РАК ЛЕГКОГО С.3

ЛЕВО- И ПРАВОСТОРОННИЕ ОПУХОЛИ ТОЛСТОЙ КИШКИ С.9

СКРИНИНГ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С.11

ГЛАВНЫЕ СОБЫТИЯ КОНГРЕССА ESMO 2018 С.15

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ RUSSCO 2019 С.18

RUSSCO

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Официальная газета общества | Выпуск 11 • 2018

XXII РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС



Приветствуем участников крупнейшего национального мероприятия в онкологии - XXII Российского онкологического конгресса! Впервые конгресс состоялся в конференц-зале РОНЦ им. Н.Н. Блохина в 1996 году с участием сотни онкологов. Сегодня в конгрессе принимают участие 5000 человек - онкологи, радиотерапевты, специалисты смежных специальностей, представители фармацевтических компаний и компании по разработке оборудования.

Конгресс организован Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO), Национальным медицинским исследовательским центром им. Н.Н. Блохина и Ассоциацией онкологов России. Мероприятие проходит при официальной поддержке Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Американского общества клинической онкологии (ASCO), Американского общества радиотерапевтов (ASTRO) и Европейской школы онкологии (ESO). Традиционно в конгрессе принимает участие фонд "Сколково", на сессии которого демонстрируются отечественные разработки в области онкологии, а также Фонд поддержки научных исследований в онкологии (РакФонд) с сессией об актуальности клинических исследований. Всего программа включает 69 пленарных сессий и лекций, а также 29 симпозиумов. На конгрессе будет проводиться видео-запись лекций и докладов; видео будет доступно на канале RosOncoWeb в YouTube, а ссылки размещены на сайте www.rosoncoweb.ru в архиве мероприятий.

2019. БОЛЬШИЕ МЕРОПРИЯТИЯ RUSSCO

Правление RUSSCO определило план больших мероприятий общества в 2019 году. Хорошо знакомые конференции, такие как "Меланома" (25 января Москва, Технопарк фонда "Сколково"), "Рак молочной железы" (31.01-01.02, Москва), "Рак легкого" (15-16 марта, Санкт-Петербург), "Онкогинекология - Редкие опухоли" (22-23 марта, Москва), "Иммуноонкология" (5 апреля, Москва), "Опухоли ЖКТ" (12-13 апреля, Москва), "Поддерживающая терапия в онкологии" (17-18 мая, Санкт-Петербург) пройдут в традиционном научно-образовательном формате с включением лекций, симпозиумов, дискуссионных сессий.

Новым для России станет **Саммит ESMO**, программа которого разрабатывается ESMO при участии RUSSCO. Формат предполагает интенсивное двухдневное мероприятие с представлением самых последних новостей текущего года от ведущих специалистов Европы и России. В мире в 2019 году ESMO проводит 3 саммита, один из которых будет в России, 13-14 июня.

В кооперации с Ассоциацией по изучению рака почки (Kidney Cancer Association) RUSSCO организует Российский международный симпозиум "Рак почки" в Санкт-Петербурге, 19-20 июля 2019. В 2017 году симпозиум собрал 500 специалистов, занимающихся изучением и лечением рака почки в России и странах СНГ.

Конференция RUSSCO "Восток" по материалам международных конференций и симпозиумов 2019", в том числе и по материалам ESMO 2019, состоится во Владивостоке в октябре.

Международное общество по поддерживающей терапии (MASCC) продолжит кооперацию с RUSSCO и примет активное участие в V Российской конференции; программа разрабатывается уже и обещает быть необычной.

И, наконец, ярко завершит 2019 год - XXIII Российский онкологический конгресс, на который Оргкомитет начнет принимать заявки на лекции и доклады в январе 2019.

45% ОНКОЛОГОВ ВИДЯТ ПОЗИТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 3 ГОДА В РОССИЙСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Результаты опроса подводит редакция портала RosOncoWeb

В течение нескольких месяцев редакция портала RosOncoWeb проводила опрос среди онкологов и специалистов смежных специальностей. Задачей опроса было оценить, как профессиональное сообщество видит ситуацию в российской онкологии, какие проблемы существуют.

В опросе приняли участие 920 врачей, из которых в онкологии хирургическим лечением занимается 35% опрошенных, лекарственным лечением - 38%, лучевой терапией - 9%. 18% врачей являются специалистами смежных профессий.

Самым популярным ответом на вопрос, какая динамика в целом за последние 3 года наблюдается в российской онкологии, стал ответ "наблюдается прогресс, есть значимые изменения в лучшую сторону" (45%). 24% респондентов считают, что тенденция неблагоприятная и есть значимые изменения в худшую сторону; 31% не видит какой-либо динамики ни в лучшую, ни в худшую сторону.

