0,029). Авторы делают вывод о том, что у больных ГР+ РМЖ, которые нуждались в назначении адъювантной ХТ и сохранили или восстановили менструальную функцию, добавление ОС в течение первых двух лет приема тамоксифена достоверно увеличивает показатели выживаемости.

МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РМЖ (МРМЖ) – НОВЫЕ ДАННЫЕ ПО ИНГИБИТОРАМ ЦИКЛИН-ЗАВИСИМЫХ КИНАЗ (ЦДК 4/6)

Рибоциклиб + фулвестрант у женщин в постменопаузе с гормональным рецептор-положительным (ГР+) HER2-негативным (HER2-) прогрессирующим РМЖ: результаты рандомизированного исследования 3 фазы MONALEESA-3 (abstr. 1000). Добавление рибоциклиба достоверно увеличивало выживаемость без прогрессирования болезни (ВБП) по сравнению с одной гормонотерапией (ГТ).







На конференции ASCO 2018 проф. Dennis J. Slamon впервые представил анализ результатов исследования MONALLISA-3, многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по изучению эффективности и безопасности ингибитора CDK4/6 рибоциклиба в комбинации с фулвестрантом у женщин в постменопаузе и у мужчин с гормоночувствительным HER2-негативным мРМЖ. Включались две категории пациентов: так называемые treatment naive, которые не получали лечения по поводу метастатической формы заболевания (в анамнезе допускалось проведение адъювантной ГТ, но период от ее окончания до выявления прогрессирования болезни должен был превышать 12 мес.) либо получившие не более 1 линии лечения по поводу мРМЖ (или с прогрессированием на фоне адъювантной ГТ, а также в срок до 12 мес. от ее окончания).

В исследование включено726 пациентов с ≥1 измеряемым проявлением болезни (по шкале RECIST 1.1) либо ≥1 литического очага в костях, со статусом 0-1 по шкале ECOG. Добавление рибоциклиба привело к статистически достоверному и клинически значимому увеличению выживаемости без прогрессирования в сравнении с пациентами, получавшими плацебо и фулвестрант (медиана ВБП 20,5 мес. в группе Рибоциклиб+фулвестрант в сравнении с 12.8 мес. в группе плацебо+фулвестрант, ОР: 0.593; p=0.00000041; 41% снижение риска прогрессирования заболевания и смертельного исхода в сравнении с плацебо).

Подгрупповой анализ показал, что преимущества от добавления рибоциклиба к фулвестранту отмечались во всех подгруппах пациенток. Выигрыш также не зависел и от линии лечения: удлинение ВБП отмечалось как в первой линии терапии мРМЖ (медиана ВБП на момент анализа в группе рибоциклиб+фулвестрант не достигнута, в группе плацебо+фулвестрант составила 18,3 мес., ОР 0.577; 95% ДИ 0.415–0.802), так и у больных, которые прогрессировали на предшествующей ГТ (медиана ВБП 14,6 мес. в сравнении с 9,1 мес. в группах рибоциклиб+фулвестрант и плацебо+фулвестрант соответственно, ОР 0.565; 95% ДИ 0.428–0.744).

Комбинация рибоциклиба с фулвестрантом продемонстрировала управляемый профиль безопасности, сравнимый с данными по безопасности в предыдущих исследованиях 3 фазы рибоциклиба.

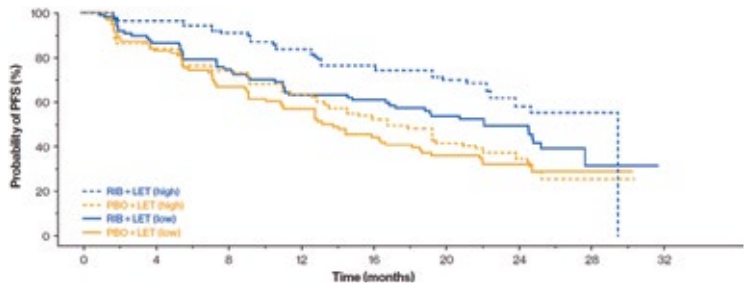
Это исследование впервые показало, что комбинация ингибитора CDK4/6 и фулвестранта эффективна как при de novo мРМЖ, так и у пациентов с рецидивом более >12 месяцев после окончания предшествующей (нео)адъювантной эндокринотерапии. Таким образом, комбинация рибоциклиба с фулвестрантом может быть новой опцией первой и второй линий терапии для женщин в постменопаузе с гормоночувствительным HER2-негативным мРМЖ.

Анализ биомаркеров в исследовании MONALEESA-2 (abstr. 1022).

На конференции ASCO 2018 проф. GN Hortobagyi представил анализ данных ВБП из исследования MONALEESA-2[3] в зависимости от уровня экспрессии различных генов. Результаты исследования MONALEESA-2 (NCT01958021) были опубликованы ранее[2]. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 на получавших рибоциклиб (600 мг/д; 3-недели прием/1-неделя перерыв в течении 28-дневного цикла) + летрозол (2.5 мг/д; непрерывно) или плацебо + летрозол. Для оценки корреляции между уровнем экспрессии генов и ВБП пациенты были классифицированы на подгруппы с низким

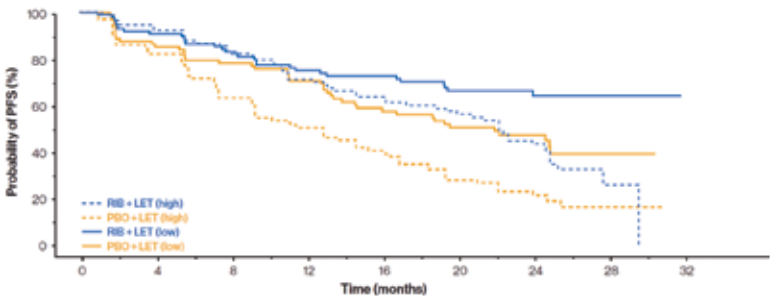
ВБП в зависимости от уровня экспрессии гена ESR1.

	High-expression *ESR1*		Low-expression *ESR1*	
	RIB + LET n=96	PBO + LET n=99	RIB + LET n=101	PBO + LET n=95
PFS events, n	34	58	51	62
Median PFS, months (95% CI)	29.6 (23.9–NR)	16.9 (13.0–21.9)	22.1 (14.9–27.7)	13.2 (10.1–18.2)
Hazard ratio (95% CI)	0.39 (0.25–0.60)		0.74 (0.51–1.07)	

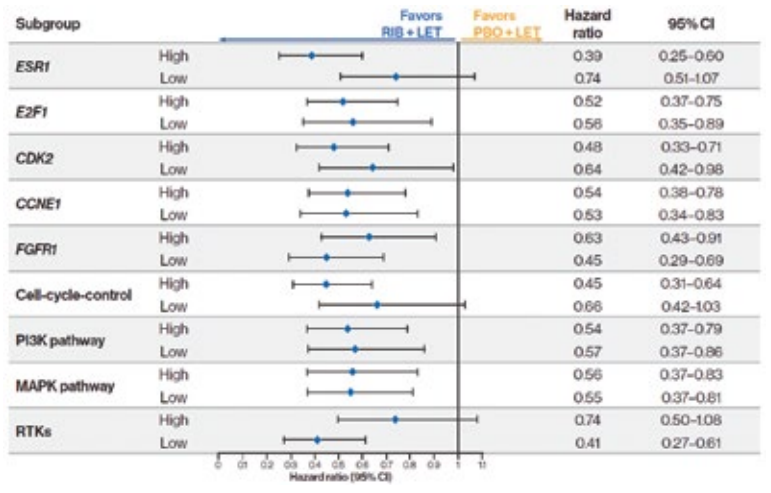


ВБП в зависимости от уровня экспрессии гена E2F1.

	High-expression *E2F1*		Low-expression *E2F1*	
	RIB + LET n=92	PBO + LET n=103	RIB + LET n=105	PBO + LET n=91
PFS events, n	54	75	31	45
Median PFS, months (95% CI)	22.2 (17.3–24.8)	12.9 (9.2–16.0)	NR (NR–NR)	21.9 (14.5–NR)
Hazard ratio (95% CI)	0.52 (0.37–0.75)		0.56 (0.35–0.89)	



Подгрупповой анализ ВБП в зависимости от уровней экспрессии генов.



и высоким уровнем экспрессии мРНК с определением медианы экспрессии (50%) на момент анализа.

К моменту анализа данных 96 из 197 пациентов в группе рибоциклиба и 99 из 194 пациентов в группе плацебо имели высокий уровень экспрессии гена эстрогеновых рецепторов (ESR1). Отмечалась тенденция к увеличению ВБП у пациентов с высоким уровнем экспрессии ESR1 в обеих группах (рибоциклиб+летрозол и плацебо+летрозол). Преимущество добавления рибоциклиба было выше у пациентов с высоким уровнем экспрессии ESR1 (ОР 0.39) в сравнении с низким уровнем (ОР 0.74).

Комбинация рибоциклиб+летрозол увеличивала ВБП в сравнении с использованием плацебо+летрозол как для пациентов с высоким, так и с низким уровнем экспрессии гена E2F1 сигнального пути CDK. Отмечалась тенденция к удлинению ВБП у пациентов с низким уровнем экспрессии E2F1.

Добавление рибоциклиба к летрозолу в первой линии терапии гормоночувствительного HER2- мРМЖ обеспечивало увеличение ВБП во всех подгруппах экспрессии генов.

Выводы авторов: тенденция к большей эффективности рибоциклиба наблюдалась у пациентов с высокой экспрессией в сравнении с низкой экспрессией гена рецепторов эстрогена (ESR1), с высокой экспрессией в сравнении с низкой экспрессией гена, контролирующего клеточный цикл и с низкой экспрессией в сравнении с высокой экспрессией гена рецепторов тирозинкиназы (RTK).

В заключении авторы отметили, что более короткая медиана ВБП для группы плацебо+летрозол у пациентов с высокой и низкой экспрессией генов, контролирующих клеточный цикл, указывает на то, что высокая экспрессия генов, контролирующих клеточный цикл, может вызывать резистентность к лечению одним только летрозолом. Гены, предположительно участвующие в механизмах резистентности к ингибиторам CDK 4/6, требуют дальнейшего изучения в более крупных клинических исследованиях с использованием дополнительных методов.

Ссылки:

1. D.J. Slamon, et al.,Ribociclib + fulvestrant in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from MONALEESA-3. Presented at 2018 ASCO Annual meeting. June 1–5, 2018, Chicago, IL. Poster 1000

2. Hortobagyi GN et al. N Engl J Med 2016;375:1738–1748.

3. Hortobagyi GN, et al. American Society of Clinical Oncology, June 1–5, 2018, Chicago, IL. Poster 1022

НЕЗЫБЛЕМЫЙ СТАНДАРТ ИЗМЕНИТСЯ – ВЫПОЛНЕНИЕ ЦИТОРЕДУКТИВНОЙ НЕФРЭКТОМИИ БОЛЬШЕ НЕ ПОТРЕБУЕТСЯ БОЛЬНЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПОЧКИ С ПРОМЕЖУТОЧНЫМ И НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ



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

В пленарную сессию конгресса ASCO 2018, на которой обычно представляются результаты самых значимых исследований в онкологии, были отобраны 4 работы. Одной из них оказался абстракт с долгожданными результатами рандомизированного исследования 3 фазы CARMENA. Задачей данного исследования было определить, нужна ли циторедуктивная нефрэктомия до назначения таргетной терапии больным метастатическим светлоклеточным почечно-клеточным раком (мПКР).

Стандарт 20-летней давности

На протяжении последних 20 лет считалось, что удаление первичной опухоли вместе с почкой у пациентов без нефрэктомии в анамнезе значимо улучшает результаты последующего лекарственного лечения. Этот незыблемый стандарт был принят в эпоху цитокинотерапии с момента публикации результатов двух исследований, подтверждающих необходимость циторедуктивной нефрэктомии до назначения интерферона [1, 2]. По накатанной дороге в большинстве исследований эффективности таргетных препаратов нефрэктомия в анамнезе или циторедуктивная нефрэктомия были критериями включения. Крупные мета-анализы и ретроспективные исследования с участием тысяч пациентов в один голос утверждали, что удаление первичной опухоли до назначения таргетных препаратов представляется жизненно необходимым. Сомнения, высказываемые некоторыми группами и в единичных исследованиях [3-5], в частности о нецелесообразности нефрэктомии у больных с плохим прогнозом, игнорировались, и рекомендации, например, NCCN [6], оставались без изменений. И вот случилось исследование CARMENA [7], которое расставило все точки над i.

Исследование CARMENA

Пациенты с промежуточным и плохим прогнозом согласно критериям MSKCC были рандомизированы в группу циторедуктивной нефрэктомии с последующим назначением сунитиниба (N=226) или в группу только сунитиниба (N=224) без удаления первичной опухоли. По дизайну исследование носило характер noninferiority, то есть его целью было доказать отсутствие различий в эффективности двух подходов. Соотношение рисков смерти (HR) между группами не должно было превысить 1,2, и только в этом случае можно было бы сделать вывод о равной эффективности.

Медианы размера первичной опухоли и общей опухолевой массы, включая метастазы, составили 8,8/8,6 см и 14/14,4 см в группах нефрэктомия+сунитиниб / только сунитиниб соответственно. Чаще всего метастазы локализовались в легких (>70%), лимфатических узлах (35-39%) и костях (36-37%). У 6,7% больных, попавших при рандомизации в группу комбинированного лечения, так и не удалось выполнить циторедуктивную нефрэктомию, 17,7% больных не смогли получить сунитиниб. Во второй группе 4,9% больных не получили сунитиниб и 17% была выполнена нефрэктомия. В случае прогрессирования болезни в обеих группах последующее лечение проводилось у половины пациентов и было похожим (эверолимус или акситиниб).

При медиане наблюдения 50,9 мес. соотношение рисков смерти (HR) между группами составило 0,89, а следовательно, HR не превысил установленный показатель в 1,2, что свидетельствует о равной продолжительности жизни больных как при выполнении циторедуктивной нефрэктомии, так и без нее. Медиана общей выживаемости оказалась даже лучше у пациентов, получавших только сунитиниб, – 18,4 мес. против 13,9 мес. в группе нефрэктомии с последующим назначением сунитиниба (рис. 1). Тенденция сохранялась как в группе промежуточного прогноза (23,4 мес. против 19 мес.; HR=0,92), так и в группе плохого прогноза (13,3 мес. и 10,2 мес.; HR=0,86).

Медиана выживаемости без прогрессирования составила 8,3 мес. в группе только сунитиниба и 7,2 мес. в группе с нефрэктомией (HR=0,82). Частота объективных ответов была приблизительно одинаковой – 29,1% и 27,4% соответственно. Контроль над болезнью (сумма полных, частичных ответов и стабилизации) в течение 12 недель и более оказался достоверно лучше в группе без хирургического лечения – 47,9% по сравнению с 36,6% (P=0,02). Более того, пациенты с неудаленной первичной опухолью дольше получали сунитиниб (8,5 мес.), чем больные после нефрэктомии (6,7 мес.) (P=0,04). Частота нежелательных явлений 3-4 степени оказалась выше в группе только сунитиниба и составила 42,7%; 32,8% больных имели токсичность 3-4 степени в группе нефрэктомия+сунитиниб (P=0,04).

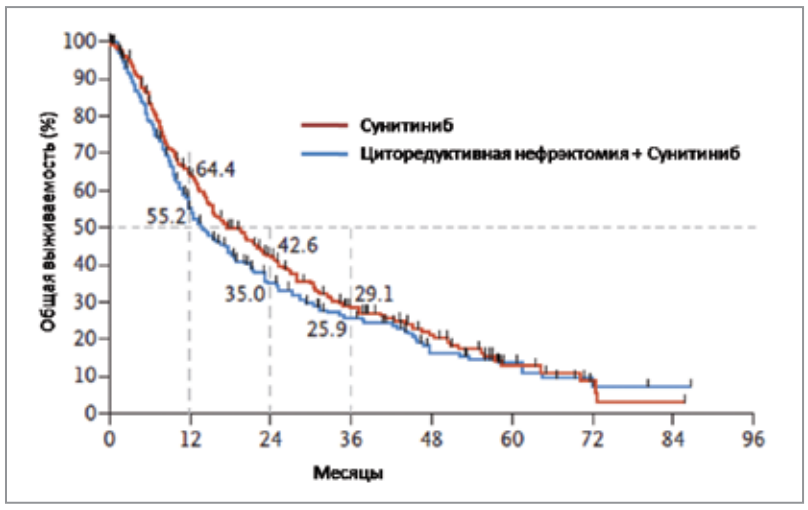


Рисунок 1. *Общая выживаемость [7].*

Как повлияют результаты исследования на повседневную практику?

Несомненно, исследование CARMENA можно считать позитивным: первичная конечная точка – отсутствие различий в продолжительности жизни – была выполнена. Следовательно, циторедуктивная нефрэктомия до назначения сунитиниба представляется нецелесообразной у больных метастатическим светлоклеточным почечно-клеточным раком, имеющих промежуточный или плохой прогноз. Из исследования видно, что лекарственное лечение у пациентов с метастазами нужно начинать как можно скорее, потеря времени может приводить к худшим результатам контроля над болезнью, делает терапию сунитинибом менее продолжительной.

В самое ближайшее время мы можем ожидать изменений в практических рекомендациях. Из бурного обсуждения исследования в кулуарах становится понятно, что некоторые онкоурологи не будут готовы в одночасье отказаться от принятой ранее тактики и продолжат выполнять нефрэктомию до назначения лекарственного лечения. И они, возможно, окажутся правы в некоторых случаях.

Например, у больных с макрогематурией, болью, неконтролируемой гипертензией, паранеопластическим синдромом нефрэктомия сохранит свое значение. В этих случаях речь пойдет о паллиативной нефрэктомии. В России традиционно под термином «паллиативная нефрэктомия» подразумевалась как циторедуктивная нефрэктомия (чаще всего), так и непосредственно паллиативная нефрэктомия, направленная на уменьшение симптомов болезни. Возможно, в практике теперь эти два термина будут более четко разделены.

Остается неясным, нужно ли проводить хирургическое лечение больным с благоприятным прогнозом. Д-р Daniel George из Duke University, комментировавший данное исследование на ASCO, предположил, что результаты CARMENA можно экстраполировать на всю популяцию пациентов. Тем не менее, если строго следовать принципам доказательной медицины, то эффект отсутствия циторедукции в группе благоприятного прогноза доказан не был.

Как же быть с больными несветлоклеточным раком почки, у которых сунитиниб – тоже препарат выбора первой линии для промежуточного прогноза? Несколько месяцев назад на GU ASCO были представлены данные крупного ретроспективного анализа IMDC [8], в котором было показано, что циторедуктивная нефрэктомия у пациентов с метастатическим папиллярным раком почки увеличивает в 2 раза общую выживаемость – с 8,6 мес. до 16,3 мес. (HR=0,62; P<0,0001), с оговоркой о худших результатах в группе плохого прогноза.

Интересным представляется вопрос о необходимости нефрэктомии перед назначением других препаратов: темсиролимуса (стандарт терапии первой линии в группе плохого прогноза как светлоклеточного, так и несветлоклеточного рака почки [9]), комбинации ниволумаба и ипилимумаба (недавно одобренной в США в качестве первой линии терапии больных с промежуточным и плохим прогнозом [10]), кабозантиниба (опция первой линии терапии пациентов с промежуточным и плохим прогнозом на основе результатов исследования CABOSUN [11]).

Да и вообще, как в практике отразятся результаты исследования на выборе препаратов первой линии? Будет ли чаще назначаться сунитиниб, показавший лучший результат у пациентов с плохим прогнозом, чем темсиролимус? А если на прием придет больной с неудаленной первичной опухолью и промежуточным/неблагоприятным прогнозом, что выберет врач – сразу назначит сунитиниб или отправит пациента на месяц на циторедуктивную операцию и через месяц начнет терапию ингибиторами контрольных точек? Или такой вариант – пациент после первой линии терапии сунитинибом остался с первичной опухолью, должны ли мы рассматривать циторедуктивную нефрэктомию перед второй линией терапии ниволумабом, акситинибом или ленватинибом в комбинации с эверолимусом? Все эти препараты изучались только у больных с предшествующей нефрэктомией [12-14].

Мы неожиданно столкнулись с изменением стандарта лечения метастатического рака почки, поэтому появилось много вопросов. Однако после представления результатов исследования CARMENA нет сомнений, что не требуется выполнение циторедуктивной нефрэктомии у пациентов с метастатическим светлоклеточным раком почки и промежуточным/плохим прогнозом. Циторедуктивная нефрэктомия не улучшает ни продолжительность жизни больных, ни выживаемость без прогрессирования, ни ответ на последующее лекарственное лечение и, более того, сопряжена с возможными хирургическими осложнениями и дополнительной нагрузкой на бюджет.

Литература:

1. *Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. N Engl J Med 2001; 345: 1655-9.*
2. *Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. Lancet 2001; 358: 966-70.*
3. *Heng DY, Wells JC, Rini BI, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. Eur Urol 2014; 66: 704-710.*
4. *Hanna N, Sun M, Meyer CP, et al. Survival analyses of patients with metastatic renal cancer treated with targeted therapy with or without cytoreductive nephrectomy: a National Cancer Data Base study. J Clin Oncol 2016; 34: 3267-3275.*
5. *Tsimafeyeu I, Zart JS, Chung B. Cytoreductive radiofrequency ablation in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) with small primary tumours treated with sunitinib or interferon-a. BJU International 2013; 112 (1): 32-8.*
6. *NCCN Clinical Practice Guidelines v.4 2018.*
7. *Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018 Jun 3. doi: 10.1056/NEJMoa1803675. [Epub ahead of print].*
8. *Graham J, Wells C, Donskov F, et al. Cytoreductive nephrectomy in metastatic papillary renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC). J Clin Oncol 36, 2018 (suppl 6S; abstr 581).*
9. *Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 May 31; 356(22): 2271-81.*
10. *Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018 Apr 5; 378(14): 1277-1290.*
11. *Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. Eur J Cancer. 2018 May; 94: 115-125.*
12. *Escudier B, Sharma P, McDermott DF, et al. CheckMate 025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. 2017 Dec; 72(6): 962-971.*
13. *Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet. 2011 Dec 3; 378(9807): 1931-9.*
14. *Motzer RJ, Hutson TE, Ren M, et al. Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. Lancet Oncol. 2016 Jan; 17(1): e4-5.*

ЗАМЕТКИ РАДИОТЕРАПЕВТА



Деньгина Наталья Владимировна
ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск

Невероятно быстро пролетели дни конгресса; радость и волнение от встреч с коллегами, ощущение масштабности самого события потихоньку улеглись, и можно анализировать информацию, представленную в абстрактах, на сотнях отфотографированных слайдов, выбирая данные, касающиеся непосредственно метода лучевой терапии и размышляя о том, насколько применимы они в наших реалиях.

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)

На протяжении минимум двух десятилетий химиолучевая терапия является стандартом лечения больных местнораспространенным НМРЛ, но достигнутые результаты (медиана выживаемости в 22 месяца, 5-летняя общая выживаемость до 20% максимум при IIIA стадии и всего 5-10% для IIIB) радужными не назовешь. Потолок эффективности химиолучевого лечения достигнут, и крайне необходима оптимизация терапии этой непростой категории больных. В нынешнюю эру иммунотерапии добавление в схемы лечения первичных пациентов иммунотерапевтических агентов кажется абсолютно логичным, особенно при наличии немалого количества данных о синергетическом взаимодействии PD-1/PD-L1 ингибиторов и ионизирующего излучения, способного потенциировать иммунный ответ. В мультицентровом исследовании II фазы LUN 14-179 [1] 92 больных нерезектабельным НМРЛ IIIA-B стадий после завершенного стандартного химиолучевого лечения (59-66 Гр на фоне ПХТ в режимах карбоплатин/паклитаксел (преимущественно в более чем 70% случаев), цисплатин/этопозид и цисплатин/пеметрексед) получали пембролизумаб каждые 3 недели сроком до 1 года. Основной задачей авторов было продемонстрировать увеличение времени до метастазирования или смерти по сравнению с историческим контролем (12 месяцев), а также оценить токсичность лечения, выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ). Спектр осложнений оказался разнообразным, но в целом приемлемым по степени выраженности, однако такое грозное осложнение, как пневмонит 2 степени и выше, развился у 17,2% больных, включая 1 случай фатального пневмонита. Учитывая преимущественное использование схем с таксанами для химиолучевого лечения, можно предположить, что эта токсичность связана в основном с их применением. Зато медиана времени до метастазирования или смерти достигнута не была, составив на момент анализа 22,4 месяца. Авторы постарались провести сравнение с результатами недавнего исследования PACIFIC, в котором в адъюванте был использован дурвалумаб, и данные по времени до метастазирования или смерти, а также по ВБП оказались практически одинаковыми, даже с тенденцией к улучшению: медиана ВБП составила 17,0 месяцев в LUN 14-179 и 16,8 месяца в исследовании PACIFIC, а различия в 12- и 18-месячной ВБП – 60,2% против 55,9% и 49,9% против 44,2% в пользу пембролизумаба. Дальнейшие исследования будут включать определение схожести спектров эффективности и токсичности между различными представителями PD-1 и PD-L1 ингибиторов и целесообразность их комбинации в одной схеме, оптимальные сроки длительности консолидирующей иммунотерапии и возможность внедрения иммунопрепарата непосредственно в лечебную схему химиолучевой терапии.

Ценность выполнения адекватной медиастинальной лимфодиссекции при НМРЛ была неоднократно показана многими исследователями, но, как выяснилось, эта проблема сохраняется, причем не только в России, но и во всем мире. Степень поражения регионарных лимфоузлов имеет важное прогностическое значение, ибо показатели 5-летней выживаемости варьируют весьма значительно от 78% при N0 до 28% при N2. Качество исследования медиастинальных лимфоузлов также очень важно: их адекватное патоморфологическое исследование в сравнении с отсутствием такового приводит к значимому преимуществу в ОВ (52% против 47%, p<0,001) [2], а оптимальное снижение риска смерти больных с pN0 наблюдается, если минимальное количество исследованных лимфоузлов составляет 12. Однако даже в Соединенных Штатах количество удаленных и исследованных лимфоузлов крайне редко превышает 5-10, а в 18% случаев индекс pN0 по сути является ничем иным, как pNx, поскольку лимфодиссекция, особенно в небольших центрах, попросту не производится, что отчасти является причиной более высокой смертности от НМРЛ в соответствующих регионах – такие данные были представлены профессором Raymond Osarogiagbon из онкологического центра Мемфиса. Применение предложенного им специального комплекта для более точного отбора, маркировки лимфоузлов, являющегося немалой подмогой для патоморфологов, а также способствующего качественному стадированию, показало улучшение 3-летней ОВ по сравнению с бессистемной лимфодиссекцией в проспективном популяционном исследовании (80% против 73%, p=0,005) [3]. При этом оптимум, к которому следует стремиться, по мнению профессора David Harpole, – это 15 и более лимфоузлов. По данным недавнего анализа результатов более чем 70% всех операций на легком, произведенных в Соединенных Штатах за период с 2004 по 2013 годы, ситуация постепенно улучшается: пропорция больных с 15+ обследованными лимфоузлами увеличилась с 10% до 17%, а с минимальным числом

Продолжение на стр. 11

ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ЛЕЧЕНИЮ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ



Романов Илья Станиславович
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Традиционно интересную часть конференции ASCO составляли большие рандомизированные исследования, посвященные вопросам лечения первичного местнораспространенного плоскоклеточного рака головы и шеи.

Исследователи Zandberg и соавт. [1] представили данные анализа общей выживаемости пациентов из регистра SEER. Из пациентов возраста от 66 до 104 лет были сформированы 3 группы: одновременная химиолучевая терапия (ХЛТ), лучевая терапия с цетуксимабом (цет+ЛТ) и самостоятельная лучевая терапия (ЛТ). Причем важно, что цисплатин в качестве радиомодификатора в первой группе применялся только у 52% пациентов. Полученные результаты оказались обескураживающими. В группе ХЛТ 5-летняя общая выживаемость составила 46% против 35% и 32% в группах цет+ЛТ и ЛТ (p<0,0001). Это еще раз подчеркнуло для нас важность проведения проспективных исследований, которые должны сравнить результаты применения стандартной одновременной химиолучевой терапии с лучевой терапией, проводимой на фоне введения цетуксимаба.

Из Memorial Sloan Kettering Cancer Center коллективом авторов [2] впервые было представлено рандомизированное исследование 2 фазы с изучением так называемого абскопального эффекта (abscopal effect) лучевой терапии при применении в комбинации с ниволумабом у пациентов с отдаленными метастазами плоскоклеточного рака головы и шеи. В исследование было включено 53 больных с отдаленными метастазами рака головы и шеи различных локализаций, включая носоглотку. Пациенты получали ниволумаб в стандартной дозе 3 мг/кг каждые 2 недели, и в группе исследования пациентам проводилась дополнительно стереотаксическая лучевая терапия на один из метастатических очагов. К сожалению, гипотеза, заложенная в это исследование, не подтвердилась, никаких отличий в частоте объективных ответов, выживаемости пациентов в исследуемых группах не было получено. Таким образом, пока лучевая терапия у этой категории больных остается лишь вариантом симптоматической помощи.

Robert Siegel с соавторами [3] из George Washington University Medical Center представили 2 фазу исследования применения у избранной категории пациентов нестандартной тактики лечения на основе применения индукционной химиотерапии. Идея исследования не является новой, но, пожалуй, впервые грамотно использованные достижения стандартной химиотерапии и современной хирургической техники позволили достичь столь впечатляющих результатов. Больным раком ротоглотки проводилось 3 курса химиотерапии по стандартной схеме DC (доцетаксел + цисплатин). При достижении опухолевой регрессии 80% больным выполнялось хирургическое вмешательство с использованием техники трансоральной лазерной резекции (TORS) и шейные лимфодиссекции. Стадии опухолевого процесса были T1-T3 и N1-N3, все опухоли имели положительный статус по вирусу папилломы человека (ВПЧ), кроме одной. 18 из 20 пациентов живы; 16 из 20 больных получили только химиотерапию и хирургию. У троих пациентов из 20 развился рецидив, двое из них умерли от отдаленных метастазов. У всех этих больных при шейной лимфодиссекции не было отмечено признаков патоморфологической полной регрессии регионарных метастазов. Это интереснейшее исследование, которое может стать пионерским в разработке новой тактики лечения пациентов с использованием современных хирургических методик.

Индийскими исследователями Patil VM с соавт. [4] было представлено моноцентровое рандомизированное исследование сравнения различных комбинаций одновременного химиолучевого лечения. В обеих группах в качестве радиомодификатора применялся цисплатин в дозе 30 мг/м2 еженедельно, в группе исследования больные получали дополнительно моноклональное антитело нимотузумаб. В исследование было включено 536 пациентов. Были получены интересные данные о преимуществе комбинации нимотузумаба с цисплатином над одним цисплатином. 2-летняя выживаемость без прогрессирования составила 58,9% против 49,5% в группах ЛТ+цисплатин+нимотузумаб и ЛТ+цисплатин соответственно (p=0,023). Данные по общей выживаемости не дали отличий в группах сравнения. Интересно, что это первое исследование 3 фазы для нимотузумаба с хорошей статистической мощностью. Критики этого исследования считают, что была выбрана не совсем удачная схема применения цисплатина. На сегодняшний день более эффективным считается введение цисплатина в дозе 100 мг/м2 каждые 3 недели.

Из исследований, касающихся проблемы ВПЧ-ассоциированности опухолевых процессов верхних дыхательно-пищеварительных путей, нужно выделить одно – большой ретроспективный анализ выживаемости пациентов на основе данных Национального ракового регистра США в зависимости от ВПЧ-статуса. В анализ вошли данные о почти 28 тысячах пациентов, ВПЧ позитивными считались опухоли с ВПЧ16 и ВПЧ18 подтипами. Опухоли были разделены по локализациям: гортаноглотка, гортань, полость рта и ротоглотка. Был установлен положительный ВПЧ статус опухоли у 67,9% (ротоглотка), 20,9% (полость рта), 14.2% (гортань) и 12,2% (полость рта). Для полости рта данные о различии в выживаемости не достигли статистической достоверности. Различия в прогнозе выживаемости для рака ротоглотки подтвердили ранее полученные данные многочисленных исследований. Впервые было установлено влияние ВПЧ статуса на прогноз выживаемости пациентов раком гортаноглотки: 5-летняя общая выживаемость составила 60,2% против 33,6% для ВПЧ+ и ВПЧ- соответственно (ОР=0,51; p<0,001), для рака гортани III-IVb стадий 5-летняя общая выживаемость составила 48,2% против 42,1% для ВПЧ+ и ВПЧ- (ОР=0,73; p<0,001). Эти результаты расширяют интерес к проблемам тактики лечения ВПЧ-ассоциированных опухолей не только с локализацией в ротоглотке, но и гортаноглотке и гортани.

Литература:

1. Zandberg DP, et al. Definitive cetuximab-based (CRT-CX) vs. non-cetuximab based chemoradiation (CRT) in older patients with squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): Analysis of the SEER-Medicare linked database. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 6001).

2. McBride SM, et al. A phase II randomized trial of nivolumab with stereotactic body radiotherapy (SBRT) versus nivolumab alone in metastatic (M1) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 6009).

3. Siegel RS, et al. Phase II study: Induction chemotherapy and transoral surgery as definitive treatment (Tx) for locally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC): A novel approach. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 6004).

4. Patil VM, et al. Results of a randomized phase III study of nimotuzumab in combination with concurrent radiotherapy and cisplatin versus radiotherapy and cisplatin alone, in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 6000).

5. Tian S, et al. Survival outcomes by HPV status in non-oropharyngeal head and neck cancers: A propensity score matched analysis of population level data. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 6005).

Начало на стр. 9

(от 0 до 5) – уменьшилась с 41% до 31% [4]. Для большинства онкологических центров России, особенно региональных, в которых производятся операции по поводу рака легкого, эти данные также могут являться ориентиром.

В продолжение темы хирургического лечения и специально для приверженцев широкого применения послеоперационного облучения (PORT) при резектабельном НМРЛ хотелось бы привести данные одного из постеров [5]. Авторы из нескольких университетских центров Огайо провели анализ результатов лечения более чем 15,5 тысяч больных раком легкого II-III стадий, прооперированных радикально и получавших различные варианты адъювантного лечения в период между 2004-2014 годами, то есть речь изначально не идет о старых аппаратах и устаревших методиках облучения, на которые любят ссылаться противники более старых PORT-анализов; данные взяты из базы данных SEER. И в очередной раз этот крупный, хотя и ретроспективный анализ показал худшие результаты 5-летней ОВ с PORT: 40% против 50% (p<0,0001) у тех, кто не получал лучевую терапию, причем это было справедливо для всех больных с N0-1, независимо от того, получали они химиотерапию или нет, и больных с N2, не получивших ХТ. Напротив, проведение адъювантной ХТ улучшало 5-летнюю выживаемость (46% против 41%, p<0,0001), а в случае N2 добавление PORT никак не влияло на результаты. На настоящий момент необходимость адъювантного лекарственного лечения после радикального оперативного вмешательства при НМРЛ доказано многими исследованиями, а вот назначая PORT, радиотерапевт должен тщательно взвесить все за и против, ибо этот момент – один из самых «скользких» и неясных в торакальной радиотерапии.

Рак молочной железы (РМЖ)

Первый анализ результатов исследования EORTC 22922-10925 по определению роли облучения парастернальных и надключичных лимфоузлов у больных РМЖ I-III стадий был впервые представлен на конгрессе ESTRO в 2013 году. Тогда 10-летний анализ показал минимальное (1,6%) и статистически недостоверное (p=0,056) преимущество в ОВ, а также прибавку в 3% к выживаемости без метастазов у больных с расширенным облучением региональных зон лимфоузлов. Пришла пора обнародования 15-летних результатов, что и было сделано лично профессором Philip Poortmans [6]. При среднем периоде наблюдения в 15,7 лет авторами были отмечены следующие различия между группами исследования и контроля (соответственно): безрецидивная выживаемость – 60,8% против 59,9% (p=0,178), выживаемость без отдаленных метастазов – 70,0% против 68,2% (p=0,178), раково-специфическая смертность снижена (15,8% против 19,7%, p=0.005), также как и риск рецидива (24,5% против 27,1%, p=0,024) при отсутствии разницы в частоте развития вторичных опухолей, контралатерального рака или кардиоваскулярной смертности. И вновь эти минимальные преимущества никак не отразились на ОВ: различия снова оказались минимальны и недостоверны (73,1% против 70,9%, p=0,358). Планируется проведение скрупулезного подгруппового анализа для более точного определения, какие же пациенты в большей степени будут выигрывать от расширения объемов послеоперационного регионального облучения. А пока данные результаты, видимо, никак не изменят отношение практикующих радиотерапевтов к вопросу облучения парастернальной зоны: те, кто ранее практиковал его, будут продолжать, те, кто нет, – явно не начнут это делать после появления 15-летних данных исследования EORTC 22922. Ближайшие годы, скорее всего, принесут нам новые данные о предиктивных факторах, определяющих успех лучевой терапии при РМЖ (возможно, на основании данных геномного анализа или определения уровня циркулирующих опухолевых клеток), которые в любом случае должны будут быть подтверждены в рандомизированных исследованиях для внедрения в клинику.

Рак поджелудочной железы

Хотелось бы остановиться на исследовании, которое, возможно, изменит традиционную практику ведения больных с одной из наиболее коварных опухолей – раком поджелудочной железы. Обычно практикующий российский радиотерапевт таких пациентов не видит: они либо оперируются, либо получают паллиативную химиотерапию по поводу метастатического рака поджелудочной железы, либо просто отправляются на симптоматическое лечение. В редких случаях облучаются рецидивные опухоли в ложе или симптомные метастазы. Голландское исследование PREOPANC-1 явилось первым рандомизированным клиническим исследованием, продемонстрировавшим, что предоперационное химиолучевое лечение улучшает результаты у больных с ранними стадиями, которые могут быть оперированы сразу [7]. 246 больных резектабельным раком поджелудочной железы были распределены либо в группу немедленного хирургического лечения с последующей химиотерапией, либо в группу предоперационной химиолучевой терапии (15 фракций по 2,4 Гр на фоне гемцитабина 1000 мг/м2 в 1, 8 и 15 дни); после операции пациенты продолжали получать химиотерапию в одинаковом объеме. Увы, при раке поджелудочной железы и состояние пациента, и само течение опухолевого процесса могут в короткие сроки ухудшиться, сделав выполнение оперативного вмешательства невозможным, поэтому резекция была выполнена только 72% больных в группе хирургии и 60% – в группе химиолучевой терапии. Неоадъювантное воздействие позволило увеличить медиану ОВ с 13,7 мес. до 17,1 мес. (p=0,074), причем эти интервалы различались почти втрое в пользу тех больных, которые были успешно оперированы: 42,2 мес. против 16,8 мес. (p<0,001). При этом пропорция больных с R0 резекцией также оказалась вдвое больше в исследуемой группе: 63% против 31% (p<0,001). Такие показатели, как безрецидивная выживаемость, интервал до развития отдаленных метастазов и интервал до развития локального рецидива (медиана которого не была достигнута в исследуемой группе), также выгодно отличались в пользу предоперационного химиолучевого лечения. Если окончательные результаты исследования подтвердят эффективность подобного подхода, то в дальнейшем, возможно, будут рассматриваться варианты применения более агрессивных схем терапии, например, FOLFIRINOX, самостоятельно либо в комбинации со стереотаксическим облучением. В любом случае, PREOPANC-1 явилось небезуспешным шагом в направлении поиска оптимальной терапии больных с этой чрезвычайно плохо поддающейся лечению опухолью.

Рак прямой кишки

В последний день конгресса были представлены результаты трех рандомизированных исследований, ставивших своей основной целью добиться улучшения результатов выживаемости и снижения риска отдаленного метастазирования у больных местнораспространенным раком прямой кишки путем интенсификации как неоадъювантного, так и адъювантного лечения, но ни одно из них в целом не преуспело в этом. В мультицентровом исследовании PETACC-6 [8] интенсификация заключалась в добавлении оксалиплатина в дозе 50 мг/м2 еженедельно на фоне проведения неоадъювантной лучевой терапии 45-50,4 Гр за 25-28 фракций с капецитабином 1650 мг/м2 в 2 приема, а в послеоперационном периоде – также CAPOX на протяжении 4,5 месяца у 1090 больных раком прямой кишки II-III стадии. Предварительные данные по безрецидивной выживаемости, представленные на ASCO 2014, не продемонстрировали улучшения результатов. Более длительный период наблюдения (5,7 лет в среднем) все оставил на прежних позициях: добавление оксалиплатина в схемы неоадъювантного химиолучевого и адъювантного лечения у больных резектабельным или условно-резектабельным раком прямой кишки не принесло улучшения показателей безрецидивной и общей выживаемости, кривые практически слились в единую нить. Однако в дополнительном анализе авторы отметили совершенно необъяснимую явную разницу в результатах, полученных в центрах Германии и центрах за ее пределами: 5-летняя безрецидивная выживаемость больных, пролеченных вне Германии, оказалась значимо лучше с применением схем интенсификации (75,7% против 67%, p=0,033), чем в немецких центрах (67,8% против 73,4%). Видимо, авторам еще предстоит анализировать причины этого феномена, углубляясь не только в технические и организационные аспекты, но и проводя молекулярный анализ (в частности, экспрессию DPD – дигидропиримидиндегидрогеназы) и оценивая прогностические моменты.

Авторы корейского рандомизированного исследования II фазы ADORE [9] при анализе результатов лечения 321 больного с резектабельным раком прямой кишки II-III стадий после неоадъювантного химиолучевого лечения с применением фторпиримидинов определили, кто в большей степени будет выигрывать в отношении безрецидивной выживаемости от интенсификации адъювантной химиотерапии в режиме FOLFOX в сравнении с 5-фторурацилом и лейковорином. Подгрупповой анализ показал, что это пациенты с ypIII стадией, при наличии вовлеченных лимфоузлов и R1 резекции, при отсутствии признаков лимфоваскулярной и перineвральной инвазии и преимущественно мужчины моложе 65 лет. При этом значимой разницы в 6-летней ОВ в целом между двумя группами не было (78,1% против 76,4%, p=0,21).

Китайские авторы в мультицентровом рандомизированном исследовании FOWARC [10] постарались определить, позволит ли интенсификация лекарственного компонента неоадъювантного лечения (FOLFOX6) обойтись без лучевой терапии при раке прямой кишки II-III стадии, и сравнить результаты со стандартным режимом химиолучевого лечения (DeGramont на фоне облучения) и усиленным режимом (FOLFOX6 на фоне лучевой терапии) для снижения частоты отдаленного метастазирования. Патоморфологический ответ на лечение выглядел более значительным в группе FOLFOX6-ЛТ: процент полных патоморфологических регрессий был близок к 30% (самым низким он оказался в группе только FOLFOX – 6,9% против 13,1% среди больных, получивших 5-ФУ с лучевой терапией). При этом явных различий ни в показателях локального рецидива, ни в 3-летней безрецидивной и общей выживаемости, ни по частоте развития отдаленных метастазов продемонстрировано не было. С одной стороны, отказ от облучения при интенсификации схемы неоадъювантной химиотерапии – это возможность избежать осложнений лучевой терапии, в том числе послеоперационных, неприятных как для пациента, так и для хирурга, если речь однозначно будет идти об операции. Но если вести разговор о стратегии «watch&wait», о которой все чаще говорят в последнее время, то данное исследование подтверждает необходимость неоадъювантного локального воздействия облучением, которое в сочетании с более агрессивной химиотерапией, возможно, позволит с большей уверенностью придерживаться этой тактики у большей пропорции больных.

Плоскоклеточный рак головы и шеи: в фокусе ВПЧ-позитивные опухоли

Один из наиболее актуальных вопросов в отношении больных плоскоклеточным раком головы и шеи – каким образом ассоциированность этих опухолей с вирусом папилломы человека (ВПЧ) может влиять на тактику ведения. Частота возникновения ВПЧ-ассоциированного рака носоглотки неуклонно растет и в настоящее время приближена к 75-80%. Как правило, подобные опухоли настолько хорошо поддаются радикальному лечению, что в последние годы активно ведется разговор о деинтенсификации лечебных опций, поскольку радикальное лечение с облучением и химиотерапией практически всегда чревато выраженной токсичностью почти у половины пациентов. Авторы из медицинского центра университета Питтсбурга ретроспективно оценили безопасность деинтенсификации (ограничение только хирургическим методом при орофарингеальном раке I стадии согласно 8 версии классификации, включающей больных ВПЧ-позитивным раком с T1-2 и ограниченным поражением лимфоузлов 0-4), проанализировав результаты лечения 2463 больных из Национальной раковой базы данных и сравнив их по 3 группам – только хирургического, а также хирургического и адъювантного лучевого или химиолучевого лечения, и по подгруппам (низкого и промежуточного риска рецидива в

Продолжение на стр. 13

КОММЕНТАРИЙ ЭКСПЕРТА

Покатаев Илья Анатольевич, председатель рабочей группы RUSSCO по разработке клинических рекомендаций по раку поджелудочной железы, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

По предварительным результатам предоперационная химиолучевая терапия (ХЛТ) при резектабельном и погранично-резектабельном раке поджелудочной железы увеличивает медиану общей выживаемости до 17 месяцев.

К сожалению, авторы исследования никак не прокомментировали, почему не все больные были прооперированы. Думаю, это будет точно известно после выхода статьи. Пока не готов подгрупповой анализ, не ясно, что нам могут дать результаты этого исследования. Так, предоперационная химиотерапия и предоперационная лучевая терапия уже входят в рекомендации по лечению погранично-резектабельного рака поджелудочной железы на основании нерандомизированных исследований. Интересен поданализ данных при исходно резектабельном раке, который пока не представлен. Кроме того, роль лучевой терапии в индукционной или адьювантной терапии РПЖ окончательно не определена. Рандомизированные исследования не смогли доказать выигрыш в продолжительности жизни при ее добавлении. Основным методом лечения считается индукционная химиотерапия. С учетом этого, сложно объяснить, за счет чего больные в экспериментальной группе жили дольше: быть может, это больше заслуга химиотерапии, нежели лучевого компонента. Особенно если вспомнить, что предоперационная ХЛТ при местно-распространенном раке (например, исследование LAP07) не показала дополнительных преимуществ перед химиотерапией.

Начало на стр. 9

пределах каждой группы). Хоть и будучи ретроспективным, анализ явился еще одним признаком адекватности этого подхода: результаты только хирургического лечения оказались практически одинаковы в отношении ОВ с таковыми при проведении более токсичного комбинированного или комплексного лечения, причем данные были справедливы для подгрупп низкого и промежуточного риска. Так, 4-летняя ОВ в подгруппе низкого риска (0-1 вовлеченный лимфоузел без дополнительных факторов риска) после операции, операции + облучения или операции + химиолучевого лечения составила 93,0%, 95,5% и 93,0% соответственно, а в группе промежуточного риска (2-4 позитивных лимфоузла в сочетании с экстранодальным распространением или лимфоваскулярной инвазией) – 92,2%, 93,3% и 93,2% [11].

Авторы из нескольких североамериканских центров идею деинтенсификации ориентировали в сторону отказа от столь токсичной лучевой терапии у 20 больных орофарингеальным раком III-IVA стадий, предложив им индукционную химиотерапию (цисплатин 75 мг/м2 и доцетаксел 75 мг/м2 каждые 3 недели, 3 курса) с последующей трансоральной операцией и шейной лимфодиссекцией, если опухоль уменьшалась на 80% и более [12]. Несмотря на достижение полного патоморфологического регресса у 15 из 20 больных, за период наблюдения в 21 месяц в среднем у троих пациентов возник рецидив, а двое умерли от метастазирования. Данные исследования были приняты аудиторией скорее скептически, что продемонстрировало: отказаться от дополнительного локального воздействия в виде лучевой терапии, особенно при местнораспространенных опухолях, пусть даже и ассоциированных с ВПЧ, специалисты не готовы.

Проблемы обучения в онкологии

Наконец, несколько слов о первой в истории ASCO сессии, посвященной поиску инновационных подходов в образовании онкологов. Эта проблема не нова и, увы, не уникальна для какой-то отдельной страны. Даже при условии существования разработанной и надежной системы базового образования специалистов различного профиля – радиационных онкологов, химиотерапевтов, медицинских физиков, специалистов среднего звена и т.д. – пробелы в образовании могут возникать на любом этапе дальнейшей практической деятельности. Далеко не все специалисты имеют искреннее стремление регулярного пополнения собственного багажа знаний и навыков, и это отдельная проблема. Однако поиск эффективных и нестандартных подходов к обучению, возможно, позволит решить и ее. Из нескольких десятков абстрактов для презентаций на данной сессии были отобраны лишь четыре; одна из них явилась результатом работы российско-американской команды, имеющей непосредственное отношение к RUSSCO, ибо именно на конференциях RUSSCO и при поддержке Общества впервые начали проводиться мастер-классы для российских радиотерапевтов, которые сразу продемонстрировали важность этого проекта. Презентация была посвящена краткому описанию его развития, поиску наиболее демонстративных средств, а также предоставлению результатов использования российскими радиотерапевтами интерактивной интернет-программы eContour, разработанной в 2015 году нашими американскими коллегами. Более подробная информация об этой работе последует позже, а пока хочется сказать огромное спасибо за проделанную работу и беспрекословную поддержку всем соавторам устного доклада, представленного от России впервые за многие годы:

Dengina N, McClelland S 3rd, Chernich M, Gillespie E, Likhacheva A, Usychkin S, Pankratov A, Kharitonova E, Egorova Y, Tsimafeyeu I, Tjulandin S, Thomas CR Jr, Mitin T. Bridging the Gap in Global Advanced Radiation Oncology Training: Impact of a Free Internet-Based Contouring Program on Radiation Oncology in Russia. Abstract 11001, American Society of Clinical Oncology, 54th Annual Meeting, Journal of Clinical Oncology, 36 (18S), 2018.

Литература:

1. *Durm GA, Althouse SK, et al. Phase II trial of concurrent chemoradiation with consolidation pembrolizumab in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer: Hoosier Cancer Research Network LUN 14-179. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 8500).*
2. *Osarogiagbon RU, Yu X. Nonexamination of lymph nodes and survival after resection of non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 2013 Oct; 96(4): 1178-89.*
3. *Osarogiagbon RU, Smeltzer M, et al. Pragmatic study of a lymph node (LN) collection kit for non-small cell lung cancer (NSCLC) resection. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 8502).*
4. *Krantz et al. Improved Lymph Node Staging in Early-Stage Lung Cancer in the National Cancer Database. Ann Thorac Surg 2017 Dec; 104(6): 1805-1814.*
5. *Shamp S, Biswas T. Post-operative radiation therapy (PORT) in resected non-small cell lung cancer (NSCLC): An updated population based analysis. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 8522).*
6. *Poortmans P, Collette S, et al. Fifteen-year results of the randomised EORTC trial 22922/10925 investigating internal mammary and medial supraclavicular (IM-MS) lymph node irradiation in stage I-III breast cancer. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 504).*
7. *Van Tienhoven G, Versteijne E, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): A randomized, controlled, multicenter phase III trial. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr LBA4002).*
8. *Schmoll HJ, Haustermans K et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine ± oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Final results of PETACC-6. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 3500).*
9. *Hong YS, Kim SY, et al. Long-term results of the ADORE trial: Adjuvant oxaliplatin, leucovorin, and 5-fluorouracil (FOLFOX) versus 5-fluorouracil and leucovorin (FL) after preoperative chemoradiotherapy and surgery for locally advanced rectal cancer. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 3501).*
10. *Deng Y, Chi P, et al. Modified FOLFOX6 with or without radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: Final results of the Chinese FOWARC multicenter randomized trial. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 3502).*
11. *Cramer JD, Ferris RL. Treatment deintensification to surgery only for stage I human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 6003).*
12. *Siegel RS, Rafei H, et al. Phase II study: Induction chemotherapy and transoral surgery as definitive treatment (Tx) for locally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC): A novel approach. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 6004).*

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ РАБДОМИОСАРКОМОЙ. ДОКЛАД EUROPEAN PAEDIATRIC SOFT TISSUE SARCOMA STUDY GROUP

Низкодозовая поддерживающая терапия винорелбином и циклофосфамидом в течение 6 месяцев увеличивает медиану безрецидивной выживаемости (БВ) почти на 8 месяцев, а медиану общей выживаемости (ОВ) – на 13%.

Эксперты European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG) оценили роль поддерживающей терапии у больных рабдомиосаркомой (РМС) высокого риска, которые по завершении стандартного лечения достигли полной ремиссии. Всего в исследовании приняли участие около 370 человек в возрасте от 6 месяцев до 21 года. У всех них была альвеолярная N0 РМС или нерадикальная резекция R2/R3 по поводу эмбриональной РМС в прогностически неблагоприятном месте (например, в голове) и/или N1. Все больные получили стандартное лечение, которое включало 9 курсов химиотерапии (ХТ) по схеме ифосфамид + винкристин + актиномицин Д +/- доксорубицин, оперативное и лучевое лечение. После этого пациенты были рандомизированы в 2 группы: стандартную (динамическое наблюдение, 186 больных) и группу поддерживающего лечения (185 больных).

В экспериментальной группе пациенты получили 6 курсов поддерживающей ХТ винорелбином 25 мг/м2 внутривенно капельно дни 1, 8, 15 и циклофосфамидом 25 мг/м2 внутрь ежедневно длительно, цикл 28 дней. 5-летняя БВ в экспериментальной группе составила 77,6%, в стандартной – 69,8% (отношение рисков 0,68; p = 0,06), а 5-летняя ОВ – 86,5% и 73,7% соответственно (ОР 0,52; p = 0,01). В группе поддерживающего лечения в 25% случаев были отмечены эпизоды нейтропении 3-4 ст., нейротоксичность 4 ст. была отмечена у 1% пациентов.

«Результаты этого исследования вызывают немало интереса, - комментирует Margaretvon Mehren, начальник отделения изучения сарком в Fox Chase Cancer Center (Филадельфия, США). – Тем не менее, детские онкологи весьма осторожны. Следует попробовать воспроизвести результаты эксперимента не один раз, прежде чем поддерживающая терапия войдет в клинические рекомендации». Еще один вопрос – будет ли поддерживающая терапия эффективна у взрослых, ведь в исследование EpSSG включали пациентов в возрасте до 21 года. «Дети вообще переносят химиотерапию лучше, - говорит Margaret. – А как насчет взрослых пациентов с высоким риском?»

«Для того, чтобы сделать окончательные выводы, нужно больше данных, - добавляет Alberto Pappo, директор отделения солидных опухолей St. Jude's Children's Research Hospital (Теннеси, США). – Я бы хотел оценить результаты относительно объема полученного стандартного лечения. Авторы не уточняют, кто из пациентов был прооперирован, у кого была лучевая терапия, у кого – сочетание обоих этих методов. К тому же, не все пациенты получали доксорубицин – и это тоже важно».

«Даже несмотря на некоторые спорные моменты, - говорит эксперт ASCO Warren Chow, профессор City of Hope (Калифорния, США), - несомненно, это наиболее значительное исследование в этой области за последние 30 лет. И, безусловно, хорошее домашнее задание».

Рабдомиосаркома – чрезвычайно редкая опухоль мезенхимального происхождения. На ее счету 3,5% всех злокачественных опухолей у детей в возрасте до 14 лет, 2% - у подростков в возрасте до 19 лет. Половина всех случаев приходится на первые 10 лет жизни. В США заболеваемость РМС составляет 350 человек в год. В России ежегодно регистрируетсяоколо 10 000 новых случаев, а заболеваемость составляет 30 случаев на 1 000 000 населения.

Именно из-за редкости данного заболевания, исследование EpSSG (официальное название RMS2005 Maintenance study) заняло 11 лет: пациентов набирали в период с апреля 2006 года по декабрь 2016.

Источники:

1. *American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018. Abstract LBA2 (Maintenance low-dose chemotherapy in patients with high-risk (HR) rhabdomyosarcoma (RMS): A report from the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG), presented June 3, 2018.*
2. *Medscape Medical News. After 30 Years, a 'Home Run' for Treating Rhabdomyosarcoma?Alexander M. Castellino, PhDJune 04, 2018*
3. *Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version*
4. *Феденко А.А., Бохян А.Ю., Горбунова В.А., Махсон А.Н., Тепляков В.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению сарком мягких тканей // Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (том 7). С. 216–224.*

ASCO ПРЕДСТАВИЛО НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, НЕ ПОЛУЧАВШИХ РАНЕЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ

На протяжении десятилетий изменений в алгоритме терапии пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы, не получавших ранее лекарственное лечение, не наблюдалось. Стандартным подходом являлась андрогендепривационная терапия агонистами рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона (АДТ). В 2017 году были представлены результаты четырех крупных исследований, в которых изучалась целесообразность добавления доцетаксела или абиратерона к АДТ у этих больных.