В отношении глобальной, мировой онкологии результаты представляются более позитивными: 85% врачей видят значимый прогресс, 12% отмечают стабильное состояние и только 3% ответили, что за последние 3 года, скорее, наблюдается регресс.

Если анализировать структуру проблем в российской онкологии, то 38% респондентов считают главной проблемой - недостаточное финансирование. Второе и третье место в структуре проблем занимают неправильная организация онкологической службы (32%) и низкий уровень профессионального образования (13%) соответственно. Интересно, что низкую зарплату проблемой назвали только 9% опрошенных.

Переход на систему оплаты по КСГ на обеспечение стационарной помощи пациентам с онкологическими заболеваниями является одним из актуальных и волнующих всех вопросов. Лишь 17% врачей считают, что переход на систему КСГ изменил ситуацию в лучшую сторону, 45% думают, что ничего не изменилось, а 38% - что стало хуже.

Говоря о значении профессионального сообщества в организации онкологической службы в РФ, мнения разделились: 42% уверены в том, что в настоящее время профессиональное сообщество является сильным и готово повлиять на организацию онкологической службы, 43% думают по-другому. Работу RUSSCO, как профессионального сообщества, позитивно оценили 78% онкологов (5 и 4 по 5-бальной шкале).

Подводя итоги опроса, можно сделать вывод о том, что за последние 3 года российские онкологи видят прогресс в развитии онкологии в целом, а также положительные изменения в российской онкологии. Между тем, результаты опроса указывают на наличие некоторых проблем, главной из которых, по мнению опрошенных, является недостаточное финансирование.

ДУРВАЛУМАБ УВЕЛИЧИВАЕТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО ПОСЛЕ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ



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

Примерно у трети больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) заболевание диагностируется в III стадии. Это очень разнородная группа больных, которую делят на IIIA стадию с наличием N2 (метастазы в медиастинальные лимфоузлы со стороны поражения) и IIIB стадию с N3 (метастазы в контралатеральные медиастинальные и надключичные лимфоузлы). Результаты лечения больных III стадией остаются неудовлетворительными во всем мире, и по данным ведущих клиник 5-летняя выживаемость для IIIA составляет 36%, а для IIIB – 19%. Основным методом лечения больных с данным распространением является химиолучевая терапия. Ее эффективность аналогична хирургическому лечению, однако учитывая сложность выполнения оперативного пособия, возможные послеоперационные осложнения и последующее худшее качество жизни, предпочтение во всем мире отдается консервативному методу лечения. Редким исключением является Российская Федерация, где у больных III стадией основным методом лечения является хирургический. С момента внедрения в широкую клиническую практику химиолучевого метода лечения предпринимались многочисленные попытки повышения его эффективности. Изначально в качестве основного режима химиотерапии для комбинации с лучевой терапией была использована комбинация цисплатина и этопозида. Попытка замены ее на комбинацию карбоплатина и паклитаксела или цисплатина и пеметрекседа не привела к ожидаемому результату. Многочисленные исследования с целью дополнить химиолучевое лечение предшествующими индукционными курсами или консолидирующими курсами доцетакселом, поддерживающей терапией пеметрекседом или гефитинибом также потерпели неудачу. Повышение дозы лучевой терапии со стандартных 60 Гр до 74 Гр не повысило эффективность химиолучевой терапии. Таким образом, в течение последних 20 лет стандартом химиолучевой терапии больных III стадий является назначение цисплатина в дозе 50 мг/м2 в 1 и 29 дни лечения и этопозида в дозе 50 мг/м2 в 1-5 и 29-33 дни лечения совместно с лучевой терапией разовой очаговой дозой (РОД) 1,8 Гр 5 дней в неделю 5 недель до суммарной очаговой дозы (СОД) 45 Гр с последующим назначением прицельного облучения РОД 1,8 Гр 8 доз до СОД 14,4 Гр. На этом химиолучевая терапия, которая по продолжительности составляет почти 7 недель, заканчивается.

Появление ингибиторов контрольных точек иммунного ответа стимулировало исследования по их совместному применению с лучевой терапией. Этому есть теоретические предпосылки. Проведение лучевой терапии вызывает гибель опухолевых клеток с выбросом в кровоток огромного количества опухолевых антигенов, что должно облегчать иммунной системе их распознавание и инициацию противоопухолевого иммунитета. Кроме того, в облученной опухоли возникает процесс распада и воспаления, что является фактором, предсказывающим высокую эффективность ингибиторов PD-1/PD-L1.