В исследованиях GETUG-AFU 15, STAMPEDE и CHAARTED оценивалось влияние добавления доцетаксела к АДТ на общую выживаемость. Риск смерти достоверно снижался в группе доцетаксела в исследованиях STAMPEDE (N=2962, HR=0,7) и CHAARTED (N=790, HR=0,73). Исследование GETUG-AFU 15 оказалось негативным.

В исследованиях LATITUDE и STAMPEDE оценивалось влияние на общую выживаемость добавления абиратерона (с преднизоном/преднизолоном). Абиратерон продемонстрировал впечатляющие результаты. Так, риск смерти в исследовании LATITUDE снижался на 38% (N=1199, HR=0,62) и на 37% в исследовании STAMPEDE (N=1917, HR=0,63).

На основании этих результатов Американское общество клинической онкологии (ASCO) рекомендует добавлять доцетаксел или абиратерон к АДТ у больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы, не получавших ранее лекарственное лечение. Кроме того, абиратерон может применяться у пациентов, имеющих высокий риск прогрессирования. Так как прямого сравнения между абиратероном и доцетакселом не проводилось, выбор препарата может зависеть от состояния пациента, наличия у него сопутствующих заболеваний, возможности перенести химиотерапию, доступности и стоимости препаратов.

Источник: *Michael J. Morris, et al. Journal of Clinical Oncology 36, №15 (May 20, 2018), p.1521-1539.*

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК



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



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

На ежегодном конгрессе ASCO 2018, прошедшем 1-5 июня в Чикаго (США), как обычно, значительная часть научных работ была посвящена различным аспектам диагностики, лечения и молекулярной биологии колоректального рака. В данной публикации мы представили показавшиеся нам наиболее интересными исследования.

Хирургические аспекты при раке толстой кишки

Объем лимфодиссекции при раке прямой кишки продолжает оставаться дискутабельным. Расширенная аорто-подвздошно-тазовая лимфаденэктомия, называемая в настоящее время латеральной лимфодиссекцией, была предложена для лечения рака прямой кишки еще несколько десятилетий назад. Поражение лимфоузлов латеральной группы (вдоль общих, внутренних и наружных подвздошных сосудов, обтураторной ямки) может достигать 18% при II-III стадии рака прямой кишки. Однако ее повсеместное применение было ограничено большим числом непосредственных и отдаленных осложнений, включая расстройство мочеиспускания. В 2016 году на ASCO были доложены первые отдаленные результаты рандомизированного исследования III фазы JCOG0212, выполненного в Японии. В исследовании принимали участие пациенты с раком прямой кишки II-III стадии, не получавшие предоперационной химио- или химиолучевой терапии. Дизайн исследования предполагал демонстрацию не меньшей безрецидивной выживаемости (БРВ) после обычной тотальной мезоректумэктомии (ТМЕ) по сравнению с ТМЕ + латеральная лимфодиссекция. В этом году были доложены отдаленные результаты данного исследования. Расширение объемов лимфодиссекции позволило снизить частоту местных рецидивов с 12,9% до 7,9% (p=0,03), а также пограничено достоверно повысить БРВ (7 лет, с 70,7% до 71,1%; p=0,06; ОР 1,09; 95% ДИ 0,84-1,42) [1]. Учитывая, что верхняя граница доверительного интервала ОР превысила запланированную границу в 1,34, нельзя сделать вывод о не меньшей эффективности обычной ТМЕ по сравнению с ТМЕ + латеральная лимфодиссекция. Поданализ показал, что выигрыш от расширения объема лимфодиссекции наблюдался при клинической III стадии, опухолях, расположенных проксимальнее 5 см от анального канала. Остается неизвестной роль латеральной лимфодиссекции у больных раком прямой кишки после предоперационной химиолучевой терапии.

Также исследователями из Японии было проведено сравнение американского и японского подхода в лечении местно-распространенного рака прямой кишки (≥T3). В анализ было включено 836 больных из США, которым проводилась химиолучевая терапия с последующей ТМЕ, и 761 пациентов из Японии, которым выполнялась только ТМЕ с латеральной лимфодиссекцией. Пятилетний кумулятивный риск развития локального рецидива составил 4,6% в клинике США и 6,7% в клиниках Японии (OPadjusted 0,58; 95% ДИ 0,30-1,13). При распределении больных по стадиям не обнаружено различий в БРВ ни при cII ни при (y)pII. Однако при стадии cIII БРВ была значимо выше при реализации подхода сочетания химиолучевой терапии и ТМЕ (OPadjusted 2,54 [1,79-3,61]), но не при (y)pIII стадии (OPadjusted 0,86 [0,61-1,21]) [2].

Также в хирургии рака ободочной кишки остается нерешенным вопрос о необходимости удаления апикальных лимфатических узлов в рамках выполнения тотальной мезоколической эксцизии (CME). Разработчики данного метода хирургии провели ретроспективный анализ результатов выполнения данной операции у 843 пациентов раком ободочной кишки. В зависимости от локализации лимфоузлы были разделены на 3 группы: L1 – параколические, L2 – промежуточные и L3 – вдоль основного сосудистого ствола. Из 843 пациентов метастазы в лимфоузлах были выявлены у 446 (52,9%), при этом поражение L3 уровня отмечено только у 25 больных (2,9%, или 5,6% от всех пациентов с N+). И если при однофакторном анализе БРВ была значимо ниже среди пациентов с L3 против L2 (ОР 2,00; 95% ДИ 1,05-3,75; p=0,034) и L1 (ОР 2,62 [1,45-4,71]; p=0,001), то при многофакторном анализе прогностическое значение уровня поражения лимфоузлов теряло свое независимое значение (p=0,42). Авторы пришли к выводу об отсутствии необходимости выполнения такой экстенсивной лимфодиссекции при раке ободочной кишки [3].

Предоперационная химио- или химиолучевая терапия при раке прямой кишки?

В настоящее время стандартным режимом ХЛТ остается монотерапия фторпиримидинами. По данным 4 из 5 рандомизированных исследований добавление оксалиплатина к фторпиримидинам во время лучевой терапии приводило лишь к усилению токсичности, не влияя на показатели БРВ. В этом году китайские ученые доложили обновленные результаты оригинального исследования FOWARC [4]. В нем пациенты с II-III стадиями резектабельного рака прямой кишки были рандомизированы на три группы предоперационного лечения:

1. комбинация FOLFOX (4-6 курсов);
2. комбинация FOLFOX (5 курсов) + одновременная лучевая терапия 46-50 Гр;
3. комбинация DeGramont (лейковорин с 46-часовой инфузией 5-фторурацила, 5 курсов).

После операции все пациенты получали адъювантную терапию режимом FOLFOX. Все группы продемонстрировали хорошую переносимость, свыше 90% пациентов смогли завершить весь запланированный предоперационный этап. Комбинация FOLFOX с лучевой терапией достоверно увеличила частоту полных лечебных патоморфозов (pCR), не оказав никакого влияния на БРВ и ОВ.

Данное исследование, таким образом, лишний раз подтвердило отсутствие целесообразности в добавлении оксалиплатина к фторпиримидинам в режимах ХЛТ. Больший интерес, на наш взгляд, представляет возможность отказа у части пациентов от проведения лучевой терапии, что приведет к уменьшению острых и отсроченных постлучевых осложнений. Данный подход в настоящее время тестируется в большом рандомизированном исследовании PROSPECT, результаты которого, надеемся, подтвердят вышеуказанные находки исследования FOWARC.

Адъювантная химиотерапия

Роль адъювантной химиотерапии в лечении рака ободочной кишки хорошо известна. На прошедшем конгрессе подтвердились результаты исследования IDEA по сравнению 3 и 6 месяцев адъювантной терапии режимами FOFOX/XELOX при III стадии рака ободочной кишки независимо от пола, возраста и функционального статуса пациентов. Тем не менее, отмечены следующие наблюдения: не меньшая эффективность 3 месяцев режимом XELOX доказана в группе моложе 70 лет (HR 0,9), 6 месяцев терапии режимом FOLFOX, по-видимому, являются оптимальным подходом у пациентов в возрасте старше 70 лет (p=0,068; 3-wayinteractions), 3 месяца адъювантной химиотерапии являются достаточной опцией в группе благоприятного прогноза у мужчин (HR 0,94), но данный вывод не столь однозначен у женщин (HR 1,09). Тем не менее, как замечают авторы исследования, необходимо дальнейшее изучение выявленных тенденций [5].

Схожую эффективность демонстрирует химиотерапия на основе оксалиплатина и фторпиримидинов и у пациентов с раком прямой кишки, не получавших предоперационной химиолучевой терапии (ХЛТ). В то же время до сих пор оставалось неопределенным место адъювантной химиотерапии в лечении больных раком прямой киш-

Группа	pCR	Местные рецидивы	БРВ (3 года)	ОВ (3 года)
FOLFOX	6,9%	8,7%	75%	92%
FOLFOX + ЛТ	29,1%	8,0%	77%	93%
DeGramont + ЛТ	13,1%	10,3%	76%	92%

ASCO 2018: РЕЖИМ mFOLFIRINOX ЭФФЕКТИВНЕЕ ГЕМЦИТАБИНА В АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ PRODIGE 24/CCTG PA.6

На ASCO 2018 были представлены результаты рандомизированного исследования III фазы, согласно которому адъювантная терапия mFOLFIRINOX у пациентов с хорошим соматическим статусом достигла медианы общей выживаемости в 4,5 года.

Французские ученые включили в исследование порядка 500 пациентов с гистологически верифицированной аденокарциномой поджелудочной железы после R0-R1 панкреатодуональной резекции. Стратификацию проводили в зависимости от центра исследования, pN, краев резекции, уровня CA 19-9 после операции (≤90 Ед/мл и 91-180). Все пациенты начали адъювантную химиотерапию в течение 3-12 недель после хирургического этапа лечения на протяжении полугода. Первая группа пациентов получала монотерапию гемцитабином в дни 1, 8, 15 каждые 28 дней в течение 6 циклов. Вторая группа пациентов получала mFOLFIRINOX (оксалиплатин 85 мг/м2, лейковорин 400 мг/м2, иринотекан 150 мг/м2 – день 1; 5-фторурацил 2400 мг/м2 в течение 46 часов) каждые 14 дней в течение 12 циклов.

Медиана наблюдения составила 30,5 мес. В группе mFOLFIRINOX значительно выше была безрецидивная выживаемость (21,6 мес. против 12 мес. в группе гемцитабина) и общая выживаемость – 54,4 мес. против 34,8 мес. В то же время частота нежелательных явлений 3-4 степени была ожидаемо выше в группе mFOLFIRINOX – 75,5% против 51,1%. Частота нежелательных явлений 4 степени в обеих группах была одинакова – 12%.

«Впервые за все время мы видим такой впечатляющий результат, – комментирует главный автор исследования Thierry Conroy, директор Institut de Cancerologie de Lorraine (Нанси, Франция). – В настоящее время стандартом адъювантной химиотерапии при раке поджелудочной железы считается гемцитабин в монотерапии или в комбинации со фторпиримидинами (S1 в Японии). Несмотря на это, более 70% пациентов прогрессируют в первые два года после операции. Мы уже давно знаем, что FOLFIRINOX эффективнее монотерапии гемцитабином у пациентов с метастатической болезнью. В адъюванте данный режим может показаться чересчур токсичным. Поэтому мы приняли решение отказаться от струйного введения 5-фторурацила и редуцировали стандартную дозу иринотекана. Модифицированный режим характеризует меньшая гематологическая токсичность и меньшая частота развития диареи, но это не оказывает значимого влияния на его эффективность».

Подгрупповой анализ показал, что от комбинированного режима химиотерапии выигрывают все пациенты, независимо от возраста, степени злокачественности опухоли и статуса краев резекции (R0 или R1). Благодаря назначению Г-КСФ пациентам, получающим mFOLFIRINOX, частота гематологических нежелательных явлений в обеих группах была практически одинаковой. «Диарея, сенсорная полинейропатия, слабость, рвота, стоматиты 3-4 степени значительно чаще встречались в группе mFOLFIRINOX, – говорит Thierry Conroy. – Но все это управляемые нежелательные явления. Это значит, что mFOLFIRINOX вполне может претендовать на роль нового стандарта адъювантной химиотерапии у пациентов с хорошим соматическим статусом».

Следующий шаг, по мнению автора исследования, – определиться с наилучшим временем начала химиотерапии. К тому же mFOLFIRINOX может быть подходящим режимом для неоадъювантной или периоперационной химиотерапии. Клинические исследования, которые изучают эти два подхода, уже идут.

ки после неоадъювантной ХЛТ. Адъювантная терапия фторпиримидинами не улучшает показатели выживаемости, а единственное рандомизированное исследование с добавлением оксалиплатина было досрочно закрыто в связи с плохим набором (подробнее см. обзор [6]). При отсутствии достаточной доказательной базы клинические рекомендации предлагают экстраполировать подходы с опухолей ободочной кишки. В этом году были представлены обновленные результаты рандомизированного исследования II фазы из Южной Кореи ADORE. В нем больные раком прямой кишки на первом этапе получали предоперационную ХЛТ на основе фторпиримидинов, далее проводилось хирургическое лечение. 321 пациент с послеоперационной стадией урT3-4N0M0 или урТлюбоеN1-2M0 был рандомизирован на 8 курсов по программе FOLFOX или 4 курса режима Мейо. Добавление оксалиплатина привело к повышению 6-летней БРВ с 56,8% до 68,2% (HR 0,563; p=0,02) и снижению вдвое частоты местных рецидивов – с 9,3% до 4,4% [7]. Наибольший эффект отмечался у пациентов с отсутствием выраженного лечебного патоморфоза и поражением лимфоузлов >ypN1a. Таким образом, исследование ADORE явилось первым полноценным исследованием, показавшим, что пациенты с местнораспространенным раком прямой кишки, не достигшие существенного регресса опухоли на предоперационной ХЛТ (урIII стадия), нуждаются в проведении адъювантной химиотерапии режимом с включением оксалиплатина. В этой связи для полноценного стадирования следует подчеркнуть и необходимость тщательного изучения состояния лимфатических лимфоузлов в патоморфологическом препарате даже после предоперационной химиолучевой терапии. По результатам исследования китайских авторов только изучение не менее 12 лимфоузлов оказалось независимым позитивным прогностическим фактором в данной популяции пациентов [8].

Продолжают изучаться и биомаркеры прогрессирования болезни после радикального лечения ранних стадий как рака прямой кишки, так и рака ободочной кишки. К настоящему времени мы знаем о роли циркулирующей опухолевой ДНК при раке толстой кишки II стадии, определение которой в крови пациентов после оперативного лечения определяло увеличение риска прогрессирования болезни более чем в 18 раз. Эта же группа авторов представила работу по изучению прогностической роли цДНК при III стадии рака толстой кишки. Среди 98 пациентов, включенных в исследование, которым проводилась адъювантная химиотерапия, у 20% развилось прогрессирование заболевания при медиане наблюдения 21,1 месяца. Также у 20% больных после хирургического лечения цДНК продолжала определяться в крови, выживаемость таких пациентов была значимо хуже (ОР 3,52; p=0,004). В случае если после завершения адъювантной химиотерапии в крови пациентов определялась цДНК, риск прогрессирования болезни был в 7 раз выше в сравнении с пациентами с отрицательной цДНК (ОР 7,14; p<0,001) [9].

В другом исследовании также подтверждена прогностическая роль цДНК при резектабельных стадиях рака толстой кишки, однако не для опухолей с микросателлитной нестабильностью. В этой группе пациентов в 5 из 8 (62,5%) наблюдений определялась цДНК после операции, и только у 1 пациента было зарегистрировано прогрессирование болезни [10].

На ASCO 2018 были представлены результаты исследования роли цДНК у больных раком прямой кишки, которым проводилась предоперационная химиолучевая терапия. Оказалось, что уровень цДНК перед началом ХЛТ не помогает предсказать ответ, однако определение цДНК в плазме крови после завершения химиолучевой терапии значимо предсказывало высокий риск прогрессирования болезни [11].

Роль циторедуктивной хирургии и HIPEC при метастатическом поражении брюшины

Метастатическое поражение брюшины при колоректальном раке является крайне неблагоприятным прогностическим признаком. Обычно такие больные являются кандидатами для паллиативной химиотерапии. Более агрессивным подходом является выполнение циторедуктивных вмешательств с добавлением гипертермической интраперитонеальной химиотерапии (HIPEC). Небольшие исследования сообщали о преимуществе HIPEC с перитонэктомией по сравнению с историческим контролем (системная химиотерапия). Эти данные были ранее подтверждены в единственном небольшом рандомизированном исследовании, где в качестве группы контроля применялся малоэффективный режим Мейо [12]. В этом году были представлены результаты рандомизированного исследования PRODIGE 7. 265 пациентов с изолированными метастазами по брюшине, индексом PCI<25 после выполнения циторедуктивного вмешательства с максимальным размером резидуальной опухоли менее 1 мм были рандомизированы в группу интраоперационной HIPEC (оксалиплатин 360-460 мг/м2 в/брюшинно, лейковорин и фторурацил внутривенно) с последующей системной химиотерапией на протяжении не менее полугода либо в группу одной системной химиотерапии [13]. Добавление HIPEC сопровождалось большей частотой осложнений, но не привело к улучшению ни БРВ, ни общей выживаемости. Таким образом, данное исследование показало важность выполнения оптимальной циторедукции с последующей системной химиотерапией, что позволило достичь высоких отдаленных результатов: 5-летняя БРВ – 13-14%, 5-летняя ОВ – 37-39%.

ПЭТ-КТ для планирования резекции печени

ПЭТ-КТ все больше входит в нашу жизнь, расширяя возможности стадирования, определяет ранний

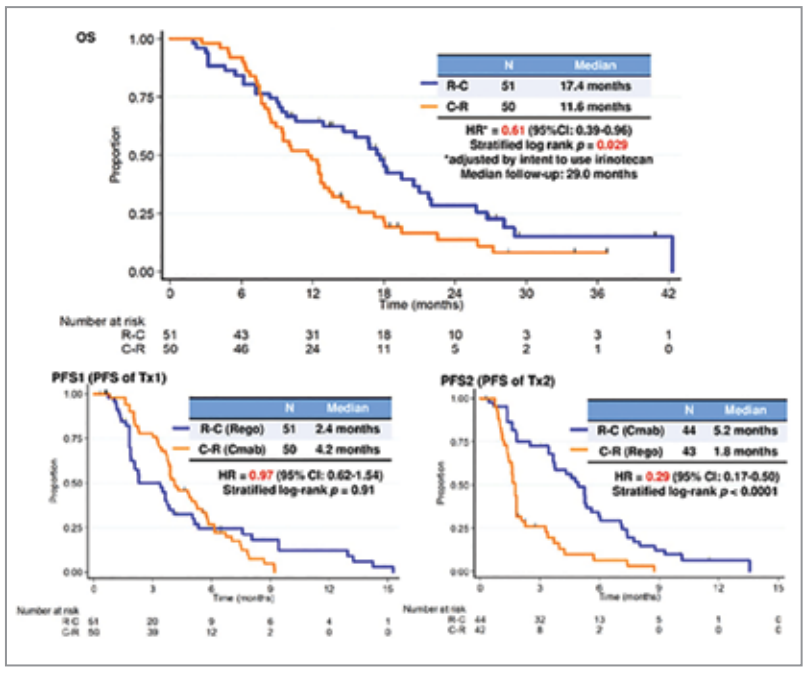


Рисунок 1. *Показатели ВДП и общей выживаемости в исследовании REVERCE.*

метаболический ответ опухоли на фоне терапии или наличие жизнеспособной резидуальной опухоли после ранее проведенного лечения. При колоректальном раке, в отличие от многих других опухолей, ПЭТ-КТ не показала своего значения ни по одному из вышеуказанных показаний. Наиболее очевидным, казалось бы, ее местом при КРР являются пациенты с изолированными метастазами в печень – кандидаты для локальных методов лечения, когда обнаружение внепеченочных метастазов значимо меняет тактику лечения. На ASCO 2018 был представлен мета-анализ исследований, посвященных роли ПЭТ-КТ перед планируемой резекцией печени. Оказалось, что по данным рандомизированных исследований лечебный подход изменился лишь в 8% случаев, что не отразилось ни на частоте эксплоративных лапаротомий, ни на БРВ, ни на общей выживаемости [14].

Оптимизация применения анти-EGFR антител при метастатическом КРР

Анти-EGFR антитела (цетуксимаб, панитумумаб) прочно вошли в лечение метастатического КРР, увеличивая продолжительность жизни пациентов в первой-третьей линиях терапии. Тем не менее, ряд аспектов до последнего времени оставался неизвестным. В частности, как долго лечить анти-EGFR антителами? Если применять их в качестве поддерживающей терапии, то в монотерапии или в комбинации с химиотерапией? Ранее в небольшом рандомизированном исследовании COIN-B было показано, что полные перерывы в лечении после 3 месяцев терапии приводят к некоторому ухудшению показателей выживаемости до прогрессирования (ВДП) и общей выживаемости [15]. В другом небольшом исследовании MACRO-2 пациенты после 16 недель терапии FOLFOX+цетуксимаб продолжали данную комбинацию или монотерапию [16]. Была отмечена некоторая тенденция к ухудшению ВДП в последней группе, однако интерпретация результатов затруднительна из-за недостаточного числа больных. На ASCO 2018 было доложено многоцентровое исследование VALENTINO из Италии, в котором 229 пациентов после 8 курсов FOLFOX+панитумумаб рандомизировались в группу монотерапии панитумумабом либо в комбинированную группу (режим DeGramont + панитумумаб каждые 2 недели). Исследование имело non-inferiority дизайн, целью которого была демонстрация не большей частоты прогрессирования болезни к 10-му месяцу лечения в группе монотерапии. Оказалось, что добавление в качестве поддерживающей терапии к панитумумабу инфузий фторурацила привело к достоверному увеличению ВДП с 10,2 до 13,0 мес. (ОР 1,55; p=0,011). Выигрыш отмечался во всех подгруппах пациентов. Данные по общей выживаемости еще не доступны из-за малого срока наблюдения за больными.

Таким образом, сегодня мы получили убедительные данные, свидетельствующие о возможности ранней деэскалации индукционного режима (отмена оксалиплатина после 8 недель) и продолжении поддерживающей анти-EGFR терапии в комбинации с химиотерапией в виде режима DeGramont (но не болюсных режимов фторурацила или капецитабина!).

Одним из механизмов резистентности к анти-EGFR антителам является гиперэкспрессия HER-2/neu на опухолевых клетках, изучение данного маркера становится все более актуальным в связи с позитивными результатами применения комбинаций трастузумаба с лапатинибом или трастузумаба с пертузумабом в данной группе пациентов с колоректальным раком. Однако частота встречаемости гиперэкспрессии данного рецептора в популяции больных метастатическим колоректальным раком невелика и составляет порядка 4-5%. Тем более актуальным видится выявление клинических факторов, ассоциированных с данным молекулярным нарушением. При анализе 40 образцов первичной опухоли пациентов с метастазами колоректального рака в головном мозге амплификацию данного гена удалось выявить у 20% больных [17].

Оптимальная последовательность таргетной терапии

Еще со школьной скамьи мы помним постулат, что от перестановки мест слагаемых сумма не изменяется. Верность этого принципа мы видели и при проведении паллиативной химиотерапии: для достижения наибольшей продолжительности жизни неважна последовательность режимов, главное, чтобы пациент их все получил. Однако в последнее время стало появляться все больше данных, говорящих о том, что последовательность таргетной терапии в лечении колоректального рака имеет значение. Так, применение анти-EGFR антител во второй линии сразу после прогрессирования на бевацизумабе малоэффективно и не лучше опции продолжения бевацизумаба и во второй линии терапии [18-19]. При этом если использование анти-EGFR антитела перенести со второй линии терапии на третью (назначив, например, во второй линии одну химиотерапию), то это приводит к повышению показателей ВДП [20]. В этом году было представлено рандомизированное исследовании II фазы REVERCE из Японии, в котором пациентам, ранее получившим оксалиплатин, иринотекан и фторпирмидины, назначался один из вариантов лечения: регорафениб с переходом на цетуксимаб (+иринотекан) при прогрессировании (группа Р-Ц) либо их обратная последовательность (группа Ц-Р). ВДП на первом этапе в обеих группах не различались, однако после перехода при прогрессировании на другой препарат оказалось, что преимущество имеет цетуксимаб (группа Р-Ц). Это привело к достоверному увеличению общей выживаемости (рис. 1). Небольшое число пациентов не позволяет сделать однозначных выводов, однако напрашивается гипотеза о том, что регорафениб способен восстанавливать чувствительность опухоли к лекарственной терапии.

В заключении хочется отметить, что с каждым годом, с одной стороны, все чётче вырисовывается алгоритм выбора терапии как при ранних стадиях, так и при метастатическом раке толстой кишки, что улучшает выживаемость наших пациентов и облегчает работу онколога. Однако, с другой стороны, выделение небольших подтипов опухоли, внедрение новых методов диагностики, биомаркеров и препаратов требует от онколога необходимости постоянных усилий, чтобы продолжать оставаться на острие знаний науки.

Литература:

1. Ota M, Fujita S, Mizusawa J, et al. Mesorectal excision with or without lateral lymph node dissection for clinical stage II, III lower rectal cancer: Long-term follow-up data of Japan Clinical Oncology Group study JCOG0212. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 3607).

2. Ouchi A, Ikoma N, You YN, et al. Optimizing treatment strategy for advanced rectal cancer in the West and Japan: International multicenter cohort study. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 3524).

3. Kataoka K, Debrie E, Shiozawa M, et al. Prognostic significance of number versus location of positive mesenteric nodes in node positive colon cancer. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 3587).

Продолжение на стр. 16

Начало на стр. 15

4. Deng Y, Chi P, Lan P, et al. Modified FOLFOX6 with or without radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: Final results of the Chinese FOWARC multicenter randomized trial. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 3502).

5. Shields AF, Ou FS, Paul J, et al. Effect of age, gender, and performance status (PS) on the duration results of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: The IDEA collaboration. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 3599).

6. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Адъювантная химиотерапия после химиолучевого лечения рака прямой кишки. Онкологическая колопроктология, 2014. №2, С. 5-12.

7. Hong YS, Kim SY, Lee JS, et al. Long-term results of the ADORE trial: Adjuvant oxaliplatin, leucovorin, and 5-fluorouracil (FOLFOX) versus 5-fluorouracil and leucovorin (FL) after preoperative chemoradiotherapy and surgery for locally advanced rectal cancer. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 3501).

8. Wang Y, Zhou M, Yang L, et al. Prognostic value of lymph node yield in locally advanced rectal cancer with neoadjuvant chemoradiotherapy. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr e15680).

9. Tie J, Cohen J, Wang Y, et al. Serial circulating tumor DNA (ctDNA) analysis as a prognostic marker and a real-time indicator of adjuvant chemotherapy (CT) efficacy in stage III colon cancer (CC). J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 3516).

10. Li L, Zhou W, Li C, et al. Analysis of circulating tumor DNA to monitor disease status in colorectal cancer after surgery. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr e15583).

11. Yang L, Wang Y, Shen L, et al. Predicting treatment outcome of rectal cancer patients underwent neoadjuvant chemoradiotherapy by ctDNA: The potential use of ctDNA monitoring as organ-sparing approach. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 3608).

12. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. J Clin Oncol. 2003 Oct 15; 21(20): 3737-43.

13. Quenet F, Elias D, Roca L, et al. A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr LBA3503).

14. Vargas JD, Solis N, Parpia S, et al. A meta-analysis exploring the role of PET and PET-CT in the management of potentially resectable colorectal cancer liver metastasis. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 3547).

15. Wasan H, Meade AM, Adams R, et al. Intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-line treatment of patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B): a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014 May; 15(6): 631-639.

16. Alfonso PG, Benavides M, Ruiz AS, et al. Phase II study of first-line mFOLFOX plus cetuximab (C) for 8 cycles followed by mFOLFOX plus C or single agent (s/a) C as maintenance therapy in patients with wtKRAS. Annals of Oncology. 2014. 25 (suppl_4): iv167-iv209. 10.1093/annonc/mdu333.

17. Tan R, Chua CWL, Koo SL, et al. HER2 positive rates are enriched amongst colorectal cancer brain metastases: A study amongst 1,920 consecutive patients. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 3612).

18. Hecht JR, Cohn A, Dakhil S, et al. SPIRITT: A Randomized, Multicenter, Phase II Study of Panitumumab with FOLFIRI and Bevacizumab with FOLFIRI as Second-Line Treatment in Patients with Unresectable Wild Type KRAS Metastatic Colorectal Cancer. Clin Colorectal Cancer. 2015 Jun; 14(2): 72-80.

19. Hiret S, Borg C, Bertaut A, et al. Bevacizumab or cetuximab plus chemotherapy after progression with bevacizumab plus chemotherapy in patients with wtkras metastatic colorectal cancer: A randomized phase II study (Prodige 18 – UNICANCER GI). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 3514).

20. Cascinu S, Rosati G, Nasti G, et al. Treatment sequence with either irinotecan/cetuximab followed by FOLFOX-4 or the reverse strategy in metastatic colorectal cancer patients progressing after first-line FOLFIRI/bevacizumab: An Italian Group for the Study of GI Cancer phase III trial. Eur J Cancer. 2017 Sep; 83: 106-115.

21. Aybar PES, Gu C-S, Husien M, et al. Effect of PET-CT on disease recurrence and its management in patients with potentially resectable colorectal cancer liver metastases. The long-term results of a randomized controlled trial. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 3527).

ASCO 2018: ПЕМБРОЛИЗУМАБ ИЛИ ПАКЛИТАКСЕЛ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА. НЕОДНОЗНАЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ KEYNOTE-061

Рандомизированное исследование 3 фазы не показало значительных преимуществ пембролизумаба над паклитакселом во 2 линии терапии у больных распространенным раком желудка или пищеводно-желудочного перехода. Однако эксперты считают, что выводы делать рано.

В исследовании приняли участие 592 пациента с распространенной/неоперабельной аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода, которые прогрессировали после химиотерапии на основе препаратов платины и фторпиримидинов. Все больные имели хороший соматический статус (ECOG 0-1), первые 490 включенных пациентов имели любые значения экспрессии PD-L1, впоследствии включались только пациенты CPS ≥ 1. Первая группа пациентов получала пембролизумаб 200 мг 1 раз в 3 недели (до 35 циклов, прогрессирования или непереносимой токсичности), вторая – паклитаксел 80 мг/м2 дни 1, 8, 15 каждые 28 дней.

На момент анализа, 8 пациентов из группы пембролизумаба завершили курс лечения (35 циклов), 15 пациентов были в процессе лечения. В группе паклитаксела все пациенты завершили лечение. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 9,1 месяц в группе пембролизумаба и 8,3 месяца в группе паклитаксела (отношение рисков 0,81; p = 0,042). 12-месячный уровень ОВ составил 39,8% против 27,1%; 18-месячный уровень ОВ – 25,7% против 14,8% соответственно. Не было отмечено достоверной разницы в показателях выживаемости без прогрессирования или частоте объективных ответов, но ответы на пембролизумаб были длительнее (18 против 5,2 месяцев). Подгрупповой анализ показал, что пациенты с ECOG 0 больше выигрывали от пембролизумаба (ОР 0,69), как и больные раком пищеводно-желудочного перехода (ОР 0,61). Пациенты с CPS ≥5 тоже имели преимущество при применении пембролизумаба (ОР 0,73), равно как и пациенты с CPS ≥ 10 (ОР 0,64). И, напротив, пациенты с CPS< 1 лучше отвечали на доцетаксел (ОР 1,20). Частота нежелательных явлений 3-5 ст. составила 14,3% в группе пембролизумаба и 34,8% в группе паклитаксела.

Какие выводы мы можем сделать из результатов этого исследования? «В отношении общей популяции исследование оказалось негативным, - говорит Elizabeth Smyth, клинический исследователь в Royal Marsden Hospital Foundation Trust (Лондон, Великобритания). – Но длительность ответа на пембролизумаб была больше почти в три раза - и «хвост» этой кривой в итоге значимо повлиял на показатели ОВ. Скорее всего, у пациентов с экспрессией рецепторов к PD-L1 пембролизумаб действительно эффективное лекарство, но нам нужны дополнительные исследования».

«Учитывая положительные результаты исследования KEYNOTE-059, когда пембролизумаб изучали в третьей линии химиотерапии, - продолжает Elizabeth Smyth, - мы работаем над другим исследованием. Сейчас мы отбираем больных раком желудка, у которых есть экспрессия PD-L1. В первой линии терапии мы предлагаем им пембролизумаб, пембролизумаб в сочетании с химиотерапией или только химиотерапию».

Стандартом терапии первой линии при раке желудка считаются режимы на основе препаратов платины и фторпиримидинов. Препаратами второй линии считаются таксаны, иринотекан, а так же рамицирумаб +/- паклитаксел.

Исследование KEYNOTE-059 показало, что пембролизумаб в третьей и последующих линиях терапии рака желудка и желудочно-пищеводного перехода демонстрирует хорошую частоту объективных ответов у пациентов с экспрессией PD-L1 и без нее.

Источники:

1. Pembrolizumab (pembro) vs paclitaxel (PTX) for previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Phase 3 KEYNOTE-061 trial.PresentedMonday, June 4, 2018

2. ASCO 2018: Does KEYNOTE 061 Provide a Rationale for Using PD-L1 Inhibitors in First-Line Gastroesophageal Cancer?ExpertOpinion / Interview • June 07, 2018

3. Safety and Efficacy of PembrolizumabMonotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial.Fuchs CS et al. JAMA Oncol. 2018 May 10;4(5):e180013 (Pubmed)

ПРЕПАРАТ ОСИМЕРТИНИБ ПОЛУЧИЛ НОВОЕ ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ В РОССИИ

Международная биофармацевтическая компания «АстраЗенека» объявляет о регистрации нового показания для препарата осимертиниб – применение в первой линии терапии местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого при наличии в опухолевых клетках мутации в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у взрослых пациентов.

Новое показание препарата осимертиниб было зарегистрировано 11 мая 2018 г. Регистрация прошла в рекордно короткие сроки – 90 рабочих дней.

Расширение показаний для применения осимертиниба позволит увеличить продолжительность жизни намного большему числу российских пациентов с местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) в случае наличия в опухолевых клетках мутации в гене EGFR.

Назначение осимертиниба в первой линии терапии пациентам с НМРЛ и мутацией в гене EGFR позволяет достичь увеличения медианы выживаемости без прогрессирования до 18,9 мес. Препарат продемонстрировал убедительную эффективность в том числе и у пациентов с НМРЛ и метастазами в головном мозге, что позволяет добиться более оптимистичного прогноза для этой сложной в лечении категории пациентов.

Кира Блонг, медицинский директор компании «АстраЗенека»:
«Для нашей компании регистрация нового показания для применения осимертиниба в России – важное достижение, а также очередное доказательство успеха «АстраЗенека» в сфере научного лидерства. За этим результатом стоит огромный труд нашей команды, прежде всего отдела регистрации, отдела клинических исследований и медицинского отдела. Наши сотрудники – настоящие профессионалы своего дела, которые каждый день прилагают максимум усилий для того, чтобы инновации были доступны российским пациентам».

О компании «АстраЗенека»

«АстраЗенека» является международной инновационной биофармацевтической компанией, нацеленной на исследование, развитие и коммерческое использование рецептурных препаратов в таких ключевых терапевтических областях, как онкология, кардиология и сахарный диабет, респираторные, воспалительные и аутоиммунные заболевания, а также в неврологии. Компания представлена более чем в 100 странах мира, а её инновационными препаратами пользуются миллионы пациентов.

Для получения дополнительной информации, пожалуйста, обращайтесь:
Юлия Семенина, менеджер по внешним коммуникациям «АстраЗенека Россия и Евразия»,
Тел: +7 (495) 799 5699, e-mail: julia.semenina@astrazeneca.com.

Публикуется на правах рекламы

AstraZeneca

РАК ЛЕГКОГО И МЕЗОТЕЛИОМА ПЛЕВРЫ



Сакаева Дина Дамировна
ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Башкортостан», Уфа

Наиболее интересные исследования, представленные на ASCO 2018:

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)			
Иммунотерапия распространенного НМРЛ	**Комбинации препаратов в терапии распространенного НМРЛ**	**Таргетная терапия**	**Терапия локализованных форм НМРЛ**
KEYNOTE 042 KEYNOTE 407	NEJ026 NEJ009 LADIE IMP150 IMP131 CM227	ARCHER1050 KCSG-LU-15-09	8502 SAKK 16/14
Мелкоклеточный рак легкого		**Мезотелиома**	
TRINITY CM032		DREAM	

Мы переживаем очень интересный период развития онкологии: идет совершенствование подходов к терапии ингибиторами контрольных точек – углубление знаний о предикторах ответа, попытки комбинированного использования препаратов этой группы, комбинации ингибиторов контрольных точек с цитостатиками; внедрение новых таргетных препаратов для опухолей с активирующими мутациями. Конгресс ASCO 2018 года продемонстрировал эти подходы в полной мере.

Терапия локализованных форм рака легкого

Среди работ, посвященных совершенствованию подходов к терапии локализованных форм рака легкого, обращает на себя внимание исследование практического применения комплекта для сбора лимфатических узлов при проведении резекции при НМРЛ, представленного Raymond Osarogiagbon (абстракт 8502). Проспективное, популяционное, с пошаговым внедрением исследование, включающее всех пациентов, кому производилась резекция при НМРЛ с лечебной целью в 11 госпиталях, имеющих право на лечение (с ≥5 резекциями/год), в 4 прилегающих специализированных клиниках в восточном Арканзасе, северном Миссисипи, восточном Теннесси.

Хирургическая резекция является наилучшим лечебным методом для НМРЛ, но общая выживаемость (ОВ) варьирует в зависимости от качества патологоанатомического (р) стадирования поражения лимфатических узлов (LN). Было изучено влияние предварительно маркированного набора для сбора лимфатических узлов на качество стадирования pLN, оперативные (ОО) осложнения и ОВ.

По результатам исследования из 1171 операций, выполненных 32 хирургами в 2014-2017 гг., комплект для сбора лимфатических узлов использовали в 650 (56%) операциях у 20 хирургов. Возраст, раса, пол, распределение по клиническим стадиям были одинаковыми между группами.

Сравнивая пациентов, у которых использовали набор, и пациентов, у которых проводили стадирование без использования набора, среднее время операции составляло 124 против 144 мин. (p<0,0001), количество трансфузий – 9% против 5% (p=0,02), все другие периоперационные осложнения были сходными, неполные (не R0) резекции составили 3% против 4% (p=0,39).

Качество стадирования лимфоузлов: частота pNX – 0% против 7%; отсутствуют средостенные лимфоузлы – 2% против 18%; достижение критериев качества NCCN (R0 + анатомическая резекция + ≥1 N1 + ≥3 средостенных лимфатических узлов) – 77% против 31% (p<0,0001 для всех); повторная госпитализация в сроки до 60 дней – 15% в сравнении с 13% (p=0,35); смертность в сроки 60 дней после операции – 3% против 5% (p=0,02).

При медиане продолжительности наблюдения 20 месяцев 3-летняя ОВ составила 80% в группе с использованием набора и 73% в случаях без набора (p=0,005), отмечалось снижение отношения рисков >30% (0,67 [0,50-0,89]; p=0,005) в случаях с использованием набора.

При анализе чувствительности, исключая сублобарные резекции, 60-дневную летальность и хирургов, не использующих методику (для оценки возможного воздействия высокопроизводительных хирургов с использованием набора), HR варьировал от 0,54 до 0,61 (все p<0,013).

Таким образом, метод сбора лимфатических узлов улучшает качество стадирования и ОВ, не увеличивая смертность при радикальной резекции НМРЛ.

Продолжаются исследования по неоадъювантной терапии НМРЛ. Одно из наиболее интересных – многоцентровое одногрупповое исследование II фазы SAKK 16/14, в котором изучается добавление к стандартной неоадъювантной химиотерапии у пациентов с IIIA(N2) стадией НМРЛ анти-PD-L1 антитела дурвалумаб (MEDI4736).

Критериями включения были патоморфологически подтвержденный НМРЛ IIIA стадии (N2) (T1-3 N2 M0) в соответствии с 7-й версией классификации TNM, вне зависимости от гистологического подтипа, генетических нарушений или статуса экспрессии PD-L1. Пациенты с потенциально резектабельной опухолью получали 3 цикла химиотерапии цисплатином 100 мг/м2 и доцетакселом 85 мг/м2 каждые 3 недели с последующей терапией дурвалумабом 750 мг каждые 2 недели. После проведения хирургического лечения пациенты продолжали получать дурвалумаб в дозе 750 мг каждые 2 недели до года. Первичная конечная точка – 1-годичная бессобытийная выживаемость. Вторичные конечные точки включали ОВ, ЧОО, полноту резекций, варианты рецидивов и токсичность. Дополнительно реализуется исследовательская программа по поиску предиктивных биомаркеров для анти PD-L1 терапии. Согласно протоколу первый анализ по безопасности был проведен после хирургического вмешательства у первых 25 пациентов. Данный анализ демонстрирует 30-дневную послеоперационную летальность менее 10%. Исследование будет продолжено согласно протоколу.

Иммунотерапия распространенного НМРЛ (первая линия терапии)

В открытом исследовании 3 фазы KEYNOTE-042 изучалось применение пембролизумаба в сравнении с платиновыми дуплетами в качестве первой линии терапии при распространенном/метастатическом НМРЛ у пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 (TPS) ≥1%.

Пациенты были рандомизированы 1:1 и получали пембролизумаб 200 мг каждые 3 недели ≤35 циклов или терапию по выбору врача ≤6 циклов паклитаксел+карбоплатин или пеметрексед+карбоплатин с возможностью поддерживающей терапии пеметрекседом (для пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ).

1274 пациента были рандомизированы (по 637 в каждую группу); 599 пациентов (47,0%) имели TPS ≥50%, 818 (64,2%) имели TPS ≥20%. При медиане длительности наблюдения 12,8 мес. 13,7% пациентов продолжали получать терапию пембролизумабом и 4,9% получали поддерживающую терапию пеметрекседом.

Таким образом, применение пембролизумаба значительно увеличило показатели ОВ по сравнению с химиотерапией среди пациентов с уровнем экспрессии PD-L1≥50% (HR 0,69): медиана ОВ составила 20 мес. против 12,2 мес. в группе химиотерапии, 17,7 мес. против 13,0 мес. при уровне экспрессии PD-L1 ≥20% (HR 0,77) и 16,7 мес. против 12,1 мес. при уровне экспрессии PD-L1 ≥1% (HR 0,81).

Эффективность и безопасность применения комбинации карбоплатина/паклитаксела или наб-паклитаксела с пембролизумабом или плацебо у пациентов с метастатическим плоскоклеточным раком легкого изучалось в рандомизированном, плацебо-контролируемом, международном исследовании III фазы KEYNOTE 407.

В исследование были включены 560 пациентов, не получавших ранее лечение по поводу метастатического плоскоклеточного НМРЛ, имеющих статус ECOG 0-1. Пациенты были стратифицированы по варианту получаемых таксанов, статусу экспрессии PD-L1 (<1% vs. >1%) и региону (Восточная Азия vs. другие регионы). Включенные пациенты были рандомизированы 1:1 в группу, получавшую карбоплатин 6 мг/мл/мин и паклитаксел 200 мг/м2 каждые 3 недели или наб-паклитаксел 100 мг/м2 еженедельно плюс пембролизумаб или плацебо в течение 4 циклов с последующим введением пембролизумаба или плацебо до 35 введений.

Первичные конечные точки – выживаемость без прогрессирования (ВБП) по независимой оценке, ОВ в общей популяции. Вторичные конечные точки – частота объективных ответов (ЧОО) по независимой оценке.

Первый промежуточный анализ выполнен для 204 пациентов (101 – в группе пембролизумаб+химиотерапия и 103 – в группе химиотерапии) с медианой длительности наблюдения 7,7 мес. (диапазон 0,4-13,9 мес.). 78% пациентов были мужчинами, 48% – младше 65 лет, 28% – имели статус ECOG 0. Уровень экспрессии PD-L1 у 35% был <1%. 32% больных получили наб-паклитаксел.

ЧОО по независимой оценке в группе пембролизумаб+химиотерапия составила 58,4% в сравнении с 35,0% в группе химиотерапии (p=0,0004). Длительность ответа на терапию более 6 мес. была достигнута у 65,8% больных в группе пембролизумаб+химиотерапия и 45,6% в группе химиотерапии. Нежелательные явления (НЯ) ≥3 степени наблюдались у 64,4% пациентов в группе пембролизумаб+химиотерапия и у 74,5% в группе химиотерапии.

	PD-L1					
	≥50%		≥20%		≥1%	
	пембро N=299	х/т N=300	пембро N=413	х/т N=405	пембро N=637	х/т N=637
ОВ						
HR (95% ДИ)	0,69 (0,56-0,85)		0,77 (0,64-0,92)		0,81 (0,71-0,93)	
P	0,0003		0,0020		0,0018	
Медиана (95% ДИ), мес.	20,0 (15,4-24,9)	12,2 (10,4-14,2)	17,7 (15,3-22,1)	13,0 (11,6-15,3)	16,7 (13,9-19,7)	12,1 (11,3-13,3)

Комбинации препаратов в терапии распространенного НМРЛ Первая линия

В рандомизированном исследовании III фазы IMP150 сравнивалась эффективность комбинаций атезолизумаб+паклитаксел / карбоплатин±бевацизумаб и бевацизумаб+паклитаксел / карбоплатин в первой линии терапии неплоскоклеточного НМРЛ.

Пациенты были рандомизированы на 3 группы (N=1202):

- группа A (n=349): атезолизумаб (1200 мг) + паклитаксел (200 мг/м2) + карбоплатин (AUC6);
- группа B (n=359): атезолизумаб+паклитаксел / карбоплатин+бевацизумаб (15 мг/кг);
- группа C (n=337): бевацизуаб+паклитаксел / карбоплатин.

Минимальная длительность наблюдения составила 13,5 мес. Эффективность (группа B по сравнению с группой C) в популяции пациентов без активирующих мутаций была:

- медиана ОВ: 19,8 мес. против 14,9 мес. (HR 0,78, p=0,0016);
- медиана ВБП: 8,3 мес. против 6,8 мес. (HR 0,59, p<0,0001).

Эффективность в группе A по сравнению с группой C:

- медиана ОВ: 19,4 мес. против 14,7 мес. (HR 0,88; p=0,204) среди пациентов баз активирующих мутаций;
- медиана ОВ: 21 мес. против 17,5 мес. (HR 0,82) в подгруппе пациентов с EGFR/ALK+;

медиана ОВ: 9,1 мес. против 7,0 мес. (HR 0,85) у пациентов с метастазами в печень.

Безопасность (группа B по сравнению с группой A и группой C):

- связанные с терапией НЯ 3/4 степени – 57%, 43%, 49%.

Таким образом, исследование продемонстрировало разочаровывающие результаты в отношении общей выживаемости (HR 0,78 в общей популяции), но более замет-

Продолжение на стр. 18

Начало на стр. 17

ные преимущества среди пациентов с EGFR/ALK+ (HR 0,54)

В исследовании III фазы IMpower 131, изучающем эффективность и безопасность комбинации атезолизумаб+карбоплатин+паклитаксел или наб-паклитаксел в сравнении с карбоплатином+паклитакселом или наб-паклитакселом в первой линии терапии распространенного плоскоклеточного НМРЛ, был проведен первичный анализ ВБП и безопасности.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в группу А (атезолизумаб 1200 мг каждые 3 недели + карбоплатин AUC 6 каждые 3 недели + паклитаксел 200 мг/м2 каждые 3 недели), группу В (атезолизумаб + карбоплатин + наб-паклитаксел 100 мг/м2 еженедельно) или группу С (карбоплатин + наб-паклитаксел). Пациенты получали 4-6 курсов химиотерапии и атезолизумаб до прогрессирования. Представлен первичный анализ ВБП по оценке исследователей в общей популяции для группы В в сравнении с группой С.

Результаты:

- 338 пациентов были включены в группу А;
- 343 пациента – в группу В;
- 340 пациентов – в группу С.

Минимальная длительность наблюдения составила 9,8 месяца. Медиана ВБП составила 6,3 мес. в группе В и 5,6 мес. в группе С (HR 0,715; 95% ДИ 0,603-0,848; P=0,0001). Преимущества по ВБП были достигнуты среди всех PD-L1-положительных подгрупп пациентов и было наибольшим у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 на опухолевых (ТС3) или иммунных (IC3) клетках.

	Группа В N=343	Группа С N=340
Медиана ВБП (95% ДИ), мес.	6,3 (5,7-7,1)	5,6 (5,5-5,7)
HR (95% ДИ); P	0,715 (0,603-0,848); 0,0001	
12-мес. ВБП, %	24,7	12,0
ЧОО, %	59,4	51,3
Медиана длительности ответа (95% ДИ), мес.	6,6 (5,7-7,1)	4,4 (4,2-5,2)
Продолжающиеся ответы, %	27,1	14,9

Связанные с терапией НЯ были зарегистрированы у 91,3% (группа А), 94,6% (группа В) и 90,7% (группа С) пациентов; НЯ 3-4 степени наблюдались у 42,8% (группа А), 68,0% (группа В) и 56,9% (группа С). Серьезные НЯ наблюдались у 22,3% (группа А), 20,4% (группа В) и 10,5% (группа С).

4 июня 2018 года были представлены новые данные по применению комбинации ниволумаба с ипилимумабом в сравнении с платиносодержащей химиотерапией в первой линии PD-L1 отрицательных пациентов с НМРЛ (CheckMate 227).

В исследование было включено 550 пациентов.

- Дозировки: ниволумаб (360 мг) + химиотерапия, ниволумаб 3 мг + ипилимумаб 1 мг или химиотерапия
- Режимы химиотерапии включали пембролизумаб / препараты платины при неплоскоклеточном НМРЛ и гемцитабин / препараты платины при плоскоклеточном НМРЛ
- Характеристики пациентов в группах: ниволумаб+химиотерапия, ниволумаб+ипилимумаб, химиотерапия соответственно:
  - измеряемые значения опухолевой мутационной нагрузки (TMB) (55%, 48%, 58%);
  - высокий уровень TMB (44%, 42%, 45%);
  - никогда не курившие пациенты (15%, 12%, 15%);
  - плоскоклеточный НМРЛ (25%, 24%, 25%).

Месяцем ранее на конгрессе AACR 2018 были показаны первые результаты этого исследования по применению комбинированного лечения ниволумабом и ипилимумабом в первой линии НМРЛ с высокой мутационной нагрузкой. Было показано, что назначение комбинированной иммунотерапии у пациентов с высокой мутационной нагрузкой (≥10 мутаций) позволяет значимо улучшить ВБП по сравнению со стандартной химиотерапией. Однолетняя ВБП в группе ниволумаб + ипилимумаб составила 46,2%, а в группе химиотерапии – 13,2% (относительный риск 0,58; P<0,001). Частота ответа составила 45,3% при использовании комбинированной иммунотерапии и 26,9% при назначении химиотерапии.

На конгрессе ASCO было показано, что комбинированное применение ниволумаба с химиотерапией у PD-L1 отрицательных пациентов позволяет увеличить ВБП до 26% по сравнению с химиотерапией – 14% (относительный риск 0,74). Также в группе комбинации ниволумаба с химиотерапией отмечено увеличение ЧОО (36,7% против 23,1%) и медианы длительности ответа (7,2 мес. против 4,7 мес.). Наиболее интересным в этом докладе был анализ эффективности комбинации двух ингибиторов контрольных точек или ниволумаба с химиотерапией по сравнению с химиотерапией у пациентов с высокой мутационной нагрузкой и отрицательной экспрессией PD-L1. Так, однолетняя ВБП в группе комбинации ниволумаба с ипилимумабом составила 45%, в группе ниволумаба с химиотерапией – 27% и в группе химиотерапии – 8%. НЯ 3-4 степени наблюдались в 25%, 52% и 35% случаев соответственно. Таким образом, результаты исследования CheckMate 227 позволяют говорить о возможности улучшения эффективности терапии НМРЛ в первой линии при комбинированном назначении ниволумаба с ипилимумабом у пациентов в высокой мутационной нагрузкой, а ниволумаба и химиотерапии – у пациентов с отрицательной экспрессией PD-L1. Учитывая, что мутационная нагрузка и PD-L1 экспрессия являются независимыми биомаркерами, актуальным становится внедрение индивидуализированного подхода к подбору лечения в первой линии НМРЛ без активирующих мутаций.

Развитие терапии EGFR-мутированного НМРЛ ранее было сфокусировано на монотерапии гефитинибом, эрлотинибом, афатинибом и осимертинибом.

Комбинации ингибиторов EGFR с ингибиторами VEGF или цитостатиками являются одними из стратегических кандидатов на лечение EGFR-мутантной опухоли.

Исследование 3 фазы, сравнивающее бевацизумаб и эрлотиниб с эрлотинибом у пациентов с нелеченным НМРЛ с активирующими мутациями EGFR (NEJ026), было представлено на конгрессе.

Не получавшие химиотерапию пациенты с распространенным неплоскоклеточным НМРЛ с EGFR-мутацией были рандомизированы для приема либо комбинации с эрлотинибом (150 мг в день) + бевацизумаб (15 мг/кг внутривенно 1 раз в 3 недели), либо эрлотиниба (150 мг в день). Статус мутаций EGFR в образцах плазмы регулярно контролировали во время исследования и при проведении терапии второй линии. Первичной конечной точкой была ВБП. Вторичными конечными точками были ОВ, ЧОО, безопасность и качество жизни.

С 3 июня 2015 года по 31 августа 2016 года в исследование были включены 228 пациентов с мутациями EGFR. Был один отказ от участия в исследовании до начала терапии и одно изъятие согласия; остальные 226 пациентов были рандомизированы в группу бевацизумаб + эрлотиниб (n=112) или только эрлотиниб (n=114). Предварительный анализ проводился при достижении 117 событий ВБП с использованием полного набора анализов из 224 пациентов, за исключением как случая, не имеющего права на участие, так и случая, потерянного для последующего наблюдения в группе эрлотиниба. Медиана длительности наблюдения за пациентами составила 12,4 мес. Промежуточный анализ показал, что исследование достигло своей первичной конечной точки. При срезе данных на 21 сентября 2017 г. медиана ВБП составляла 16,9 месяца (95% ДИ 14,2-21,0) в группе бевацизумаб + эрлотиниб и 13,3 месяца (11,1-15,3) в группе эрлотиниба (p=0,0157) (отношение рисков 0,605; 95% ДИ 0,417-0,877). Хотя частота кровотечений, протеинурии и гипертонии значительно увеличились в группе бевацизумаб + эрлотиниб по сравнению с эрлотинибом, не было существенной разницы между другими НЯ в этих группах. У 5 пациентов, получавших эрлотиниб, был отмечен пневмонит; в группе бевацизумаб + эрлотиниб пневмониты отсутствовали. Смертей, связанных с лечением, не наблюдалось.

В этом исследовании комбинация бевацизумаба с эрлотинибом, как комбинация ингибитора EGFR и ингибитора VEGF, продемонстрировала стойкий ответ и хорошую переносимость. Эта комбинация рассматривается как новый стандарт терапии пациентов с EGFR мутированным НМРЛ.

Продолжается изучение комбинированного применения ингибиторов тирозинкиназы с цитостатиками. Японское исследование 3 фазы NEJ009, в котором изучается совместное применение гефитиниба+карбоплатин / пеметрексед в сравнении с монотерапией гефитинибом в 1 линии EGFR-мутированного НМРЛ, включало первичные конечные точки: ВБП, ВБП2 (ВБП2 был определен как ВБП1 в группе гефитиниб + карбоплатин / пеметрексед) и ОВ. 344 пациента, ранее не получавших терапию, с EGFR-мутированным (Del19 или L858R) НМРЛ были

Продолжение на стр. 19

	n	HR (95% ДИ)	Медиана ОВ (атезолизумаб + бевацизумаб + химиотерапия)	Медиана ОВ (бевацизумаб + паклитаксел/ карбоплатин)
Общая популяция пациентов (включая EGFR/ALK+)	800	0,76	19,8 мес.	14,9 мес.
Пациенты с отсутствием активирующих мутаций	696	0,78 (0,64-0.96)	19,2 мес.	14,7 мес.
EGFR/ALK+	104	0,54 (0,29-1,03)	не достигнута	17,5 мес.
Метастазы в печень	94	0,54 (0,33-0,88)	13,2 мес.	9,1 мес.
Отсутствие метастазов в печень	602	0,83	19,8 мес.	16,7 мес.
Подгрупповой анализ среди пациентов без драйверных мутаций				
TC1/2/3 или IC1/2/3	357	0,77 (0,58-1,04)	22,5 мес.	16,4 мес.
TC3 или IC3	136	0,70 (0,43-1,13)	25,2 мес.	15,0 мес.
TC1/2 или IC1/2	226	0,80 (0,55-1,15)	20,3 мес.	16,4 мес.
TC0 и IC0	339	0,82 (0,62-1,08)	17,1 мес.	14,1 мес.