Дурвалумаб – моноклональное антитело, блокирующее лиганд PD-L1 и предотвращающее инактивацию цитотоксических Т-лимфоцитов, реализующих противоопухолевый иммунный ответ. Дурвалумаб продемонстрировал активность у больных НМРЛ и был зарегистрирован в качестве второй линии системной терапии после ранее проведенной платиносодержащей химиотерапии. В исследовании PACIFIC оценивалась целесообразность консолидации дурвалумабом ранее проведенной химиолучевой терапии у больных НМРЛ III стадией.

В исследование включались больные III стадией НМРЛ, которым была проведена стандартная химиолучевая терапия (2 курса цисплатин-содержащей химиотерапии одновременно с облучением СОД 54-60 ГР) не позднее 42 дней от рандомизации. Больные были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу дурвалумаба 10 мг/кг или плацебо каждые 2 недели в течение года [1,2]. Лечение прекращалось досрочно в случае прогрессирования или непереносимой токсичности. Основным критерием эффективности была выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость, которые оценивались с момента рандомизации.

В исследование было включено 709 больных с медианой возраста 64 года, 70% мужчин, у 46% диагностирован плоскоклеточный рак, у 53% – IIIA стадия, у 50% был зафиксирован объективный противоопухолевый эффект на фоне химиолучевой терапии. Экспрессия PD-L1 более 25% опухолевых клеток отмечена у 22% больных, менее 25% – у 41% и не была определена у 37% пациентов. Медиана наблюдения за больными составила 25 мес. Медиана числа проведенных инфузий дурвалумаба и плацебо составила 20 и 14 соответственно. В случае прогрессирования заболевания в группе дурвалумаба и плацебо получили последующую химиотерапию 128 (27%) и 71 (30%) больных, иммунотерапию – 8% и 22%, таргетную терапию – 10% и 13% соответственно.

Медиана времени до прогрессирования с момента рандомизации составила 17,2 мес. в группе дурвалумаба и 5,6 мес. в группе плацебо, что соответствует достоверному снижению относительного риска прогрессирования на 49% (HR=0,51; p<0,0001). Выживаемость без прогрессирования при сроке 12 мес. составила 55,7% в группе дурвалумаба и 34,4% – в группе плацебо, при сроке 18 мес. – 49,5% и 26,7% соответственно. Позитивный эффект от добавления дурвалумаба отмечен во всех изученных подгруппах больных. Он был более выражен у больных с экспрессией PD-L1 более 25% (снижение риска прогрессирования на 59%) по сравнению с экспрессией в интервале 1-24% (51%) и экспрессией менее 1% (27%).

Медиана общей продолжительности жизни в группе дурвалумаба не достигнута, в то время как в группе плацебо составила 28,7%, что соответствует снижению относительного риска смерти на 32% (HR=0,68; P=0,0025). Одногодичная выживаемость в группе дурвалумаба и плацебо составила 83,1% и 75,3%, 2-годичная – 66,3% и 55,6% соответственно. При подгрупповом анализе добавление дурвалумаба увеличивало продолжительность во всех изученных подгруппах за исключением больных с экспрессией PD-L1 менее 1% (повышение риска смерти на 38%). В группе дурвалумаба достоверно снизилось развитие новых отдаленных метастазов (22,5%) по сравнению с плацебо (33,8%), в том числе метастазов в головной мозг (6,3% и 11,8% соответственно).

Частота осложнений 3-4 степени составила 30,5% в группе дурвалумаба и 26,1% в группе плацебо. Наиболее частым осложнением 3-4 степени была пневмония (4,4% и 3,8%). Прекращение лечения вследствие токсичности зафиксировано у 15,4% больных в группе дурвалумаба и у 9,8% в группе плацебо. Основными причинами прекращения терапии были пневмониты вследствие проведенной лучевой терапии и/или иммунотерапии и пневмонии.

Исследование PACIFIC убедительно свидетельствует об улучшении отдаленных результатов химиолучевой терапии больных III стадией НМРЛ при консолидации дурвалумабом. Позитивный эффект от добавления дурвалумаба отмечен у всех больных независимо от клинических характеристик пациента и опухолевого процесса. Требуется дополнительная оценка эффективности добавления дурвалумаба у больных с экспрессией PD-L1 менее 1%. Эффект от добавления дурвалумаба на продолжительность жизни частично скрадывается последующим лечением в группе плацебо с включением современных иммуноонкологических препаратов.