Эффективность и безопасность	Ниволумаб + химиотерапия (n=177)	Химиотерапия (n=186)	Ниволумаб + ипилимумаб (n=38)
Медиана ВБП (общая популяция) HR (95% ДИ) 1-годичная ВБП	5,6 мес. 0,74 (0,58-0,94) 26%	4,7 мес. – 14%	–
Медиана ВБП (TMB≥10mut/Mb) (PDL1<1%) HR (95% ДИ) 1-годичная ВБП	6,2 мес. 0,56 (0,35-0,91) 27%	5,3 мес. – 8%	7,7 мес. 0,48 (0,27-0,85) 45%
Медиана ВБП (TMB<10mut/Mb) (PDL1<1%) HR (95% ДИ) 1-годичная ВБП	4,7 мес. 0,87 (0,57-1,33) 18%	4,7 мес. – 16%	3,1 мес. 1,17 (0,76-1,81) 18%
Медиана длительности ответа на терапию (TMB<10mut/Mb) (PDL1<1%) ≥1-годичная длительность ответа на терапию	7,4 мес. 33%	4,4 мес. NC	Не достигнута 93%
ЧОО (PDL1<1%)	36,7%	23,1%	–
Связанные с лечением НЯ 3-4 степени Прекращение терапии, вызванное НЯ	52% 13%	35% 14%	25% 16%

Начало на стр. 18

рандомизированы в соотношении 1:1 в указанные группы. Из них 60% больных имели ECOG 0, 35% были мужчинами и 26% имели метастазы в ЦНС.

Зрелость данных по ОВ составила ~53% (101 событие в группе гефитиниба и 83 – в комбинированной группе). 65,1% НЯ ≥3 степени были зарегистрированы на фоне терапии гефитинибом + карбоплатин /пеметрексед (против 31,4% с карбоплатином/пеметрекседом). Наиболее распространенными НЯ ≥3 степени были нейтропения (31,4% против 0,6%), анемия (21,3% против 20,3%), тромбоцитопения (17,2% против 0%) и дисфункция печени (11,8% против 21,5%). Частота прекращения терапии из-за развития НЯ составила 9,9% против 10,7%.

В опубликованных ранее исследованиях 2 фазы NEJ005 (параллельное назначение против последовательного гефитиниб + карб / пем в 1 линии EGFR-мутированного НМРЛ; n=80): медиана ВБП составила 17,5 мес. против 15,3 мес., медиана ОВ – 41,9 мес. против 30,7 мес., ЧОО – 90% против 82%; NEJ002 (гефитиниб против химиотерапии в 1 линии EGFR мутированного НМРЛ): медиана ОВ – 34,8 мес. против 22,6 мес. (p=0,003) у пациентов, получивших последующий пеметрексед или доцетаксел (n=131), по сравнению с теми, кто не получил этой терапии.

Обратите внимание, что медиана ОВ была выше, чем ожидалось в плече сравнения (медиана ОВ 38,8 месяца), потенциально из-за интенсивного использования химиотерапии (в среднем 16 циклов пеметрекседа в исследовании).

По данным предыдущих исследований, в первой линии терапии EGFR-мутированного НМРЛ медианы ОВ составляли 27,9 мес. против 24,5 мес. в исследовании LuxLung 7 (афатиниб против гефитиниба), 34,1 мес. против 26,8 мес. в ARCHER1050 (дакомитиниб против гефитиниба) и 27,7 мес. против 26,6 мес. в NEJ002 (гефитиниб против химиотерапии). В настоящем исследовании гефитиниб ± карбоплатин / пеметрексед) продемонстрирована медиана ОВ 52,2 месяца против 38,8 месяца в группе гефитиниба (ОВ, отношение рисков = 0,695; p=0,01), а медиана ВБП – 20,9 месяца против 11,2 месяца (ВПБ, отношение рисков = 0,493; p<0,001) в 1 линии терапии EGFR-мутированного НМРЛ. Токсичность соответствовала ожиданиям. Таким образом, данная стратегия вполне может быть оправдана в 1 линии EGFR-мутированного НМРЛ.

В последнее время описаны два важных механизма, участвующих в канцерогенезе рака легкого у женщин: вовлечение сигнального пути EGFR и потенциальное влияние гормональных факторов.

Ранее было показано взаимодействие между рецепторами эстрогенов и сигнальным каскадом от рецептора эпидермального фактора роста. Доклинические данные продемонстрировали, что комбинация ингибиторов тирозинкиназы EGFR с антиэстрогенами может способствовать преодолению резистентности. В рандомизированном исследовании 2 фазы IFCT-1003 LADIE оценивали эффективность терапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR по сравнению с ингибиторами тирозинкиназы EGFR и антиэстрогенной терапией у женщин с распространенным неплоскоклеточным НМРЛ. Главной задачей исследования была оценка ВБП у пациенток с диким типом рецептора EGFR и пациенток с наличием активирующей мутации в гене EGFR, а также ОВ. Дизайн исследования представлен на схеме.

Медиана ВБП составила 10,9 мес. и 9,4 мес. в группах только гефитиниба и гефитиниба + фулвестранта соответственно. Медиана ОВ в этих группах была 29,9 мес. и 22,1 мес. Медиана ВБП в группе монотерапии эрлотинибом составила 2 мес. и в группе комбинации с фулвестрантом – 1,8 мес. Медиана ОВ в этих группах была 7,3 мес. и 10 мес. Добавление фулвестранта к ингибиторам тирозинкиназы не способствует улучшению результатов терапии, и исследование 3 фазы проводиться не будет.

Таргетная терапия распространенного НМРЛ

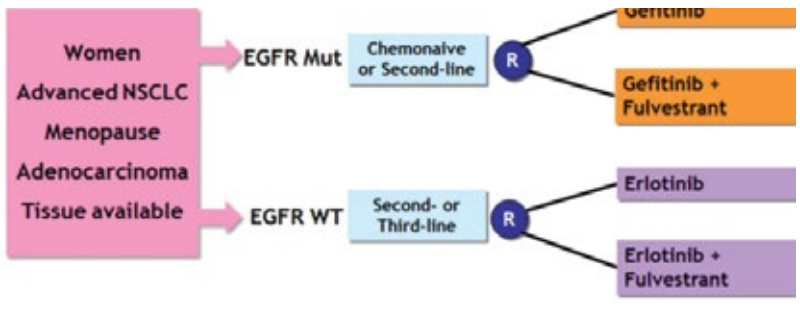
Было проведено открытое, многоцентровое, одногрупповое исследование 2 фазы, изучающее эффективность осимертиниба у пациентов с НМРЛ с редкими мутациями EGFR (KCSG-LU15-09).

В исследовании оценивали активность осимертиниба 80 мг у пациентов (n=36) с НМРЛ (из них получали осимертиниб в первой линии 61% пациентов), с активирующими мутациями EGFR, отличными от ex19del, L858R, T790M или ex20ins. Частота объективного ответа составила 50,0%, контроль над заболеванием – 88,9%, медиана ВПБ – 9,5 мес., средняя продолжительность ответа – 7,0 мес. Неожиданных данных по токсичности не было получено.

Профессор Tony Mok на ASCO в этом году представил информацию о полученных недавно в исследовании ARCHER 1050 данных по ОВ дакомитиниба у пациентов с EGFR-положительным НМРЛ. Основные ключевые моменты:

Выводы:

- ARCHER 1050 – рандомизированное исследование 3 фазы, сравнивающее два ингибитора тирозинкиназы EGFR в качестве первой линии терапии EGFR-позитивного НМРЛ, продемонстрировавшее улучшение ОВ.
- Дакомитиниб превосходил гефитиниб как по ВБП, так и по ОВ.
- ВБП: для дакомитиниба отмечено снижение риска прогрессирования на 41% (HR 0,59; P<0,0001) с улучшением по медиане ВБП 5,5 мес. (14,7 мес. против 9,2 мес. соответственно).
- ОВ: для дакомитиниба отмечено снижение риска смерти на 24% (HR 0,76; P=0,0219) с улучшением по медиане ОВ 7,3 мес. (34,1 мес. против 26,8 мес. соответственно).
- Получены убедительные доказательства улучшения по всем предварительно определенным подгруппам при терапии дакомитинибом.
- Дакомитиниб следует рассматривать как один из вариантов первой линии терапии пациентов с EGFR-положительным распространенным/метастатическим НМРЛ. Дакомитиниб еще не зарегистрирован в РФ.



	Гефитиниб +карб/пем	Гефитиниб	Отношение рисков (95% ДИ)	p
Медиана ВБП (95% ДИ)	20,9 мес. (18,0-24,2)	11,2 мес. (9,0-13,4)	ОР=0,493 (0,390-0,623)	p<0,001
Медиана ВПБ2 (95% ДИ)	20,9 мес. (18,0-24,2)	21,1 мес. (17,9-24,9)	ОР=0,891 (0,708-1,122)	p=0,806
Медиана ОВ	52,2 мес.	38,8 мес.	ОР=0,695	p=0,01

	Дакомитиниб		Гефитиниб			
	n	Медиана ОВ (95% ДИ)	n	Медиана ОВ (95% ДИ)	HR (95% ДИ)	p (2-стороннее)
Общая популяция	227	34,1 мес. (29,5-37,7)	225	26,8 мес. (23,7-32,1)	HR=0,76 (0,582-0,993)	p=0,044
Раса						
Неазиаты	57	29,5 мес. (20,7 – не достигнута)	49	20,6 мес. (16,1-25,5)	HR=0,721 (0,433-1,201)	p=0,2073
Азиаты	170	34,2 мес. (30,1-NR)	176	29,1 мес. (25,2-NR)	HR=0,812 (0,595-1,108)	p=0,1879
Статус EGFR						
Del19	134	34,1 мес. (30,1 – не достигнута)	133	NR (25,0 – не достигнута)	HR=0,880 (0,613-1,262)	p=0,4862
L858R	93	32,5 мес. (25,5-NR)	92	23,2 мес. (19,6-28,6)	HR=0,707 (0,478-1,045)	p=0,0805

n (%)	DLL3-высокий уровень		DLL3-положительный	
	3 линия N=85	≥3 линии N=140	3 линия N=103	≥3 линии N=165
Лучший общий ответ				
По оценке исследователей	27 (32)	39 (28)	31 (30)	45 (27)
По независимой оценке	24 (28)	32 (23)	27 (26)	36 (22)
ЧОО				
По оценке исследователей	20 (24)	30 (21)	23 (22)	35 (21)
По независимой оценке	15 (18)	20 (14)	17 (17)	23 (14)
Частота клинического ответа (ПО+ЧО+стабилизация)				
По оценке исследователей	59 (69)	100 (71)	67 (65)	111 (67)
По независимой оценке	60 (71)	105 (75)	67 (65)	117 (71)

Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ)

МРЛ занимает около 15% всех случаев рака легкого. К сожалению, не существует стандартной одобренной терапии в трех и более линиях. Исторические данные демонстрируют медиану ОВ 4,7 мес. и наилучший общий ответ – 18%. Ровалпитузумаб тесирин – это конъюгат антитела, направленный на дельта-подобный протеин 3 (DLL3) – лиганд, высоко экспрессирующийся на опухолевых клетках при МРЛ, но не в нормальных тканях.

В исследовании 2 фазы TRINITY изучалась эффективность и безопасность ровалпитузумаба тесирина у пациентов с наличием экспрессии DLL3 в ≥3 линии терапии МРЛ. Пациенты должны были получить ранее не менее 2 линий системной терапии, включая не менее одной линии платиносодержащей химиотерапии. В промежуточный анализ было включено 199 пациентов. Наиболее частыми связанными с лечением НЯ были слабость (32%), фотосенсибилизация (31%), плевральныйй выпот (26%), периферические отеки (26%), тромбоцитопения (23%).

Таким образом, среди пациентов с высоким уровнем экспрессии DLL3 в 3 линии терапии медиана ВБП составила 4,1 мес., а медиана ОВ – 6,7 мес.

Значение мутационной нагрузки как биомаркера и эффективность комбинированного применения ниволумаба с ипилимумабом были показаны при МРЛ в исследовании I/II фазы CheckMate 032. Так, ЧОО при монотерапии ниволумабом во второй линии терапии МРЛ составила 11%, а при комбинации его с ипилимумабом – 22%. У пациентов с высокой мутационной нагрузкой, получавших комбинированное лечение, ЧОО составила 46% и однолетняя ОВ – 62%, а при средней и низкой мутационной нагрузке ЧОО достигла 16% и 22%, ОВ – 20% и 23% соответственно. Монотерапия ниволумабом оказалась менее эффективной – однолетняя ОВ составила 35% при высокой мутационной нагрузке, 26% и 22% – при средней и низкой соответственно. Таким образом, в исследовании CheckMate 032 впервые был продемонстрирован потенциал использования мутационной нагрузки для прогнозирования эффективности иммунотерапии при МРЛ.

Мезотелиома плевры

Первые результаты исследования II фазы DREAM, изучающего эффективность и безопасность дурвалумаба в комбинации с химиотерапией в первой линии при мезотелиоме плевры, были представлены на конгрессе ASCO 2018.

Ранее не получавшие терапию пациенты всех гистологических подтипов мезотелиомы получали дурвалумаб (112 мг), цисплатин (75 мг/м2) и пеметрексед (500 мг/м2) 1 раз в 3 недели в течение максимум 6 циклов и затем монотерапию дурвалумабом в течение 1 года или до прогрессирования заболевания. 54 пациента были включены в данное исследование. Среди 31 пациента, для которого была возможность оценки результата, 6-месячная ВБП составила 71% согласно модифицированным критериям RECIST (mRECIST). ЧОО составила 61% (согласно mRECIST) и 53% (согласно iRECIST). Авторы сделали вывод, что на основании предварительных результатов добавление дурвалумаба к химиотерапии улучшает результаты ВБП и ЧОО у больных мезотелиомой плевры.

МЕЛАНОМА КОЖИ



Владимирова Любовь Юрьевна
Ростовский научно-исследовательский онкологический институт МЗ, Ростов-на-Дону

Тема меланомы была достаточно широко представлена в этом году на конгрессе ASCO. Вопросам ее диагностики, использования биомаркеров, молекулярно-генетических характеристик и иммунофенотипического профиля, а также новых подходов в лечении было посвящено несколько образовательных сессий, сессия с докладами по материалам тезисов, постерная сессия и др.

Одна из образовательных сессий рассматривала проблемы и достижения в хирургии, адъювантной, таргетной и иммунотерапии, меняющие практику при III стадии меланомы. На данной сессии обсуждались результаты исследования MSLT-2 (Multicenter Selective Lymphadenoctomy Trial) 3 фазы, оценивающего полную диссекцию лимфоузлов по сравнению с наблюдением и выполнением УЗИ при меланоме со средней толщиной опухоли и позитивными лимфоузлами. При этом не было доказано улучшение показателей выживаемости при выполнении срочной полной дисекции лимфоузлов по сравнению с отсроченной операцией. Несмотря на это, было подчеркнуто, что определение сигнального лимфоузла является необходимым для определения стадии заболевания и прогноза. Учитывая, что исследования MSLT-2 и DECOG-SLT (Abstract 9501, см. далее) не смогли продемонстрировать значимых преимуществ в выполнении срочной полной лимфодиссекции, было предложено в рутинной практике не использовать полную лимфодиссекцию лимфоузлов при позитивном сигнальном лимфоузле, а выполнять наблюдение с использованием УЗИ лимфоузлов и отсроченной полной лимфодиссекцией в случае рецидива, что следует считать новым стандартом.

Поскольку сессия носила образовательный характер, то два других докладчика представили данные по комбинированному использованию BRAFi и MEKi (исследования COMBI-AD) и адъювантной иммунотерапии (Checkmate 238, EORTC18071, EORTC B25, ECOG1609). Авторами отмечено, что при выборе адъювантной терапии у больных с диким типом BRAF анти-PD-1 терапия является наилучшей опцией, ипилимумаб не стоит рассматривать в адъюванте в связи с низкой эффективностью и более высокой токсичностью по сравнению с ниволумабом. У больных с BRAF-мутациями могут быть рассмотрены как опция применения анти-PD-1 блокаторов, так и комбинации дабрафениб+траметиниб. Монотерапия BRAF-ингибитором имеет недостаточную эффективность в уменьшении риска рецидива при меланоме III стадии. Важным фактором при выборе адъюванта является профиль токсичности и комплаентность пациента. Адъювантное лечение больных с IIB,C и IIIA стадиями остается противоречивым ввиду отсутствия достаточных данных по включению этих больных в исследования. Кроме того, отмечено, что необходимо проведение исследований с учетом предиктивных маркеров, а также прямого сравнения комбинации таргетных ингибиторов и анти-PD-1 терапии, а также исследований, которые могли бы доказать преимущества адъювантной терапии по сравнению с терапией при рецидиве заболевания. А теперь, если мы примем во внимание и то, что во все имеющиеся исследования включались больные с полной лимфодессекцией, необходимость которой пересматривают на данном этапе, о чем мы уже говорили ранее, представляется, что мы еще не раз будем обсуждать и доказывать оптимальный вариант адъювантного лечения больных с меланомой.

Еще одна образовательная сессия была посвящена персонализированным стратегиям системной терапии в лечении меланомы. На ней выступили 3 докладчика – Paolo Antonio Ascierto (National Tumor Institute Fondazione G. Pascale), Reith Flaherty (Massachusetts General Hospital) и Stehhanie L. Goff (National Cancer Institute of the National Institute of Health), которые отметили, что, несмотря на улучшение результатов лечения диссеминированной меланомы с помощью таргетной и иммунотерапии в целом, ответы на лечение очень гетерогенны и не всегда – стойкие и длительные, что требует дополнительных воздействий, которые и представляют определенный интерес. Получены обещающие результаты в исследованиях комбинации анти-PD-1/анти-CTLA с другими иммунопрепаратами (ингбиторами индоламин 2,3 диоксигеназы (IDO)), (abstract 108, 9511), антилимфоцитарной активации 3 (anti-LAG-3), ингибиторами гистон-деацетилазы (HDAC) (abstract 9530), агонистом Toll-like receptor-9 (TLK-9), рецептором антиглюкокортикоид-индуцированного фактора некроза опухоли (anti-GITR), пегилированным интерлейкином 2 (ИЛ-2), NKTR-214 (CD122-подобным агонистом) (abstract 3006), а также комбинаций иммунотерапии с таргетной терапией (триплет BRAF/MEK ингибиторов с анти-PD-1) (abstract 9560). Также перспективы имеет определение новых терапевтических мишеней в каскаде MAP киназ, что позволит преодолеть de novo и приобретенную резистентность к BRAF/MEK ингибиторам (разработка ERK-ингибиторов). В докладе Stehhanie L. Goff было показано, что применение адаптивного переноса клеток – инфузии большого количества активированных аутологичных лимфоцитов – может также иметь перспективы в лечении больных, которые прогрессируют после иммунотерапии. В целом, как было отмечено на сессии, новые подходы имеют определенный потенциал, позволяющий расширить опции системного лечения и улучшить отдаленные результаты больных меланомой.

Отдельная сессия была посвящена метастазам меланомы в головной мозг. Поскольку сессия носила образовательный характер, то на ней были сделаны обзорные доклады с достижениями последних лет и представлены клинические случаи. Было отмечено, что, несмотря на значимые достижения в системной терапии (как при BRAF/MEKi при BRAF мутированной меланоме, так и при использовании иммунотерапии), по-прежнему остается необходимым мультидисциплинарный подход в выработке оптимальной тактики для каждого случая этой тяжелой категории больных. При этом из клинических характеристик больного следует принимать во внимание: размер, количество, локализацию очагов, клинические симптомы, использование стероидов, статус BRAF-мутации, темпы прогрессирования, характер экстракраниальных проявлений (доклад Каролин Роберт из института Гюстава Руссо).

Системная терапия (таргетная и иммунотерапия) позволяет увеличить время контроля над заболеванием с интракраниальным поражением, задержать развитие нейрокогнитивных нарушений и/или смерть. Хирургия и лучевая терапия в первую очередь необходимы в ситуациях с очагами больших размеров и выраженной симптоматикой. Хотя BRAF-таргетная терапия и комбинированная иммунотерапия (ниволумаб с ипилимумабом) имеют схожую частоту ответов, высокая частота более длительных ответов со стороны интракраниальных очагов позволяет отдать предпочтение иммунотерапии в первой линии. Можно предположить, что в будущем появится сочетание этой терапии с лучевой. Данный подход основан на результатах исследования 2 фазы эффективности ипилимумаба в сочетании со стереотаксической радиохирургией у больных меланомой с метастазами в головной мозг (abstract 9520). Исследование показало наилучший на сегодня результат у этой категории больных, позволив увеличить более чем в 2 раза медиану ОВ – 13,2 мес. против 5,6 мес. в контроле при стереотаксической лучевой хирургии без иммунотерапии. Схожий подход был представлен испанскими онкологами на постерной сессии в исследовании ипилимумаба и облучения у больных с нерезектабельной меланомой с метастазами в головной мозг (abstract 9546). Подход требует дальнейшего изучения, в том числе изучения оценки влияния новых препаратов на нейрокогнитивные функции и данные визуализации. BRAF-таргетную терапию следует использовать у больных с прогрессией, а также в случаях, требующих использования кортикостероидов, или у больных с противопоказаниями для иммунотерапии, отметил председатель данной сессии (доклад Hussein Abdul – Hassan Tanbi из MD Anderson Cancer Center, Texac).

На сессии, посвященной устным докладам по материалам тезисов по проблемам лечения меланомы, следует выделить сообщение «Внешняя валидация восьмого издания системы стадирования меланомы американского объединенного комитета по раку (AJCC): влияние дополнения EORTC критерия сигнального лимфоузла, характеризующего распространение опухоли, на точность прогноза при III стадии» (abstract 9500). Целью исследования явилась внешняя валидация прогностической и дискриминантной возможности оценки выживаемости в соответствии с 8-м изданием в сравнении с 7-м изданием классификации. Проводимый анализ в Институте рака Нидерландов с включением 640 больных с III стадией заболевания показал, что система стадирования по классификациям AJCC 8 издания дифференцирует выживаемость несколько хуже, чем 7-е издание. Авторы пришли к мнению, что показатели выживаемости больных IIIA стадией меланомы по классификации обоих изданий гетерогенны и могут быть определены в соответствии с подклассами EORTC с поражением сигнального лимфоузла, которые могут быть использованы как помощь при клиническом принятии решения об адъювантной терапии.

Следующим докладом был окончательный анализ мультицентрового исследования DECOG-SLT: результаты выживаемости при полной диссекции лимфоузлов у больных меланомой и позитивным сигнальным лимфоузлом (abstract 9501). Авторами было показано, что результаты выживаемости на сроке 72 мес. не имели преимуществ у

ЭНКОРАФЕНИБ И БИНИМЕТИНИБ ПРОДЕМОНСТРИРОВАЛИ ЭФФЕКТИВНОСТЬ У БОЛЬНЫХ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ С МУТАЦИЕЙ BRAF В РАНДОМИЗИРОВАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ 3 ФАЗЫ

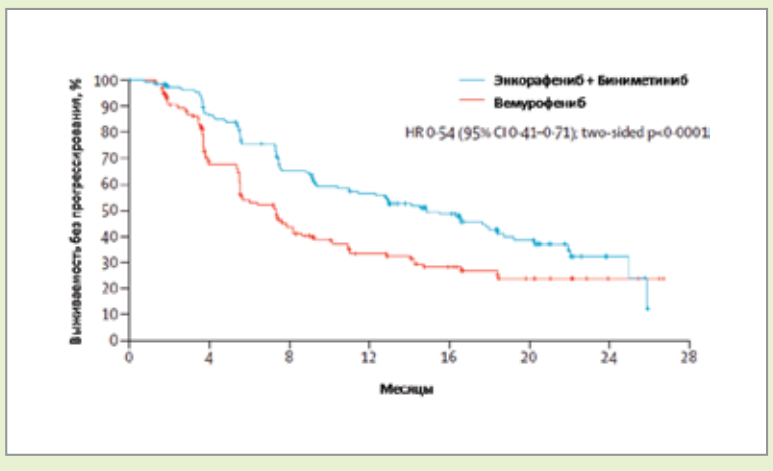
Еще одна комбинация ингибитора BRAF энкорафениба и ингибитора MEK биниметиниба была изучена в крупном многоцентровом рандомизированном исследовании 3 фазы COLUMBUS, в которое включались пациенты с нерезектабельной или метастатической меланомой и мутацией BRAF V600, ранее не получавшие лекарственное лечение или получавшие иммунотерапию в первой линии.

Пациенты были рандомизированы в группы энкорафениба в комбинации с биниметинибом (N=192), только энкорафениба (N=194) или только вемурафениба (N=191). Первичной конечной точкой в исследовании была выживаемость без прогрессирования.

При медиане наблюдения 16,6 мес. медиана выживаемости без прогрессирования составила 14,9 мес. (95% ДИ 11-18,5) в группе комбинации и 7,3 мес. (95% ДИ 5,6-8,2) в группе вемурафениба. Различия оказались статистически достоверными (p<0,0001). Так, риск прогрессирования при использовании энкорафениба и биниметиниба снижался на 46% (HR=0,54).

Выживаемость без прогрессирования в исследовании COLUMBUS

Частота объектиных ответов в группах энкорафениб+биниметиниб и вемурафениба составила 63% и 40% соответственно. Время до развития ответа – 1,8 мес. и 1,9 мес., а медиана продолжительности ответа – 16,6 мес. и 12,3 мес. В подгрупповом анализе комбинация оказалась эффективной как у пациентов, не получавших ранее терапию, так и после иммунотерапии. Окончательные результаты сравнения эффективности комбинации и вемурафениба с монотерапией энкорафенибом будут представлены позднее.



Наиболее частыми нежелательными явлениями 3-4 степени при использовании комбинации были повышение гамма-глутамилтрансферазы (9%), креатинфосфокиназы (7%) и гипертензия (6%). Смертей, связанных с токсичностью терапии, кроме возможно одной в исследовании не было.

Таким образом, авторы сделали вывод об эффективности и удовлетворительной переносимости комбинации энкорафениба и биниметиниба у больных нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF. Комбинация может стать новой терапевтической опцией у этих пациентов.

Источник: *Reinhard Dummer, et al. Lancet Oncology, Vol.19, №5, p.603-615, May 2018.*

больных с позитивным сигнальным лимфоузлом, подвергшихся полной диссекции, по сравнению с наблюдением. Несмотря на это, доктор Лесли А. Фечер из университета Мичиган, сравнивая данные результаты с исследованием MSLT (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II), в котором было показано достоверное уменьшение безрецидивной выживаемости, обусловленной рецидивом в лимфоузлах, обосновала свое мнение о выполнении полной диссекции лимфоузлов в следующих случаях: невозможность полноценного наблюдения за больным, ограниченный доступ к выполнению УЗИ лимфоузлов, предпочтение пациента, большое поражение в сигнальном лимфоузле. Она считает, что при клинически доказанных метастазах в лимфоузлах по-прежнему следует выполнять полную лимфодиссекцию.

Еще один доклад был посвящен адъювантной терапии меланомы ниволумабом по сравнению с ипилимумабом после полной резекции у больных с III-IV стадиями: обновление результатов исследования III фазы (CheckMate 238) (abstract 9502). При сроке наблюдения 24 мес. ниволумаб демонстрирует еще большие преимущества по сравнению с ипилимумабом у больных меланомой III-IV стадии с высоким риском рецидива независимо от стадии заболевания, экспрессии PD-L1 или мутации BRAF.

Далее остановимся на двух исследованиях, посвященных лечению диссеминированной меланомы. Были представлены результаты 4-летней выживаемости после прекращения приема пембролизумаба спустя 2 года у больных, не получавших исходно ипилимумаб при диссеминированной меланоме (KEYNOTE-006) (abstract 9503). В результате было установлено, что пембролизумаб обеспечивает длительный противоопухолевый эффект у больных диссеминированной меланомой, которые как не получали предшествующее лечение, так и были предлечены. 80% больных, закончивших прием пембролизумаба в течение 2 лет, при сроке 20 мес. не имели прогрессии. Также отмечена хорошая переносимость и противоопухолевая активность пембролизумаба в случае его применения в качестве второго курса лечения.

Кроме того, на данном заседании были представлены результаты общей выживаемости в исследовании COLUMBUS: 3 фаза исследования энкорафениба плюс биниметиниба по сравнению с вемурафенибом или монотерапией энкорафенибом у больных меланомой с мутацией BRAF (abstract 9504). Энкорафениб имеет уникальный фармакологический профиль с диссоциацией в мишени и с периодом полужизни более 30 часов, что приводит к более длительному ингибированию таргетного участка. Биниметиниб имеет более короткий период полужизни по сравнению с другими ингибиторами МЕК, что облегчает модификацию дозы. В докладе было показано, что эта комбинация достоверно увеличивает показания выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ по сравнению с вемурафенибом и показывает наилучшие значения в этом классе препаратов медианы ВБП – 14,9 мес. и медианы ОВ – 33,6 мес.

Не менее интересной была сессия, посвященная обсуждению постеров по неоадъювантному лечению меланомы (abstract 9508 и 9510). Было рассмотрено исследование 2 фазы T-VEC (talimogene laherparepvec, онколитический вирус на основе HSV-1) в неоадъювантном лечении с хирургическим вмешательством по сравнению с только хирургическим лечением нерезектабельной меланомы IIIB-IV M1a стадии. У этой группы больных была показана возможность достигнуть pCR с более высокой частотой при оценке общего ответа и иметь более высокую частоту негативных краев резекции, чем при только хирургическом лечении. А вот исследование в неоадъювантном режиме ингибиторов иммунных контрольных точек у больных с резектабельной меланомой высокого риска привело к тому, что было закрыто после включения 23 больных (12 – на ниволумабе и 13 – на комбинации ниволумаба с ипилимумабом). Это было связано с тем, что больные на ниволумабе быстро прогрессировали и 17% не могли получить хирургический этап лечения. Тем не менее, исследование позволило установить возможность достижения pCR на комбинации ниволумаб и ипилимумаб, а также более высокий общий ответ на этом варианте лечения, однако комбинация имела более высокую токсичность. Авторы пришли к мнению о необходимости оптимизации новых исследований неоадъювантного лечения с ингибиторами контрольных точек в последующем.

В ряде постеров было также освещено использование комбинаций в лечении диссеминированной меланомы (abstract 9511-13). Прежде всего, стоит отметить, что были представлены комбинации ингибиторов контрольных точек с другими препаратами. В двух исследованиях иммунотерапию сочетали с ингибиторами IDO-1-энзима: в одном – ниволумаб с эпакадостатом, а в другом – пембролизумаб с индоксимодом. Известно, что каскад индоламин 2,3 – диоксигеназы (IDO) в опухолях является одним из ключевых, способствующих уклонению от противоопухолевого иммунитета. Было показано, что ингибиторы этого каскада имеют противоопухолевую активность. Оба исследования продемонстрировали противоопухолевую активность комбинаций и благоприятный профиль токсичности. Еще в одном исследовании 1b/2 фазы была показана возможность комбинации пембролизумаба и препарата SD101 – агониста каскадов TLR-9 (Toll-Like-Receptor-9), запускающих активацию цитотоксических CD-8+Т-клеток и других важных иммунных механизмов. Результаты этой комбинации также показали более высокую эффективность по сравнению с пембролизумабом и хорошую переносимость лечения.

Два постерных доклада были посвящены лечению диссеминированной меланомы после прогрессирования на блокаторах PD-1. Ученые из Чикагского университета представили результаты исследования 2 фазы с комбинацией пембролизумаба и ипилимумаба 1 мг/кг во второй линии лечения. Наряду с противоопухолевым эффектом комбинации отмечена хорошая переносимость. Среди токсических реакций ≥3-4 ст., которые были выявлены у 14% больных, были гипергликемия, острая почечная недостаточность, диарея, акнеформная сыпь и др. кожная токсичность, что требует дальнейшего изучения.

Другое исследование представило для лечения рефрактерных к PD-1 ингибиторам больных комбинацию ипилимумаба с внутриопухолевым введением IMO-2125-агониста TLR-9, который позволяет преодолеть иммунное ускользание. Отмечая клиническую пользу, авторы пришли к выводу, что комбинация IMO с ипилимумабом является мощной стратегией в восстановлении иммунного ответа в случаях PD-1/L1-резистентных опухолей, что позволяет инициировать 3 фазу клинических испытаний.

В заключение остановимся еще на одной группе сообщений, которая была посвящена исследованиям биомаркеров, а также обновленным результатам эффективности терапии известных препаратов. Авторами были представлены результаты 5-летней выживаемости больных диссеминированной меланомой, получивших лечение пембролизумабом в исследовании KEYNOTE-001. Пембролизумаб обеспечивает ОВ с частотой 34% в общей группе больных (как получавших лечение, так и первичных) и 41% – в группе больных, ранее не получавших лечение. Медиана ОВ составила 23,8 мес. и 38,6 мес. соответственно. ВБП на отрезке 5 лет наблюдения составила 21% у всех больных и 29% – у нелеченных, медиана ВБП была 8,3 мес. и 16,9 мес. соответственно. Медиана длительности ответа не достигнута, наиболее длительного ответа достиг случай с наблюдением 66 мес., который продолжается дальше. Побочные эффекты, связанные с лечением, отмечены у 86% больных, включая 3-4 ст. у 17% больных. Число больных, прервавших лечение по причине нежелательных явлений, составило 7,8% от общей группы. Эти данные представляют результаты самого длительного наблюдения за больными, пролеченными пембролизумабом, в онкологии и подтверждают длительный противоопухолевый эффект препарата и его хорошую переносимость у больных диссеминированной меланомой (abstract 9516).

Также в постерной сессии были представлены результаты 4-летнего наблюдения исследования 3 фазы coBRIM. Комбинация кобиметиниба и вемурафениба у BRAF V600-позитивных больных с меланомой подтверждала преимущества показателей ОВ и ВБП по сравнению с вемурафенибом и плацебо (abstract 9522).

Очень интересными оказались данные транскриптомного профиля и иммунофенотипирования тканей меланомы у больных после лечения анти-PD-1 ± ипилимумаб (abstract 9518). Было показано, что отвечающие на монотерапию препаратом больные имели повышенную экспрессию генов, связанных с интерфероном I типа, инфильтрирующие Т-клетки и таргетные мишени препаратов (TIGIT, ADAR, ADORA2A, CD137, ID01 и LAG3). Специфическими генами к комбинации анти-PD1 с ипилимумабом у больных, ответивших на лечение, были гены Т-клеток и NK клеток – EOMES, CD-48, CD-96 и FAS LG. Среди не ответивших на лечение выявлена значимо более высокая экспрессия генов, связанных с каскадами WNT, отвечающими за гипоксические и метаболические механизмы преодоления резистентности, включая CA9 и NABP1. Отмечено, что требуется разработка новых синергических таргетных препаратов на WNT каскад для лечения опухолей, не отвечающих на терапию.

Сообщение, посвященное использованию ПЭТ для определения 1-летних результатов лечения анти-PD-1 препаратами у больных с метастатической меланомой, продемонстрировало, что, хотя малое количество больных на сроке 1 год после лечения имеют полный ответ на КТ, большинство имеют полный метаболический ответ на ПЭТ, из которых 99% имеют длительные ответы. Авторы считают, что ПЭТ может быть использована для предсказания длительного ответа и определения возможности перерыва в терапии.

Кроме того, на постерной сессии были представлены результаты исследования, которое посвящено оптимальной длительности использования анти-PD-1 терапии у больных метастатической меланомой без прогрессии (abstract 9549). Из 580 больных 41 больной прекратил лечение в связи с максимально возможной эффективностью и 34 больных – в связи с токсичностью. Медиана времени лечения PD-1 ингибиторами составила 19,5 мес. в группе с максимальным эффектом и 6,5 мес. в группе с токсическими реакциями. Полные регрессии в первой группе были чаще – 70% против 32% (p<0,001). После того как лечение было прервано, медиана наблюдения составила 16 мес., 89% – без рецидива, 93% – живы. Смертей, связанных с прогрессированием, не отмечено. Данное сообщение представляет интерес в связи с необходимостью в дальнейшем оценить возможности раннего прекращения лечения, что позволит избежать нежелательной токсичности и лишних финансовых затрат.

Еще одно постерное сообщение, имеющее практический интерес, было посвящено сверхострой токсичности на комбинации ипилимумаб и анти-PD-1 антитело (abstract 9545). В исследовании изучено 80 случаев сверхострой токсичности, которая развилась в сроки в среднем 10 дней (1-21 день). Наиболее часто встречались токсические колиты (n=23), сыпь (n=17), гепатиты (n=9), эндокринологическая токсичность (n=9), пневмонии (n=6) и нейротоксичность (n=4). 2 степень тяжести отмечена у 39%, 3 степень – у 54%, 4 степень – у 8%. Другая иммуносупрессивная терапия, кроме кортикостероидов, потребовалась 48% больным. У 20% больных терапия была возобновлена, у 48% больных была навсегда отменена. Авторы отмечают, что эффективность у таких больных может быть аналогичной общей группе, хотя тяжелая токсичность может коррелировать с худшими результатами лечения. Как показывают данные, степень и длительность иммуносупрессивной терапии не повлияла на эффективность иммунотерапии.

Другие сообщения и доклады, посвященные фундаментальным и клиническим проблемам меланомы, можно найти в электронных и печатных материалах конгресса.



ИССЛЕДОВАНИЕ GOG-213 – ПРОТИВОРЕЧИВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫПОЛНЕНИЯ ВТОРИЧНЫХ ЦИТОРЕДУКЦИЙ ПРИ РЕЦИДИВАХ РАКА ЯИЧНИКОВ



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

На конгрессе ASCO 2018 были представлены результаты рандомизированного исследования GOG-213. Оно было посвящено изучению двух аспектов лечения платино-чувствительных рецидивов эпителиального рака яичников (РЯ) [1]:

- Позволяет ли добавление бевацизумаба к паклитакселу и карбоплатину увеличить продолжительность жизни (ПЖ) с платино-чувствительными рецидивами РЯ?
- Позволяет ли выполнение вторичных циторедуктивных операций увеличить ПЖ данных пациенток?

Данные о роли бевацизумаба были опубликованы в 2017 году в Lancet Oncology: его добавление к химиотерапии позволило увеличить ПЖ с 37,3 до 42,2 мес., различия имели «пограничную» статистическую значимость (HR 0,82; p=0,056), что соответствует результатам других исследований данного препарата [2].

Гораздо более интересными представляются результаты «хирургической» части этого исследования. В нее включались пациентки с платино-чувствительными рецидивами РЯ (интервал между завершением химиотерапии и рецидивом заболевания ≥6 мес.), у которых был достигнут полный клинический эффект (СА-125 + инструментальные данные) после 1 линии химиотерапии.

Пациентки, «подходящие» для вторичной циторедукции, рандомизировались в группу хирургического лечения с последующей химиотерапией или в группу только химиотерапии. Лечение проводилось по схемам паклитаксел 175 мг/м2 день 1 + карбоплатин AUC5 день 1 или гемцитабин 1000 мг/м2 день 1, 8 + карбоплатин AUC5 день 1, курсы терапии проводились 1 раз в 21 день. Допускалось использование бевацизумаба в дозе 15 мг/кг. Стратификация осуществлялась в соответствии с длительностью бесплатинового интервала (<12 или ≥12 мес.) и выбранным режимом химиотерапии. Первичной конечной точкой исследования была ПЖ пациенток.

Всего в исследование было включено 485 пациенток, группы были сбалансированы по характеристикам (таблица 1). Полная циторедукция была достигнута у 146 (64%) пациенток в группе хирургического лечения, у 14 пациенток вторичная циторедукция выполнена не была. Медиана наблюдения составила 34,6 мес.

Медиана ПЖ в группе хирургического лечения и только химиотерапии составила 53,6 мес. и 65,7 мес. соответственно (HR 1,28; 95% ДИ 0,92-1,78), медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 18,2 мес. и 16,5 мес. соответственно (HR 0,88; 95% ДИ 0,70-1,11). Выполнение вторичных циторедуктивных операций не приводило к значимому росту количества осложнений. Дополнительно была оценена важность полной циторедукции и ее влияние на отдаленные результаты лечения больных (таблица 2). Как видно из таблицы 2, несмотря на значимое увеличение ВБП при выполнении полной циторедукции, это также не позволяло улучшить ПЖ пациенток.

Результаты исследования GOG-213 показывают, что выполнение вторичных циторедуктивных операций не приводит к улучшению отдаленных результатов лечения пациенток с платино-чувствительными рецидивами РЯ. Означает ли это завершение многолетних дебатов о роли вторичной циторедукции?

Годом ранее на ASCO 2017 были представлены результаты другого рандомизированного исследования III фазы DESKTOP III (n=407), которое также было посвящено изучению роли вторичной циторедукции при рецидивах РЯ [3]. Отбор пациенток в исследование осуществлялся на основании шкалы AGO (таблица 3), разработанной и валидированной в исследованиях DESKTOP I/II [4,5]. Первичной конечной точкой была ВБП [3].

У 72,5% пациенток была достигнута полная циторедукция. Медиана ВБП в группе вторичной циторедукции и только химиотерапии составила 19,6 и 14,0 мес. соответственно (HR 0,66; p<0,001). Подгрупповой анализ показал, что только полная вторичная циторедукция улучшает результаты лечения пациенток: медиана ВБП в данной категории больных составила 21,2 мес. по сравнению с 14,0 мес. в группе химиотерапии (HR 0,56; p<0,0001). Наличие остаточной опухоли нивелировало этот эффект (HR 0,98; p=0,89).

Результаты по ПЖ пациенток в исследовании DESKTOP III все еще не опубликованы. В качестве суррогатного маркера ПЖ его авторы представили данные по влиянию вторичной циторедукции на время до III линии химиотерапии: была выявлена его значимая пролонгация – медиана времени в группе вторичной циторедукции и только химиотерапии составила 21,0 и 13,9 мес. соответственно (HR 0,61; p<0,001).

Таблица 1. *Демографические характеристики пациенток в исследовании GOG-213.*

	Хирургическое лечение	Химиотерапия
Кол-во пациенток	240	245
Азиатское происхождение	118 (49,2%)	122 (49,8%)
Опухоли G31,2	188 (78,3%)	194 (79,3%)
Бевацизумаб в анамнезе	25 (10,4%)	30 (12,2%)
Бесплатиновый интервал	20,4 мес.	19,1 мес.
Назначенное лечение		
Паклитаксел/карбоплатин	198 (82,5%)	205 (83,6%)
Гемцитабин/карбоплатин	42 (17,5%)	40 (16,4%)
Бевацизумаб	202 (84,1%)	206 (83,7%)
Медиана времени до ХТ	30 дней*	7 дней

G3 – высокая степень злокачественности; * – различия статистически значимы;
1 суммированы серозные опухоли G2 и G3, эндометриоидные G3, светлоклеточные опухоли;
2 у 12% пациенток в исследовании отсутствовали данные по степени злокачественности опухоли.

Таблица 2. *GOG-213: результаты лечения в зависимости от исхода циторедукции.*

	Только химиотерапия	Полная циторедукция	Неполная циторедукция
ВБП		21,4 мес.	13,1 мес.
	HR 0,68 (95% ДИ 0,51-0,90)*		HR 0,51 (95% ДИ 0,36-0,72)*
ПЖ	65,7 мес.	55,2 мес.	38,6 мес.
	HR 1,11 (95% ДИ 0,74-1,66)		HR 0,67 (95% ДИ 0,41-1,08)*

ВБП – выживаемость без прогрессирования, ПЖ – продолжительность жизни; * – различия статистически значимы.

Таблица 3. *Шкала AGO [4, 5].*

AGO Score+*	AGO Score-
Безрецидивный интервал >6 мес.	Несоответствие любому из перечисленных критериев
Общий статус ECOG 0 баллов	
Полная первичная циторедукция или ранняя стадия заболевания	
Отсутствие асцита или его объем <500 мл	

* Пациентке может быть выполнена вторичная циторедукция при AGO Score+ (вероятность полной циторедукции – 75%).

В контексте вышеизложенного хотелось бы обратить внимание на следующие аспекты исследования GOG-213:

- Отсутствие четких критериев отбора пациенток для выполнения вторичных циторедуктивных операций. Это резко отличает его от исследования DESKTOP III. В протоколе были даны только указания, что целью вторичной циторедукции является полное удаление всей макроскопической опухоли, а ее достижение при наличии канцероматоза брюшины или метастазов в паренхиму внутренних органов маловероятно [2].
- Длительный период времени между выполнением вторичной циторедукции и началом 2 линии химиотерапии. Медиана времени между хирургическим лечением и началом химиотерапии составила 30 дней [2]. В соответствии с теорией Skipper, к проведению химиотерапии наиболее чувствительны именно микрометастазы, которые и являются «мишенью» химиотерапии после вторичной циторедукции [6]. Значительный временной интервал между хирургическим и лекарственным лечением способствует репопуляции опухолевых клеток и может нивелировать преимущества циторедукции. Tewari и соавт., проведя подгрупповой анализ исследования GOG-218 (n=1718), показали, что при достижении полной циторедукции увеличение времени до начала химиотерапии >25 дней значительно повышает риск смерти пациенток (HR 3,44; 95% ДИ 1,68-7,03) [7].
- Отсутствие данных по дальнейшему лечению и нехарактерно высокие цифры ПЖ. В «хирургической» части исследования отмечались более длительные показатели ПЖ пациентов не только по сравнению с первой частью данной работы [1], но и с другими исследованиями, проведенными в схожей популяции пациентов (таблица 4) [8-11]. Это указывает на включение в исследование GOG-213 тщательно отобранных пациентов, что ограничивает возможность экстраполяции полученных данных на всю популяцию больных с рецидивами РЯ. Кроме того, не исключена вероятность последующего прохождения хирургического лечения пациентками из контрольной группы, что также могло привести к исчезновению различий между группами.

В связи с тем, что вышеперечисленные аспекты исследования GOG-213 затрудняют экстраполяцию его результатов на других пациенток, изменение существующей практики лечения рецидивов РЯ и отказ от вторичных циторедукций представляется нецелесообразным до публикации окончательных результатов исследования DESKTOP III.

Список литературы представлен на сайте RosOncoWeb

Таблица 4. *Общая выживаемость пациенток с платино-чувствительными рецидивами рака яичников.*

Исследование	Медиана ВБП	Медиана ПЖ
Aghajanian et al, 2015 [8]	8,4 мес.	32,9 мес.
Vergote I et al, 2015 [9]	9,0 мес.	29,1 мес.
Ledermann JA et al, 2016 [10]	8,7 мес.	21,0 мес.
Coleman RL et al, 2017 [11]	13,8 мес.	42,2 мес.

ВБП – выживаемость без прогрессирования, ПЖ – продолжительность жизни.

КОНГРЕСС AACR 2018

ПЕМБРОЛИЗУМАБ ДОКАЗЫВАЕТ СВОЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ В КАЧЕСТВЕ АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ

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

Появление ингибиторов контрольных точек иммунного ответа существенно улучшило результаты лечения больных диссеминированной меланомой. Ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб стали основой иммунотерапии при диссеминации процесса, позволяя двум из пяти больных прожить 5 и более лет. Этим объясняется огромный интерес использования препаратов этой группы для проведения адъювантной терапии резектабельной меланомы с высоким риском прогрессирования. Ипилимумаб был первым препаратом, который в качестве адъювантной терапии продемонстрировал способность уменьшить риск прогрессирования и увеличить продолжительность жизни больных меланомой с высоким риском прогрессирования [1]. Затем ниволумаб в рандомизированном исследовании продемонстрировал большую эффективность и меньшую токсичность по сравнению с ипилимумабом при проведении адъювантной терапии [2]. Оба препарата зарегистрированы в качестве адъювантной терапии у больных III стадией меланомы. Результаты изучения другого ингибитора PD-1 – пембролизумаба – были оглашены на прошедшем конгрессе American Association of Cancer Research (AACR) и одновременно опубликованы в журнале New England Journal of Medicine [3].

В рандомизированном исследовании III фазы EORTC1325/Keynote-054 проводилось сравнение моноклонального антитела к PD-1 пембролизумаба и плацебо в качестве адъювантной терапии больных меланомой с высоким риском прогрессирования. В исследование включались больные меланомой с IIIA-C стадиями согласно классификации AJCC 2009 года. Больным должно быть проведено удаление первичного очага, метастазов в региональные лимфоузлы и на момент включения в протокол у них отсутствовали признаки болезни. У больных с наличием N1a требовалось наличие хотя бы одного микрометастаза размером более 1 мм в диаметре. Критериями исключения были наличие аутоиммунных заболеваний, необходимость системного приема глюкокортикоидов и ранее проведенное лекарственное лечение по поводу меланомы. У всех больных определялась экспрессия PD-L1 в опухоли с помощью иммуногистохимического исследования с моноклональными антителами 22C3. Позитивной экспрессией считалось ее наличие у 1% и более опухолевых клеток. Больные получали пембролизумаб в дозе 200 мг каждые 3 недели 18 введений (1 год) или плацебо. В случае прогрессирования было разрешено повторное использование пембролизумаба или его назначение больным в группе плацебо. При рандомизации проводилась стратификация пациентов согласно стадии заболевания (IIIA, IIIB, IIIC с 1-3 метастазами в лимфоузлы и IIIC с наличием 4 и более метастазов в лимфоузлах) и географическому региону. Основным критерием эффективности были безрецидивная выживаемость в общей группе и у больных с позитивной экспрессией PD-L1. Дополнительными критериями были общая выживаемость и токсичность терапии.

За период август 2015 – ноябрь 2016 в исследование было включено 1019 больных. Из 509 больных в группе пембролизумаба 13,8% и 21,4% прекратили лечение досрочно в связи с побочными эффектами или прогрессированием заболевания соответственно. В группе плацебо – 2,2% и 35,7% соответственно. Запланированное лечение в течение года закончили 282 (55,4%) больных в группе пембролизумаба и 294 (58,6%) – в группе плацебо. Медиана наблюдения за больными составила 15 месяцев.

Однолетняя безрецидивная выживаемость составила 75,4% в группе пембролизумаба и 61% в группе плацебо, при сроке 18 месяцев безрецидивная выживаемость была 71,4% и 53,2% соответственно. Это означает достоверное снижение относительного риска прогрессирования в группе пембролизумаба по сравнению с группой плацебо на 43% (HR=0,57; p<0,001). За это время рецидив заболевания или смерть наступила у 351 больного: 135 в группе пембролизумаба и 216 больных в группе плацебо. Развитие отдаленных метастазов зарегистрировано у 78 (15,2%) и 138 (27,3%) больных соответственно. Эффект пембролизумаба наблюдали как у больных с экспрессией PD-L1 >1% (снижение относительного риска прогрессирования на 46% в сравнении с плацебо), так и при отсутствии экспрессии (снижение риска на 53%). Выигрыш от назначения пембролизумаба отмечен при всех стадиях заболевания и не зависел от наличия мутации гена BRAF.

Побочные реакции любой степени выраженности отмечены у 396 (77,8%) больных в группе пембролизумаба и 322 (66,1%) больных в группе плацебо, частота осложнений 3-4 степени – 14,7% и 3,4% соответственно. Иммуноопосредованные осложнения пембролизумаба наблюдались у 190 (37%) больных, из них осложнения 3-4 степени отмечены у 36 (7,1%) пациентов. Основными проявлениями иммуноопосредованной токсичности были эндокринные нарушения: гипер- (10,2%) и гипотиреоидизм (14,3%), гипофизит (0,6%) и диабет (1%). Частота колитов составила 2,2%. Один больной умер на фоне лечения пембролизумабом от миозита.

Таким образом, авторы делают вывод, что проведение адъювантной терапии пембролизумабом в течение одного года после операции у больных меланомой с IIIA-C стадиями снижает относительный риск прогрессирования по сравнению с плацебо на 43%. Эффект пембролизумаба зарегистрирован независимо от экспрессии PD-L1, стадии и мутации BRAF. Токсичность терапии была умеренной, сопровождалась развитием иммуноопосредованных реакций у 37% пациентов, которые в своем большинстве были 1-2 степени. Тяжелые осложнения наблюдались у 7,1% больных, большинство из которых разрешилось через 2 месяца после последней дозы пембролизумаба. Назначение пембролизумаба было причиной смерти одного больного от миозита.

При наличии двух препаратов ингибиторов PD-1 – наволумаба и пембролизумаба, рекомендуемых для проведения адъювантной терапии меланомы, правомерен вопрос о сравнении их эффективности. Это трудно сделать в связи с разницей в дизайнах исследования. В исследовании CheckMate 238, в котором сравнивали эффективность адъювантной терапии ниволумабом и ипилимумабом, включали больных IIIB-C и IV стадиями в случае удаления всех проявлений болезни. В исследовании KEYNOTE-054 включались больные с IIIA стадией, которые составили 15,7% от всех включенных, и не включались больные с IV стадией. Показатель однолетней безрецидивной выживаемости в группе ниволумаба в исследовании CheckMate 238 составил для больных IIIB-C стадией 72,3%, аналогичный показатель, рассчитанный для больных этой же стадией в исследовании с пембролизумабом, – 72,2%. В отсутствии прямых сравнений можно говорить о примерной равной эффективности двух препаратов для проведения адъювантной терапии больных меланомой высокого риска. Но уже сегодня можно говорить, что оба препарата из группы ингибиторов PD-1 демонстрируют лучшие показатели безрецидивной выживаемости и меньшую токсичность по сравнению с назначением ипилимумаба, что ставит под вопрос целесообразность его применения в качестве адъювантной терапии.

Литература:

1. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010; 363: 711-23.

2. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. NEJM 2017; 377:1824-1835.

3. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. NEJM, published on April 15, 2018.



ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ OVATAR ДЕМОНСТРИРУЮТ ВЫСОКУЮ ЧАСТОТУ ТОЧЕЧНЫХ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ BRCA1/2 У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

14-19 апреля 2018 года успешно прошел очередной конгресс Американской ассоциации по изучению рака (American Association for Cancer Research (AACR). 16 апреля 2018 года был представлен постерный доклад по промежуточным результатам исследования OVATAR, проводимого совместно Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO) и фармацевтической компанией AstraZeneca Russia. Представляли данную работу Александра Тюляндина, председатель молодежного комитета RUSSCO, и Сергей Андреев, директор по диагностике компании AstraZeneca Russia. Председатель RUSSCO проф. С.А. Тюляндин и медицинский директор AztraZeneca в Северной Америке д-р Jose Borbolla пришли поддержать данный доклад.

Промежуточный анализ, проведенный по результатам параллельного секвенирования крови и опухолевой ткани у 400 больных первичным раком яичников в российской популяции, продемонстрировал, что патогенные мутации в генах BRCA1/2 выявляются у 35% (140/400) пациенток. При этом частые 8 мутаций, которые официально зарегистрированы в России для панели ПЦР, выявляются только в 49% случаев (69/140). Во всех оставшихся 51% (71/140) случаях были выявлены редкие патогенные мутации (встречаемость менее 2%) в генах BRCA1/2 методами полного секвенирования генов (NGS и MLPA). Из них в 30,7% (43/140) в российской популяции выявляются редкие герминальные мутации, в 15% (21/140) определялись соматические мутации, а крупные перестройки – в 5% (7/140).

Анализ клинических данных, семейного анамнеза и проведенного генетического исследования планируется в ближайшее время. Но уже сегодня можно утверждать, что определение точечных типичных мутаций в генах BRCA1/2 является недостаточным, и необходимо обсуждать возможные изменения в рекомендациях. При отсутствии частых мутаций в генах BRCA1/2 при анализе ПЦР нельзя исключить наличие редких патогенных мутаций в генах BRCA1/2 даже при отсутствии отягощенного семейного анамнеза. Поэтому в алгоритм BRCA1/2 тестирования в России необходимо включать первичную ПЦР диагностику, а при отрицательном результате данного анализа – выполнение полного секвенирования генов BRCA1/2 (например методом NGS).

ПЕМБРОЛИЗУМАБ И ХИМИОТЕРАПИЯ В КАЧЕСТВЕ ПЕРВОЙ ЛИНИИ У БОЛЬНЫХ НЕПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Ингибиторы контрольных точек ниволумаб, пембролизумаб и атезолизумаб существенным образом изменили лечебные подходы в лечении немелкоклеточного рака легкого. Все три препарата продемонстрировали свое преимущество перед доцетакселом у больных с прогрессированием после комбинаций с включением производных платины. Пембролизумаб у больных с высокой экспрессией (более 50% клеток) PD-L1 продемонстрировал большую эффективность в сравнении с химиотерапией первой линии по данным исследования KEYNOTE 024 [1]. Однако больные с высокой экспрессией PD-L1 составляют меньшинство (25-30%), большинство больных получают химиотерапию с наступлением быстрой прогрессии. Только 50% больных с прогрессией после химиотерапии первой линии

Продолжение на стр. 24

Начало на стр. 23

с включением платины успевают получить вторую линию. В связи с этим представляется оправданной попытка использования комбинации химиотерапии и ингибиторов PD-L1, в частности пембролизумаба, в качестве первой линии системной терапии у больных с низкой экспрессией PD-L1. Проведенное рандомизированное исследование II фазы показало преимущество комбинации химиотерапии (цисплатин + пеметрексед) и пембролизумаба в сравнении с только химиотерапией у больных метастатической аденокарциномой легкого [2]. Это послужило основанием проведения рандомизированного исследования III фазы по сравнению комбинации химиотерапии и пембролизумаба и химиотерапии только в качестве системной терапии у больных аденокарциномой легкого в качестве первой линии [3].

В исследование KEYNOTE 189 включались больные неплоскоклеточным раком легкого IIIB-IV стадий, с отсутствием мутаций EGFR и ALK, не получавшие ранее химиотерапию по поводу метастатической болезни, с измеряемыми проявлениями болезни, в общем удовлетворительном состоянии (ECOG 0-1), независимо от уровня экспрессии PD-L1 в опухоли. Больные не включались в случае наличия симптоматических проявлений метастазирования в ЦНС, наличия в анамнезе неинфекционных пневмонитов, требующих приема глюкокортикоидов, прием иммуносупрессантов или облучение легких в дозе более 30 Гр. Все больные получали химиотерапию первой линии с включением цисплатина 75 мг/м2 или карбоплатина AUC×5 и пеметрекседа в дозе 500 мг/м2 каждые 3 недели 4 курса. Больные рандомизировались в соотношении 2 к 1 в группу пембролизумаба 200 мг каждые 3 недели, 35 введений (до 2 лет) или плацебо. Стратификационными факторами были экспрессия PD-L1 (PD-L1 >1% vs <1%), использование карбоплатина или цисплатина, статус курения (никогда не куривший vs бывший и настоящий курильщик). Основными критериями эффективности были общая выживаемость и время до прогрессирования. Вторичными критериями были частота объективного эффекта и токсичность.

В исследование было включено 616 больных: 410 – в группу пембролизумаба и 206 – в группу плацебо. Медиана возраста больных составила 64 года, у подавляющего большинства (96%) диагностировали аденокарциному, бессимптомные метастазы в ЦНС на момент включения имели 17%, частота экспрессии PD-L1 <1% составила 31%, 1-49% – 30%, более 50% – 33%, не определена – у 6% пациентов, ранее проведенная терапия (лучевая или адъювантная) – у 11% больных. Все запланированные 4 курса химиотерапии получили 82,5% больных в группе пембролизумаба и 74,3% в группе плацебо.

При медиане времени наблюдения 10,5 месяца 33,8% и 17,8% больных в группах пембролизумаба и плацебо соответственно продолжают лечение в рамках протокола. В группе плацебо 67 (32,5%) больных после прогрессирования заболевания были переведены на лечение пембролизумабом. Одногодичная выживаемость в группе пембролизумаба и плацебо составила 69,2% и 49,4% соответственно, медиана продолжительности жизни не достигнута в группе пембролизумаба и составила 11,3 мес. в группе плацебо. Это соответствует снижению относительного риска смерти на 51% (HR=0,49; p<0,001). Преимущество пембролизумаба отмечено во всех изученных подгруппах. Относительный риск смерти при добавлении пембролизумаба был снижен на 41% в группе с отсутствием экспрессии PD-L1, на 45% – в группе с экспрессией PD-L1 1-49% и на 58% – в группе с экспрессией более 50%.

Добавление пембролизумаба увеличило медиану времени до прогрессирования с 4,9 мес. в группе плацебо до 8,8 мес., что соответствует снижению риска прогрессирования на 48% (HR=0,52; p<0,0001). Одногодичная выживаемость без прогрессирования составила 34,1% в группе пембролизумаба и 17,3% в группе плацебо. Объективный эффект зарегистрирован у 47,6% больных в группе пембролизумаба и у 18,9% больных в группе плацебо, медиана продолжительности ответа 11,2 мес. и 7,8 мес. соответственно.

Побочные эффекты любой степени выраженности отмечены у 99,8% в группе пембролизумаба и у 99% в группе химиотерапии, частота осложнений 3-4 степени – у 67,2% и 65,8% соответственно. Побочные эффекты послужили причиной прекращения лечения у 13,8% в группе пембролизумаба и у 7,9% в группе плацебо, причиной смерти – у 6,7% и 5,9% соответственно. Частота побочных эффектов у больных, получавших цисплатин и карбоплатин, была одинаковой. Наиболее частыми побочными эффектами в обеих группах были тошнота, анемия, слабость, диарея, частота которой была выше в группе пембролизумаба. Среди осложнений 3-4 степени чаще всего наблюдали анемию и нейтропению. В группе пембролизумаба чаще встречалась фебрильная нейтропения и острая почечная недостаточность (2%). Иммуноопосредованные побочные эффекты любой выраженности отмечены у 22,7% больных, 3-4 степени – у 8,9%. 3 больных с развившимися пневмонитами погибли от этого осложнения.

По данным исследования KEYNOTE 189, добавление пембролизумаба к химиотерапии первой линии снижает относительный риск смерти примерно в два раза у больных метастатическим неплоскоклеточным раком легкого с отсутствием активирующих мутаций. Этот позитивный эффект наблюдается у всех больных независимо от экспрессии PD-L1. С учетом позитивных результатов исследования KEYNOTE 024, данные KEYNOTE 189 подтверждают целесообразность добавления пембролизумаба к химиотерапии первой линии с метастатической аденокарциномой. Наибольший выигрыш от добавления пембролизумаба к химиотерапии получили больные с высокой экспрессией PD-L1 в опухоли. Остается неясным, есть ли выигрыш от использования комбинации химиотерапии и пембролизумаба в сравнении с пембролизумабом только, который в монотерапии показал высокую эффективность у больных с высокой экспрессией PD-L1. Этот вопрос подлежит разрешению при проведении будущих рандомизированных исследований.

Добавление пембролизумаба к химиотерапии не привело к существенному увеличению токсичности последней, однако добавило иммуноопосредованные реакции. Наиболее серьезной токсичностью были острая почечная недостаточность в результате нефрита, механизм развития которого не совсем понятен. Это может быть следствием нефротоксичной платины или иммунноопосредованного нефрита или того и другого вместе. Частота развития пневмонитов и гибели пациентов по этой причине существенно не отличается от частоты подобных осложнений при назначении пембролизумаба в монотерапии у больных раком легкого.

Таким образом, авторы делают вывод, что добавление пембролизумаба к химиотерапии первой линии у больных неплоскоклеточным диссеминированным раком легкого приводит к достоверному увеличению продолжительности жизни и безрецидивной выживаемости независимо от характера экспрессии PD-L1 в опухоли.

Литература:

1. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small cell lung cancer. N. Engl. J. Med. 2016; 375: 1823-33.

2. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of theopen-label KEYNOTE-021 study. Lancet Oncol. 2016; 17: 1497-508.

3. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N. Engl. J. Med. 2018; this article was published on April 16, 2018.



КОНФЕРЕНЦИЯ ЕВСС-11

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Семиглазов В.Ф., *Криворотько П.В., Юрлов Д.О., Емельянов А.С., Семиглазова Т.Ю., Артемьева А.С., Новиков С.Н., Семиглазов В.В.*
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Риск выявления рака молочной железы (РМЖ) между регулярными осмотрами выше у пациентов с клинически выраженными симптомами [1]

Женщины с симптомами (пальпируемое образование, втяжение соска или выделения из сосков), выявленными во время скрининга, имеют более высокий шанс обнаружения РМЖ в межскрининговом периоде.

В Финляндии (в соответствии с требованиями Национальной программы скрининга РМЖ) каждые 2 года на маммографию приглашают женщин в возрасте от 50 до 69 лет, хотя некоторые учреждения поднимают возрастной интервал до 74 лет. Интервал отбора варьирует в разных странах: в Великобритании женщины в возрасте от 50 до 70 лет приглашаются каждые 3 года, во Франции женщины в возрасте от 50 до 74 лет приглашаются каждые 2 года. В Испании программы скрининга варьируются между регионами, но, как правило, женщины в возрасте от 50 до 69 лет обследуются каждые 2 года.

В данном исследовании проанализированы данные женщин, которые участвовали в Национальной программе скрининга РМЖ в Финляндии с 1992 по 2012 гг. В базе национального ракового регистра Финляндии содержатся сведения о 51332 случаях с клинической симптоматикой: в 40917 случаях выявлено втяжение соска, а в 9083 – выделения из соска. Эта категория пациенток была сопоставлена с контрольной группой женщин, у которых в рамках программы скрининга не зарегистрировано подобных симптомов.

Д-р Сингх и его коллеги обнаружили, что на каждую тысячу женщин с вышеуказанными симптомами приходится 2 случая интервального РМЖ в течение 6 месяцев после скринингового визита, тогда как на каждую тысячу женщин без данных симптомов выявляется также 2 случая интервального рака, но в течение 2 лет после скринингового визита. Это свидетельствует о том, что маммография не позволяет своевременно выявить часть опухолей молочной железы (МЖ).

Около 15% женщин с клинически выраженными симптомами были приглашены на повторную консультацию. В результате установлено, что РМЖ при повторном внеочередном визите обнаруживается в 3 раза чаще у пациентов с пальпируемым образованием. У женщин с втяжением соска межинтервальный рак выявляется в 2 раза чаще, а у женщин с выделениями – в 1,5 раза чаще, чем в контрольной группе. Таким образом, значительная доля РМЖ (около 30-40%) обнаруживается в интервале между раундами скрининга. Поэтому у женщин с симптомами, особенно с пальпируемым образованием МЖ, следует уменьшить скрининговый интервал или изменить подход к скринингу [1, 14].

Средний размер опухолей молочной железы снизился после введения скрининга, но теперь снова увеличивается [2]

Согласно исследованию, представленному на ЕВСС-11, средний размер выявляемых злокачественных опухолей молочной железы резко уменьшился в 1980-1990-х гг. после введения скрининга. Тем не менее, начиная с 2001 года отмечается стабилизация и даже небольшое увеличение размера выявленных при скрининге опухолей. Пока неясно, приведет ли такое увеличение среднего размера опухоли к повышению показателей смертности от РМЖ в ближайшие годы или нет.

В исследовании, проведенном сотрудниками госпиталя Уэстон в Бристоле, проанализированы данные о 386 454 женщинах, получавших лечение по поводу РМЖ на территории США в период с 1983 по 2014 гг. Исследователи выделили группы больных в соответствии с датой постановки диагноза и их возрастом. Для каждой группы был рассчитан средний размер опухоли, что позволило определить, насколько он изменился в разных возрастных группах с начала внедрения маммографического скрининга. Согласно полученным результатам, размер опухоли в среднем уменьшился на 23% за 32-летний период (с 26 мм до 20 мм) и варьировал в зависимости от возраста женщин. У женщин в возрасте от 70 до 74 лет наблюдалось снижение среднего размера опухолей на 27%, но у женщин в возрасте 85 лет и старше снижение составило лишь 10%. Средний размер опухоли у пожилых женщин, которые менее всего охвачены скринингом, остается самым высоким.

С 2001 по 2014 годы исследователи обнаружили неожиданный рост среднего размера опухоли:
- на 3% в возрастной группе от 75 до 79 лет;
- на 13% у женщин в возрасте от 50 до 54 лет.

Такое увеличение среднего размера опухолей может указывать на снижение эффективности скрининга. Если за этим последует увеличение показателей смертности от РМЖ, это повлечет за собой необходимость как поиска и анализа факторов, влияющих на размер опухоли, так и поиска путей улучшения скрининговых программ. С другой стороны, если снижение показателей скрининга не будет сопровождаться повышением смертности от РМЖ, это, вероятно, будет свидетельствовать о прогрессе в лучевом и лекарственном противоопухолевом лечении как основной причине уменьшения смертности от РМЖ [2, 14].

Значение шкалы «Polygenic risk score» у носителей BRCA1/2 мутации в оценке риска второго РМЖ [3]

Шкала «Polygenic risk score» (PRS) первоначально была разработана для предсказания риска развития РМЖ у носителей мутации BRCA 1/2 типов. Согласно результатам исследования, представленного на ЕВСС-11, у больных BRCA1/2-ассоциированным РМЖ разница в риске билатерального РМЖ между различными значениями мультигенного риска шкалы PRS может достигать 10% на протяжении 10 лет с момента постановки диагноза.

В исследование Александры ван ден Брук из Нидерландского онкологического института в Амстердаме были включены данные о 6000 женщин с мутацией в гене BRCA1 и о 4000 женщин с мутацией в гене BRCA2, проживающих в Нидерландах, Испании, Великобритании, США, Австралии и Канаде. Для определения вероятности возникновения второго (билатерального) BRCA1/2-ассоциированного РМЖ была проанализирована совокупность повторяющихся мутаций посредством специфической шкалы PRS.

Согласно полученным результатам, разница в риске развития билатерального рака между различными значениями шкалы мультигенного риска (PRS) может достигать 10% на протяжении 10 лет с момента постановки диагноза BRCA1/2-ассоциированного РМЖ. В будущем для возможности более точно оценить риск развития билатерального РМЖ исследователи хотели бы добавить в эту шкалу ряд прогностических факторов, включая возраст женщины на момент постановки диагноза [3, 14].

Добавление карбоплатина в неоадъювантную химиотерапию BRCA1/2-ассоциированного ТНРМЖ не влияет на патоморфологический ответ и безрецидивную выживаемость [4]

Больные BRCA1/2-ассоциированным (BRCA1/2+) трижды негативным РМЖ (ТНРМЖ) высокочувствительны к стандартным режимам НАХТ независимо от добавления карбоплатина. Включение карбоплатина в схемы НАХТ играет важную роль для больных ТНРМЖ без мутаций BRCA, так как значимо увеличивает и частоту достижения полного патоморфологического ответа (pCR), и безрецидивную выживаемость (DFS).

На сессии, посвященной лечению ранних стадий РМЖ, ассоциированного с мутациями гена BRCA 1 или 2 типа (BRCA1/2+ РМЖ), Эндрю Татт поделился результатами дополнительного анализа рандомизированного исследования GeparSixto. В рамках данного исследования анализировались частота pCR и безрецидивная выживаемость у больных ТНРМЖ (n=291) в зависимости от включения карбоплатина в режимы неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) и статуса мутации в гене BRCA.

Частота pCR у больных ТНРМЖ в общей группе (независимо от статуса BRCA1/2) была выше в группе карбоплатина (ОР 1,87; 95% ДИ 1,17-2,97; p=0,009):
- 56,8% (у 83 из 146 больных) в группе карбоплатина;
- 41,4% (60 из 145) в группе без карбоплатина.

Мутации в гене BRCA1/2 были выявлены у 17,2% (50 из 291) больных ТНРМЖ.

У больных BRCA1/2+ ТНРМЖ была зарегистрирована высокая частота pCR независимо от включения карбоплатина в НАХТ:
- 65,4% (17 из 26) в группе без карбоплатина;
- 66,7% (16 из 24) в группе карбоплатина.

Высокие показатели безрецидивной выживаемости (DFS) у больных BRCA1/2+ ТНРМЖ не зависели от включения карбоплатина в НАХТ:
- 82,5% в группе без карбоплатина;
- 86,3% в группе карбоплатина.

Важно, что добавление карбоплатина увеличило частоту достижения pCR у больных ТНРМЖ без мутаций BRCA (ОР 2,14; 95% ДИ 1,28-3,58; p=0,004):
- 36,4% (44 из 121 пациента) в группе без карбоплатина;
- 55% (66 из 120 пациентов) в группе карбоплатина.

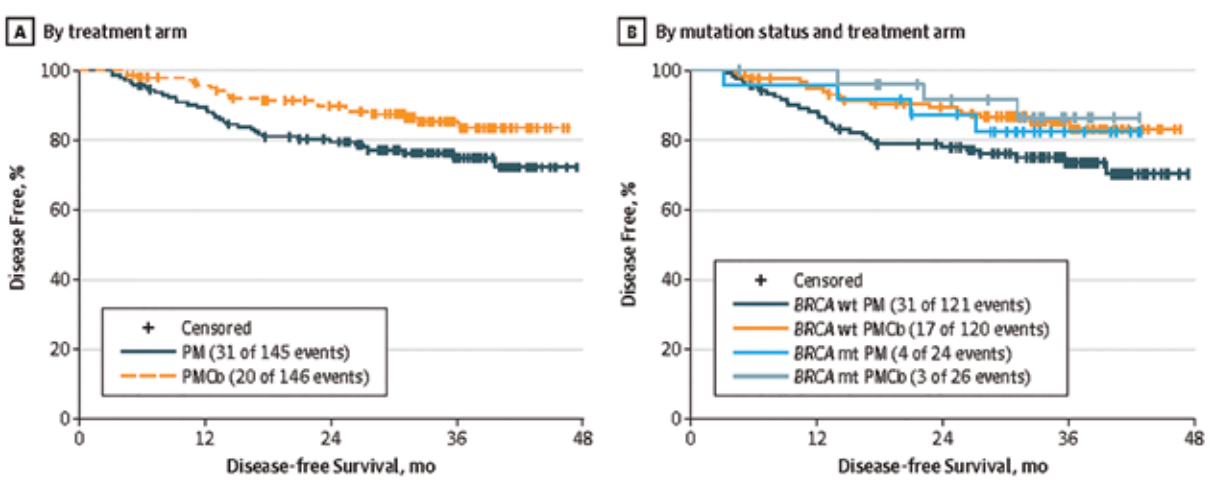


Рисунок 1. *Бессобытийная выживаемость больных ТНРМЖ в зависимости от включения в режимы НАХТ карбоплатина и статуса BRCA мутаций [15].*

Добавление карбоплатина к НАХТ достоверно увеличило безрецидивную выживаемость (DFS) больных ТНРМЖ без мутаций BRCA (ОР 0,53; 95% ДИ 0,29-0,96; p=0,04):
- 73,5% [95% ДИ 64,1-80,8] в группе без карбоплатина;
- 85,3% [95% ДИ 77,0-90,8] в группе карбоплатина.

Исследователями сделан вывод, что больные BRCA1/2+ ТНРМЖ высокочувствительны к стандартным режимам НАХТ (независимо от карбоплатина). Включение карбоплатина в схемы НАХТ играет важную роль для больных ТНРМЖ без мутаций BRCA, так как значимо повышает частоту достижения полного патоморфологического ответа и увеличивает безрецидивную выживаемость [4, 14].

Профилактическая билатеральная мастэктомия снижает риск смерти от РМЖ у носителей мутаций BRCA1, но не снижает у носителей мутации BRCA2 [5]

Профилактическая билатеральная мастэктомия (ПБМЭ) позволяет предупредить развитие РМЖ и снижает риск смерти только у носителей мутации в гене BRCA1. Для женщин с мутацией в гене BRCA2 подобной корреляции получено не было.

Это первое проспективное исследование в Нидерландах, включившее сведения о носителях мутации BRCA (1696 женщин с мутацией

BRCA1 и 1139 женщин с мутацией BRCA2), которые выбрали либо профилактическую билатеральную мастэктомию (ПБМЭ), либо динамическое наблюдение (группа контроля). В работе использована национальная база данных HEBON. Женщин наблюдали с момента получения результатов ДНК (самый ранний результат был получен в январе 1995 года) до июня 2017 года или даты смерти. За это время 38% (652) носителей BRCA1 и 32% (361) носителей мутаций BRCA2 подверглись ПБМЭ.

При периоде наблюдения от 9 до 11 лет у носителей мутации в гене BRCA1 было зарегистрировано:

- 7 случаев РМЖ и 11 смертей (одна из которых связана с РМЖ) среди носителей мутаций BRCA1, которым была выполнена ПБМЭ;
- 269 случаев РМЖ и 50 смертей (19 из-за РМЖ) в группе динамического наблюдения.

Среди носителей мутации в гене BRCA1 в возрасте 65 лет общая выживаемость (ОВ) составила:

- 90% в группе ПБМЭ;
- 83% в группе наблюдения.

Среди носителей мутации в гене BRCA1 в возрасте 65 лет выживаемость без РМЖ составила:

- 99,6% в группе ПБМЭ;
- 93% в группе наблюдения.

Другими словами, носители мутаций BRCA1, подвергшиеся профилактической билатеральной мастэктомии (ПБМЭ), имели более низкий риск смерти от РМЖ, чем носители мутации BRCA1, находившиеся под наблюдением.

При периоде наблюдения от 9 до 10 лет у носителей мутаций в гене BRCA2 отмечено:

- в группе ПБМЭ не было случаев РМЖ и 2 смерти (не связанные с РМЖ);
- в группе наблюдения 144 случая РМЖ и 32 смерти (7 по причине РМЖ).

Среди носителей мутации в гене BRCA2 в возрасте 65 лет общая выживаемость составила:

- 95% группе ПБМЭ;
- 88% в группе наблюдения.

Среди носителей мутации в гене BRCA2 в возрасте 65 лет выживаемость без РМЖ составила:

- 100% в группе ПБМЭ;
- 98% в группе наблюдения.

Важно, что риск смерти от РМЖ носителей мутации в гене BRCA2 был низким в обеих группах, то есть не зависел от выполнения женщинам профилактической билатеральной мастэктомии [5,14].

Можно ли избежать лимфаденэктомии у больных с агрессивными подтипами РМЖ в случае ответа на неоадъювантную лекарственную терапию? [6,7]

Результаты 2 исследований, представленных на ЕВСС-11, свидетельствуют об очень низком риске выявления метастазов в сигнальных лимфатических узлах (ЛУ) у больных с трижды негативным или HER2-позитивным раком молочной железы (HER2+ РМЖ), ответивших на неоадъювантную лекарственную терапию.

Первое исследование проводилось с 2011 по 2016 гг. командой Кристиана Сисо Университетской больницы Валл Хеброн (University Hospital Vall Hebron, Испания) [6]. Изучены данные о 90 пациентах с HER2+ РМЖ или трижды негативным РМЖ (ТНРМЖ), получивших неоадъювантную лекарственную терапию. В соответствии со статусом ЛУ по данным УЗИ было сформировано 2 группы пациентов:

- I группа – 54 (60%) пациента без метастазов в ЛУ до начала лечения;
- II группа – 36 (40%) пациентов с поражением ЛУ.

В первой группе не выявлено поражение ЛУ после неоадъювантной лекарственной терапии у 96,3% пациентов. У 23 (42,5%) больных был зарегистрирован полный патоморфологический ответ (pCR, ypT0N0M0).

Во второй группе не выявлено поражение ЛУ у 13 из 17 пациентов (76,5%) с полным патоморфологическим ответом в опухоли и у 7 из 19 пациентов (36,8%) без pCR в опухоли.

Аналогичное исследование проводилось Марике ван дер Ноордаа и соавт. из Нидерландского института рака (Netherlands Cancer Institute, Antoni van Leeuwenhoek Hospital) с января 2013 года по сентябрь 2017 года [7]. Изучены данные о 294 больных РМЖ без метастазов в ЛУ, получавших неоадъювантную лекарственную терапию. После проведения неоадъювантной лекарственной терапии ни у одного из пациентов с HER2+ РМЖ не выявлено поражения сигнальных ЛУ. Только у одного (1%) пациента с ТНРМЖ обнаружены опухолевые клетки в сигнальных ЛУ.

Таким образом, больные с агрессивными подтипами РМЖ (трижды негативным РМЖ или HER2+ РМЖ) после проведения неоадъювантной лекарственной терапии характеризуются низким риском поражения сигнальных ЛУ. Эти данные позволят уменьшить количество ненужных и калечащих аксиллярных лимфодиссекций [6, 7, 14].

Основываясь на результатах данного исследования, Марике ван дер Ноордаа и Вранкен Питерс в 2017 г. начали набор пациентов с трижды негативным РМЖ и HER2+ РМЖ в исследование ASICS – «Avoiding Sentinel lymph node biopsy In select Clinical node negative breast cancer patients after neoadjuvant Systemic therapy». Целью данного исследования является анализ общей и безрецидивной выживаемости пациентов, которым не проводится хирургическая оценка статуса аксиллярных ЛУ после неоадъювантной системной терапии.

Опыт биопсии сигнальных лимфатических узлов после неоадъювантной химиотерапии [8]

На ЕВСС-11 были представлены промежуточные результаты проспективного исследования «Биопсия сигнальных лимфатических узлов после неоадъювантной химиотерапии (НАХТ)», проводимого в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. На текущий момент в исследование включено 100 пациентов с местно-распространенным РМЖ (T1N1-3, T2N0-3, T3N0-3, T4N0-3). Методами обследования больных на амбулаторном этапе являлись: маммография, УЗИ молочных желез, ОФЭКТ-КТ, трепан-биопсия опухоли молочной железы с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием (ER, PR, Ki67, HER2), пункционная биопсия аксиллярных ЛУ с цитологическим исследованием. Оценка эффективности НАХТ проводилась после 2-го, 4-го и 6-го циклов (с использованием всех вышеуказанных методик). Во время оперативного лечения выполнялась биопсия сигнальных ЛУ с их маркировкой и последующей аксиллярной лимфодиссекцией. Для определения сигнальных ЛУ использовался только радиоизотопный метод с радиоколлоидами, меченными 99m-Технецием.

Сигнальные ЛУ были выявлены в 79% случаев во время оперативного лечения (79 из 100 пациентов). Среди пациентов (n=17), у которых на амбулаторном этапе не было выявлено поражение аксиллярных ЛУ (cN0), отрицательный статус ЛУ после оперативного лечения (ypN0) подтвердился в 88% случаев (у 15 из 17 пациентов). В группе пациентов (n=83) с подтвержденным поражением ЛУ (cN+) на амбулаторном этапе конверсии статуса ЛУ удалось достичь в 40% случаев (у 34 из 83 пациентов).

На основании полученных данных исследователи пришли к выводу, что комплексная оценка статуса аксиллярных ЛУ перед началом лечения и после НАХТ должна включать клинический осмотр, УЗИ с эластографией, цитологическое исследование ЛУ (перед началом лечения), ОФЭКТ-КТ, послеоперационное гистологическое исследование ЛУ.

Показано проведение биопсии сигнальных ЛУ после НАХТ у больных со статусом ycN0, т.к. полученная информация позволит не выполнять аксиллярную диссекцию и избежать послеоперационных осложнений – лимфостаза и парестезии.

Нецелесообразно выполнение биопсии сигнальных ЛУ, если после проведенной НАХТ поражение аксиллярных ЛУ сохраняется при обследовании любым из перечисленных выше методов [8].

Непосредственные результаты определения сигнальных ЛУ у больных РМЖ с помощью комбинации радиоизотопного и флуоресцентного методов [9]

На ЕВСС-11 были представлены окончательные результаты проспективного исследования «Определение сигнальных ЛУ у больных РМЖ с помощью комбинации радиоизотопного и флуоресцентного методов», проводимого в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. В исследование были включены 52 пациента в возрасте от 38 до 76 лет и стадией процесса cT1-2N0M0. В начале оперативного этапа лечения пациентам выполнялась биопсия сигнальных ЛУ с использованием радиоколлоидов, меченных 99m-Технецием, и индоцианина зеленого.

До операции проводилось введение препарата индоцианина зеленого (ICG) субареоллярно подкожно в количестве 2 мл (5 мг/мл). Через 3 минуты с помощью IC-Flow камеры визуализировались место введения, пути лимфооттока и ЛУ. На мониторе при выключении операционных ламп наблюдалось свечение красителя через кожу. С помощью гамма-щупа определялось накопление препарата меченого радиоколлоида. Первые окрашенные ЛУ на путях лимфооттока отправлялись на срочное гистологическое исследование для выявления поражения.

По результатам визуализации накопление препарата ICG было выявлено у 46 (88%) пациентов, накопление меченого радиоколлоида – у 43 (82%). В комбинации методов ICG/радиоизотоп – 51 (99%). По результатам срочного гистологического исследования поражение сигнального ЛУ было выявлено у 5 (9,6%) пациентов. В 7 (13,4%) случаях выявлено поражение сигнального ЛУ при окончательном гистологическом исследовании.

Проведенное исследование показало, что комбинированный метод обладает высокой чувствительностью при визуализации сигнальных ЛУ (99%) и диагностике их поражения, что позволяет адекватно выбрать объем вмешательства при хирургическом лечении [9].

Значительное уменьшение побочных эффектов парциальной лучевой терапии больных РМЖ: новые результаты исследования IMPORT LOW [10]

Исследование IMPORT LOW, в котором приняли участие 2016 женщин из 41 центра Великобритании, показало, что парциальная лучевая терапия (ЛТ) столь же эффективна, что и стандартная. По данным исследования IMPORT LOW выявлено значительное снижение побочных эффектов у больных РМЖ, которым проводилась парциальная ЛТ, по сравнению с больными, подвергавшимися стандартной лучевой терапией на область всей молочной железы (МЖ).

В исследовании (PROM) приняли участие 1265 женщин, заполнивших опросники в начале исследования, через 6 месяцев, 1, 2 и 5 лет после завершения лучевой терапии. Анкета включала вопросы о наличии/отсутствии таких побочных эффектов, как болевой синдром, уплотнение тканей, изменение внешнего вида, отек молочной железы и нарушение чувствительности в зоне проведения лучевой терапии.

Более чем у половины больных РМЖ после лучевой терапии не было зарегистрировано побочных эффектов, у остальных больных число побочных эффектов уменьшалось с течением времени. Количество побочных эффектов в расчете на одного больного было значительно меньше в группах парциальной лучевой терапии по сравнению со стандартной лучевой терапии на область всей молочной железы [10, 14].

У больных «ленивым» ранним РМЖ очень низкий риск локорегионарного рецидива [11]

В течение 5 лет у женщин с «ленивым» ранним РМЖ (небольшой размер опухоли, низкая степень злокачественности, а также благоприятный генетический профиль) риск рецидива составляет 1,4%. Такой низкий риск локорегионарного рецидива наблюдался независимо от того, была ли выполнена мастэктомия или органосохраняющая операция с последующей лучевой терапией.

Представляя последние данные исследования MINDACT на ЕВСС-11, профессор Эмиль Ратгерс из Нидерландского онкологического Института отметил, что у больных «ленивым» ранним РМЖ можно избежать адъювантной химиотерапии (ХТ) и лучевой терапии (ЛТ) – методов лечения, значительно ухудшающих качество жизни. Среди 6693 больных РМЖ, включенных в исследование MINDACT, 5470 (82%) была выполнена органосохраняющая операция с последующей ЛТ и 1223 (18%) – мастэктомия [11, 15]. Решение о выборе метода лечения зависело от размера опухоли, степени дифференцировки, гормонального и HER2 статусов, статуса ЛУ и генетического профиля (тест MammaPrint®). В отличие от группы больных высокого риска рецидива, женщины в группе низкого риска рецидива после операции не получали адъювантную ХТ.

В основе теста лежат данные, полученные в Центре исследования рака Амстердама (The Netherlands Cancer Institute), которые свидетельствуют о возможности прогнозировать при ранних стадиях РМЖ вероятность метастазирования по анализу экспрессии 70 генов. Тест проводится на свежей опухолевой ткани при помощи ДНК-микрочипа. Результаты тестирования оцениваются по дихотомному принципу: пациентов относят к группам низкого или высокого риска рецидива заболевания без группы умеренного риска.

Профессор Рутгерс и его коллеги оценили частоту локорегионарных рецидивов через 5 лет после операции и проанализировали их в соответствии с клиническими и генетическими характеристиками. По данным однофакторного анализа, риск рецидива в течении 5 лет у женщин, которым была выполнена органосохраняющая операция, составляет 2,1%. Однако если они были в группе низкого риска, то процент снижался до 1,4% по сравнению 3,6% в группе высокого риска. Среди женщин, которым была выполнена мастэктомия, вероятность рецидива составляет 2,5%. При этом у пациентов в группе низкого риска вероятность рецидива составила 0,7%, в группе высокого риска – 4,9%. При многофакторном анализе только размер опухоли и степень ее дифференцировки были единственными факторами, которые в значительной степени связаны с риском возникновения локальных рецидивов при органосохраняющем лечении. Эти данные говорят о необходимости проведения проспективных исследований, направленных на возможность отказа от лучевой терапии в группах низкого риска рецидива.

Продолжение на стр. 28

КОНГРЕСС ESTRO 37



Деньгина Наталья Владимировна
ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск

Очередной (37-й) конгресс ESTRO состоялся в одном из самых предпочтительных для мероприятий такого уровня городов – Барселоне. Количество участников перевалило за 6 тысяч, но в залах CCIB – Centre Convencions Internacional Barcelona – места хватало всем. Как это часто бывает, общий взгляд на программу поначалу вызвал досаду: несколько интересных сессий по лучевой терапии опухолей различных локализаций проходили одновременно в разных залах. Если для наших европейских коллег, среди которых более принята специализация по каким-то конкретным направлениям, это не слишком большая проблема, то российский радиотерапевт из регионального центра, занимающийся лечением больных с любыми локализациями, вынужден делать мучительный выбор. Но в итоге этот выбор был сделан, далеко не всё из услышанного явилось чем-то новым, но интересные и даже интригующие факты остались в памяти.

Опухоли головы и шеи

Одна из первых сессий конгресса, посвященных этой локализации опухолей, носила характер объединенной ESTRO-ASTRO сессии с участием двух европейских и двух американских лекторов, и в частности, Nancy Lee из Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Ее имя известно радиотерапевтам во всем мире не только по многим публикациям, но и по основному авторству руководства по оконтуриванию, которое большинство из нас каждодневно использует в своей работе. В своей лекции она затронула вопросы персонализации лучевой терапии опухолей головы и шеи с возможностью прогнозировать эффект лечения на основании ряда биомаркеров и контролировать лечебный процесс с помощью ряда текущих показателей, позволяющих оценить степень ответа опухоли на продолжающееся облучение. Факторами прогноза ответа на радиотерапию могут быть, в частности, ассоциация опухолевого процесса с ВПЧ инфицированием или обнаружение мутаций гена ATM, ответственного за запуск репарации ДНК. В этих ситуациях даже половина от полагающейся радикальной дозы способна привести к развитию полного клинического регресса опухоли. В настоящее время проводится исследование по подведению минимальных доз облучения (30 Гр!) на фоне 2 введений цисплатина больным с ВПЧ-позитивным орофарингеальным раком без признаков опухолевой гипоксии (по данным FMISO-PET) на область пораженных лимфоузлов шеи после робото-ассистированной операции по удалению первичного очага с проведением полногеномного секвенирования и функциональной оценкой степени репарации ДНК. Предварительные данные, представленные на ASCO и ASTRO в 2017 году, показали великолепные результаты: у подавляющего большинства пациентов развился полный и стойкий клинический ответ; при этом говорить о разнице в степени выраженности лучевых осложнений после всего лишь 30 Гр излишне: качество жизни таких больных несоизмеримо выше, чем после традиционно мучительных 70 Гр [1]. Профессор Lee поведала еще о нескольких перспективных направлениях в персонализированной лучевой терапии и исследованиях, инициированных в Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Например, международное исследование NRG HN001 ставит целью поиск индивидуализированного подхода к лечению назофарингеального рака на основании определения уровня циркулирующей ДНК вируса Эпштейна-Барра после проведенного стандартного химиолучевого лечения. То, что риск прогрессирования и безрецидивная выживаемость больных, у которых продолжает выявляться цДНК после лечения, значительно хуже, было показано еще в прошлом десятилетии [2]. В случае отсутствия выявления ДНК вируса после стандартного химиолучевого лечения больные попадают в группу низкого риска рецидива и либо остаются под наблюдением, либо получают 3 курса адъювантной химиотерапии с цисплатином и 5-фторурацилом. При обнаружении ДНК вируса пациенты расцениваются как группа высокого риска и получают 3 курса адъювантной химиотерапии цисплатин + 5-ФУ или паклитаксел с гемцитабином. Предварительные данные по группе низкого риска показали, что в данном случае наблюдение не продемонстрировало худших отдаленных результатов.

Рак прямой кишки

Одной из самых интересных сессий конгресса стала дискуссия в отношении 2 режимов неоадъювантного облучения: 5 фракций по 5 Гр, который, по мнению организаторов сессии и выступавших за его применение лекторов, при равной эффективности оставляет больше возможностей для последующего лечения, или более широко применяемый режим пролонгированной традиционной химиолучевой терапии. До начала выступлений председатели предложили проголосовать, чтобы узнать, к какому варианту склоняется аудитория, и неудивительно, что большинство поддержало привычный пролонгированный курс. Повторное голосование в конце сессии значительно проредило группу его приверженцев, потому что спикеры «ЗА» – Femke Peters из Бельгии и Corrie Marijnen из Нидерландов – выглядели гораздо более убедительными, чем итало-немецкая команда «ПРОТИВ» – Maria Antonietta Gambacorta и Claus Rodel. Доктор Peters, напомнив результаты трех рандомизированных исследований по сравнению этих двух режимов (польского 2006 года, TROG 2012 и литовского 2016) в лечении больных резектабельным раком прямой кишки T3-4, но с различными перерывами до операции, продемонстрировала отсутствие значимых различий в частоте локальных рецидивов, сохранении сфинктера, общей выживаемости, но меньшую токсичность, краткость, удобство и экономическую выгоду короткого режима. Частота полных патоморфологических ответов, без сомнения, была значительно ниже в группе 5×5, что автор связала исключительно с недостаточным временем до развития эффекта: по данным анализа Sloothaak et al. 2013 года, максимальная частота полных патоморфологических ответов развивается лишь спустя 15-16 недель после облучения [3]. Corrie Marijnen добавила еще ряд весомых аргументов в пользу 5×5. Это не только возможность безопасно применять этот режим у пожилых или ослабленных пациентов. Короткий курс позволяет начать адекватную химиотерапию (в отличие от неоптимальной при химиолучевом лечении) в кратчайшие сроки; он уже великолепно зарекомендовал себя в подобной последовательной комбинации не только в лечении местнораспространенного, но и впервые диагностированного метастатического рака прямой кишки. По предварительным данным RAPIDO trial [4], в котором 920 больных с местнораспространенными опухолями получали либо традиционное химиолучевое лечение, либо 5×5 с последующей химиотерапией в течение 18 недель (6 курсов CAPOX или 9 FOLFOX), при хорошей переносимости данной схемы у 89% больных удалось добиться R0 резекции, а частота pCR составила 19%. А по данным исследования Bujko et al. [5], подобная схема с добавлением адъювантной химиотерапии дает и выигрыш в общей выживаемости (73% против 65%). Короткий курс в последовательной комбинации с капецитабином, оксалиплатином и бевацизумабом продемонстрировал отличные результаты у больных с раком прямой кишки IV стадии: средняя выживаемость составила 3,8 года, а треть пациентов перешагнули 8-летний рубеж [6]. Комбинация 5×5 (как вариант гипофракционированного облучения) с иммунотерапией – это предмет будущих исследований, актуальность которых лежит на поверхности.

ВПЧ-ассоциированные опухоли

Инфицирование населения вирусом папилломы человека является не только реальной эпидемиологической проблемой, но и очень интересной темой с точки зрения особенностей лечения больных с ВПЧ-ассоциированными опухолями, к которым относятся рак шейки матки и вульвы, рак анального канала, рак ротоглотки и др. Превалирование ВПЧ-позитивных раков отмечено практически повсеместно: к примеру, по данным разных авторов, частота ВПЧ-позитивного рака анального канала варьирует от 67% до 96%, причем на 16 подтип приходится около 80% из них. ВПЧ-ассоциированные опухоли не только имеют множество эпидемиологических, биологических и клинических особенностей (например, типичный больной с ВПЧ-позитивным раком ротоглотки – молодой и социально активный человек, не склонный к курению и приему алкоголя, у которого опухоль в первичном очаге может иметь минимальные размеры, но при этом выявляется ранее поражение регионарных лимфоузлов). Многие авторы отмечают, что ВПЧ ассоциированность имеет прогностическое значение: у таких больных, особенно в случае p16 ВПЧ позитивности, отмечены лучшие показатели локального контроля, безрецидивной, раково-специфической и общей выживаемости. Учитывая тот факт, что в качестве основного метода в лечении опухолей вышеуказанных локализаций именно лучевая терапия играет ведущую роль, позволяя в сочетании с химиотерапией добиться полного регресса опухоли у большинства больных и сохранить орган, но при этом лечение с подведением радикальных доз связано с выраженной токсичностью, крайне важно найти сбалансированный подход: достичь отличных лечебных результатов при минимальной выраженности осложнений. Если о деэскалации дозы лучевой терапии при ВПЧ-ассоциированном раке шейки матки речь пока не идет, то для больных с плоскоклеточным раком ротоглотки и анального канала эта тема находится на острие актуальности.

Профессор Sandra Nuyts (Бельгия), продемонстрировав преимущества в общей выживаемости у ВПЧ-позитивных некурящих больных раком ротоглотки по сравнению с курящими и, тем более, ВПЧ-негативными пациентами по данным исследований 1 половины текущего десятилетия, показала, что лечение для этой группы может и должно быть иным, строго индивидуализированным. Во-первых, с более широким применением индукционной химиотерапии, на которую, как правило, лучше отвечают именно больные с ВПЧ-ассоциированными опухолями, и более раннее ее применение, которое, возможно, позволит снизить риск отдаленного метастазирования у пациентов с местнораспространенными опухолями. Во-вторых, с редукцией дозы лучевой терапии, что позволило бы снизить частоту и выраженность лучевых осложнений. В настоящее время несколько исследований 2 фазы (Marur et al., JCO 2016; Chera et al., Cancer 2018; Chen et al., Lancet Oncol 2017) демонстрируют рациональность такого подхода: при высокой эффективности лечения проблемы, связанные с нарушением глотания, встречались в 3-4 раза реже. Исследование III фазы QUARTERBACK в настоящее время сравнивает эффективность химиолучевой терапии в дозе облучения, сниженной на четверть (56 Гр), со стандартной (70 Гр) после индукционной химиотерапии, и предварительные результаты, представленные на ASTRO в 2017 году, показали как минимум схожие результаты выживаемости без прогрессирования за 2 года.

Emmanuel Fokas из клиники университета Гёте, Франкфурт, в лекции по индивидуализации лечения рака анального канала отметил, что в настоящее время рассматривается возможность уменьшения облучаемых объемов и разумного снижения дозы на критических органах и опухоли при ВПЧ-ассоциированном раке. Более того, недавние исследования демонстрируют линейную корреляцию между уровнями CD8, PD-1 и PD-L1 и ВПЧ-позитивным статусом опухоли: выраженная экспрессия иммунных маркеров отмечена именно в ВПЧ16-ассоциированных опухолях, что находит отражение в значительно лучших показателях локального контроля и безрецидивной выживаемости [7]. Это открывает новые возможности для лечения рака анального рака – применение иммунотерапии чекпойнт-ингибиторами в комбинации с традиционным химиолучевым лечением для данной категории больных, что, без сомнения, будет исследовано в клинических работах.

Рак легкого

Из всех выступлений на конгрессе по теме рака легкого хотелось бы отметить одно: лекцию профессора Max Dahele из медицинского центра университета Амстердама. Ему принадлежит немалое количество публикаций по теме стереотаксической лучевой терапии (СЛТ) раннего, но неоперабельного рака легкого и, казалось бы, он должен всячески ратовать за более широкое продвижение этого метода в рутинную практику, в том числе и в отношении операбельных пациентов. Однако именно как радиационный онколог, давно занимающийся этой проблемой и изучивший ее вдоль и поперек, д-р Dahele призвал относиться к этому методу осторожно, критично и взвешенно. Хирургическое лечение всегда было золотым стандартом в лечении операбельного раннего рака легкого, однако существующий процент послеоперационной летальности и осложнений, связанных с операцией, а также хорошие результаты локального контроля и выживаемости, продемонстрированные в нескольких небольших исследованиях по стереотаксическому облучению, позволяют предположить, что метод СЛТ является равноценной альтернативой операции. В настоящее время 4 крупных рандомизированных исследования (SABRTooTH, POSTLIV (RTOG3502), STABLE-MATES,

Продолжение на стр. 28

Начало на стр. 27

VALOR) продолжают набор больных с I стадией немелкоклеточного рака легкого в группы сравнения результатов оперативного лечения и СЛТ, но пока же по данным мета-анализа нескольких опубликованных исследований по этой проблеме от Chen et al. 2018 года [8] некоторый перевес в плане общей и раково-специфической выживаемости оказывается на стороне хирургического лечения (HR 1,17 и 1,22 соответственно). С одной стороны, существование метода, альтернативного операции, является стимулом для улучшения качества хирургического лечения. С другой стороны, ряд пока еще не решенных проблем с СЛТ не позволяет внести этот метод в качестве равноценной замены операции в существующие международные рекомендации при операбельном раке легкого. К этим проблемам, в частности, относятся: более высокий риск локального и регионального рецидива (5-10%), который к тому же сложнее регистрировать по причине имеющихся фиброзных изменений в легком после СЛТ; высокий процент осложнений после трансторакальной пункционной биопсии, необходимой для верификации опухолевого процесса перед СЛТ; недостаточная квалификация радиотерапевтов и физиков, участвующих в оконтуривании и планировании СЛТ; при локализации опухоли в нижних сегментах результаты СЛТ заведомо хуже, видимо, по причине большей подвижности этих отделов легких; наконец, и после СЛТ существуют осложнения и летальность, причем, в отличие от хирургического лечения, не в ранние сроки, а несколько отсроченно. Поэтому д-р Dahele сделал вывод, что в данной ситуации, когда существует явный недостаток надежных данных в отношении метода СЛТ при операбельном раке легкого, необходимо не только прислушиваться к мнению экспертов, тщательно взвешивать все имеющиеся факты, но и подходить сугубо индивидуально к каждому конкретному случаю, поддерживая в себе определенную долю скептицизма.

Иммунорадиобиология

Комбинации иммунотерапии и радиотерапии было посвящено несколько сессий, но хотелось бы остановиться именно на той, в которой освещались результаты доклинических исследований.

Авторы совместного голландско-швейцарского исследования по применению различных лечебных режимов (введение иммуноцитокина L19-IL2 на фоне однократного облучения опухолевой модели карциномы кишки в дозе 10 Гр, применение цитокина после хирургического иссечения опухоли или только облучения в большой дозе в 40 Гр) пришли к выводу, что иммунная система обладает «долговременной памятью». Спустя 150 дней после проведенного лечения мышам вновь привили те же самые опухоли. Оказалось, что только у мышей из группы радиоиммунотерапии (у 8 из 12) повторно привитые опухоли не прижились. Иммунологический анализ, проведенный у этих мышей, выявил значительную экспрессию CD44+CD127+ на CD8+ Т-лимфоцитах лимфоузлов, селезенки и периферической крови. Авторы пришли к заключению, что для достижения долговременного эффекта лечения комбинация иммунотерапии с облучением необходима; подтверждение этой версии планируется в работах с другими клеточными линиями опухолей [9].

Одна из наиболее интригующих тем в радиоиммунотерапии – абскопальные эффекты – нашла отражение в работе исследователей клиники университета Фрайбурга, Германия [10]. Немалое количество вопросов в отношении того, какие дозы и режимы лучевой терапии способны вызвать абскопальные эффекты, а также облучение каких очагов (в том числе лимфоузлов) может повысить их частоту, пока остаются без ответа. Авторы ранее обнаружили значительное повышение уровня опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) на 5-8 дни после гипофракционированного облучения, и поскольку они рассматриваются как весьма радиочувствительные, возможно, пролонгирование облучения в этот период может сыграть отрицательную роль в развитии иммунного ответа. Авторы решили сравнить различные варианты режимов облучения – короткие и пролонгированные в комбинации с чекпойнт-ингибиторами (ЧПИ). Мышам были привиты по 2 опухоли меланомы B16, одну из которых облучали трижды в дозе 9,18 Гр в течение 3 дней или через день, либо по 6,43 Гр в течение 10 дней (5 фракций) на фоне еженедельного введения ЧПИ. Сравнение проводилось с нелеченными мышами, а также с теми, которые получали только ЧПИ или только облучение трехкратно в дозе 9,18 Гр. В контрольных группах эффект был минимален: спустя 10 дней отмечен дальнейший рост опухоли – в отличие от групп комбинированного лечения, в которых при всех примененных режимах облучения на фоне ЧПИ отмечено стойкое угнетение роста как облученной, так и абскопальной опухоли, что позитивно отразилось на общей выживаемости мышей. Еще один интересный момент исследования состоял в том, что для оценки роли региональных лимфоузлов мышам вводили фактор FTY720, блокирующий выход активированных Т-лимфоцитов из узлов. Подобная блокада приводила к ускоренному росту как облученной, так и наблюдаемой опухоли, резкому уменьшению их инфильтрации TILs и повышению содержания опухолеспецифичных CD8+ Т-лимфоцитов именно в лимфоузлах, дренирующих облучаемую опухоль, что говорит об их возможной ключевой роли в развитии иммунного ответа. Эти данные, без сомнения, могут стать основой будущих клинических исследований.

Наконец, несколько слов о «старой доброй» гипертермии, которая новыми красками может заиграть в комбинации с иммунотерапией. Вспоминается клинический случай из Южной Кореи, где метод гипертермии весьма популярен: пациент с изначально метастатической аденокарциномой легкого, отказавшись от какого-либо лекарственного лечения, получал только фракционированную лучевую терапию на фоне гипертермии на первичную опухоль, и в итоге при контрольной ПЭТ у него был зафиксирован полный регресс всех метастатических очагов. Иммуногенный эффект гипертермии предполагался многими учеными, и исследователи из университета Аархуса, Дания, решили вернуться к этой теме, но уже в свете комбинации с иммунотерапевтическими агентами [11]. Мужским особям мышей были привиты опухоли маммарной карциномы C3H, которая, как известно, не является иммуногенной и не проявляет чувствительности к лечению ЧПИ. Однако гипертермия (разогрев опухоли до 42,5° в течение часа) в комбинации с введением ЧПИ приводила к значительной задержке роста опухолей (в отличие от только разогрева или только введения ЧПИ), а у одной мыши было достигнут полный регресс на протяжении 3 месяцев. Вероятно, следующим этапом исследований станет комбинация гипертермии, радиотерапии и иммунотерапии.

В завершение краткого обзора – информация к размышлению:

1. Упоминание предоперационного облучения больных изначально операбельным раком молочной железы у специалистов, занимающихся этой патологией (хирургов, химиотерапевтов), обычно вызывает только скептическую гримасу и возглас возмущения. Меж тем, радиационные онкологи во всем мире в последнее время все чаще начинают говорить об этом. Одна из первых лекций 37-го конгресса ESTRO была посвящена именно этой теме: д-р Charlotte Coles из онкологического центра университета Кембриджа сделала обзор давних исследований по предоперационному облучению, обозначила его возможные преимущества, особенно при использовании современных методик лучевой терапии, и кратко упомянула текущие исследования по этой теме. Полагаю, что даже с чисто научной точки зрения проблема предоперационного облучения операбельного рака молочной железы может быть интересна и в России и рассмотрена на одном из будущих мероприятий.

2. Проблема применения локальных методов с радикальной целью при олигометастатическом раке пока неоднозначна, хотя успехи лекарственного лечения, прогресс в диагностике и визуализации и развитие методик локального воздействия, как хирургического, так и лучевого (в частности, стереотаксического облучения), улучшающих результаты лечения этой категории больных, плавно подводят нас к мысли о необходимости мультимодального воздействия. Существует клиническая и научная необходимость поиска альтернативных подходов для этого. OLIGO-CARE представляет собой проспективное исследование, инициированное в коллаборации ESTRO-EORTC, по оценке эффективности радикальной лучевой терапии в лечении больных с олигометастатическим раком. Профессор Piet Ost (Бельгия) анонсировал это исследование на одной из завершающих сессий конгресса и пригласил желающих к участию. Подать заявку можно здесь: bit.ly/2HU9BUy. Кстати, профессор Ost примет участие в очередном Российском онкологическом конгрессе в совместной сессии RUSSCO-ESTRO-ASTRO.

Список литературы представлен на сайте RosOncoWeb)

КОНФЕРЕНЦИЯ EBCC-11

Начало на стр. 25

Низкий риск рецидива протоковой карциномы in situ (DCIS) у больных в постменопаузе на момент постановки диагноза или с ER+ статусом опухоли [12]

У больных DCIS риск рецидива через 5 и 10 лет после лечения составляет 3,4% и 7,6%, а вероятность смерти не превышает 0,7% и 0,9% соответственно. Риск рецидива был ниже у больных, находящихся в постменопаузе на момент постановки диагноза и/или с положительной экспрессией эстрогенов в опухоли. Важно, что выявлено трехкратное увеличение риска рецидива при крае резекции, не превышающем 1 мм.

DCIS составляет около 20% случаев РМЖ в странах, использующих программы скрининга. Хотя DCIS является неинвазивной формой РМЖ, она все же обладает потенцией к переходу в инвазивный рак. Показатели смертности при данной форме РМЖ низкие, однако частота выявления инвазии при рецидиве достигает 50%. Последние публикации подтверждают, что лечение, включающее в себя оперативное вмешательство с последующей ЛТ, приводит к значительному снижению частоты выявления рецидивов. В исследование, проведенное Икро Меаттини (Университетская больница Флоренции, Италия), за период с 1997 по 2012 гг. было включено 1072 больных DCIS из 9 центров Италии. Все пациенты подвергались органосохраняющему лечению с последующей ЛТ. Исследователи сравнили частоту возникновения рецидива, а также показатели выживаемости через 5 и 10 лет после постановки диагноза. Выявлено, что риск рецидива у больных протоковой карциномой in situ (DCIS) через 5 и 10 лет после лечения составляет 3,4% и 7,6% соответственно, а вероятность смерти не превышает 0,7% и 0,9% соответственно. Примечательно, что пациентки, находящиеся в постменопаузе на момент постановки диагноза, имели меньшую частоту возникновения рецидивов по сравнению с пациентками в пременопаузе. Рецидивы реже встречались среди пациентов с положительной экспрессией рецепторов эстрогенов. При оценке влияния ширины резекции выявлено трехкратное увеличение риска рецидива при крае резекции, не превышающем 1 мм [12, 14].

EBCC-11 постановил включать мужчин в клинические исследования РМЖ [14]

EBCC-11 постановил включать мужчин в клинические исследования, чтобы усовершенствовать лечение РМЖ у мужчин. Крупные международные организации по изучению РМЖ, такие как EORTC (the European Organisation for Research and Treatment of Cancer), BIG (the Breast International Group) и NABCG (the North American Breast Cancer Group), планируют координировать международный регистр и усилия по анализу клинических данных РМЖ у мужчин.

РМЖ у мужчин встречается в 100 раз реже, чем у женщин. В Великобритании ежегодно РМЖ обнаруживается у примерно 390 мужчин по сравнению с 54800 случаями у женщин. В США в 2013 году было зарегистрировано 2240 новых случаев РМЖ и 410 смертей от РМЖ у мужчин. Эффективность системного лечения у мужчин до конца не изучена.

Исследование, представленное профессором Изабель Рубио на EBCC-11 [13], показало, что при лечении таргетными препаратами у больных РМЖ можно успешно избежать мастэктомии. Была изучена группа из 160 женщин с HER2+ РМЖ, лечившихся в университетской больнице Валь-Хеброн в период с 2007 по 2016 гг. Из них 129 (81%) были кандидатами на мастэктомию. Все пациенты получали лекарственную терапию до операции, включая стандартную химиотерапию и таргетную анти-HER2 терапию трастузумабом. У 71% больных после неоадъювантной терапии был зарегистрирован pCR. В результате органосохраняющие операции удалось выполнить у 61 (47,2%) пациента. Профессор Мансель высказался на эту тему: «Необходимо задуматься о возможности проведения органосохраняющих операций и у мужчин, так как косметический результат после операции очень важен и для мужчин. В настоящее время мужчины с РМЖ в большинстве случаев подвергаются радикальному хирургическому вмешательству. Нам необходимо включать мужчин в клинические исследования, чтобы узнать, одинаково ли реагируют на лекарственную терапию, в том числе таргетную, больные РМЖ в зависимости от пола» [14].

Список литературы представлен на сайте RosOncoWeb)

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 7-8. 2018 – тираж 3000 экз. Заказ 1000.

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов необходимо получить разрешение редакции.