Следует напомнить, что медиана продолжительности жизни больных III стадий после проведенной химиолучевой терапии составляет 20-25 мес. с момента ее начала по данным многочисленных мета-анализов. В группе плацебо исследования PACIFIC этот показатель составил 28 мес. после ее окончания (следует прибавить как минимум 3 мес. для равноценного сравнения). Добавление дурвалумаба сочеталось с умеренным увеличением токсичности. Снижение риска прогрессирования на 49% и риска смерти на 32% объясняет целесообразность добавления дурвалумаба к проводимой химиолучевой терапии. Одновременно результаты исследования PACIFIC свидетельствуют об эффективности ингибиторов PD-L1/PD-1 у больных с местнораспространенным НМРЛ и делают обоснованным их изучение в качестве адъювантной терапии после выполнения оперативного лечения.

Литература:

1. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. N. Engl. J. Med. 2017, 377: 1919-1929.
2. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. N. Engl. J. Med. This article was published on September 25, 2018, at NEJM.org.

ОСИМЕРТИНИБ ЭФФЕКТИВЕН В ОТНОШЕНИИ МЕТАСТАЗОВ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ У БОЛЬНЫХ НМРЛ С МУТАЦИЕЙ T790M

Осимертиниб на 78% снижает риск прогрессирования со стороны церебральных метастазов у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с мутацией T790M EGFR, которые запрогрессировали после лечения ингибиторами EGFR.

Об этом свидетельствуют результаты подгруппового анализа исследования 3 фазы AURA3, в котором изучали эффективность и безопасность осимертиниба у больных НМРЛ с мутацией EGFR T790M. В исследование разрешали включать пациентов, у которых были бессимптомные метастазы в ЦНС, не требующие применения стероидов. Все пациенты были рандомизированы 2:1 в группы осимертиниба 80 мг перорально однократно против химиотерапии по схеме пеметрексед 500 мг/м2 + цисплатин 75 мг/м2 или карбоплатин AUC5 каждые 3 недели до 6 циклов. Первичной конечной точкой была частота объективных ответов (ЧОО) со стороны метастазов в ЦНС. Из 419 пациентов, которые были включены в исследование, у 116 пациентов были очаги в ЦНС, у 46 человек очаги были измеряемыми. ЧОО в ЦНС у пациентов с одним и более измеряемыми очагами в ЦНС составила 70% в группе осимертиниба (21 из 30) и 31% в группе химиотерапии (5 из 16; отношение рисков 5,13; P=0,015). У пациентов с измеряемыми и неизмеряемыми очагами ЧОО составила 40% (39/75) и 17% (7/41) соответственно (ОР 3,24; P=0,014). Медиана длительности ответа у пациентов с измеряемыми и неизмеряемыми очагами составила 8,9 мес. для осимертиниба и 5,7 мес. для химиотерапии. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 11,7 мес. и 5,6 мес. соответственно (ОР 0,32; P=0,004).

«Это первое большое исследование 3 фазы, которое показывает эффективность со стороны ЦНС при лечении ингибиторами EGFR, – пишут авторы статьи. – Очень мало данных, потому что лишь немногие исследования оценивали ответ со стороны ЦНС и ВБП». Так, икотиниб, другой ингибитор EGFR, который применяют в Китае, был эффективнее, чем облучение головного мозга и химиотерапия у ранее не леченых пациентов с мутацией EGFR. Но считается, что лучше всех проникает в ЦНС именно осимертиниб. В исследованиях у животных было показано, что осимертиниб лучше преодолевает гематоэнцефалический барьер, чем гефитиниб, эрлотиниб, риколетиниб.

На степень проницаемости гематоэнцефалического барьера может оказывать влияние и предшествующее облучение. В данном анализе ЧОО в ЦНС в группе осимертиниба была выше у пациентов, которые получали лучевую терапию в течение 6 месяцев до рандомизации.

Авторы исследования отмечают, что количество пациентов было небольшим. Кроме того, в исследовании AURA3 диагностически верифицировали метастатическое поражение ЦНС не у всех пациентов. Иными словами, некоторые пациенты с бессимптомными метастазами могли быть пропущены. Кроме того, небольшое количество больных имели лептоменингеальные метастазы, и у них также зарегистрировали хороший ответ. Более подробно на этот вопрос должны ответить результаты исследования BLOOM study 21.

Тем не менее, первые результаты свидетельствуют о необходимости применения осимертиниба у больных НМРЛ с мутацией EGFR T790M и метастазами в головной мозг, что сопровождается двукратным увеличением как частоты ответов, так и времени контроля над заболеванием.

Источники: 1. *Yi-Long Wu, et al. CNS Efficacy of Osimertinib in Patients With T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Data From a Randomized Phase III Trial (AURA3). Journal of Clinical Oncology - published online before print July 30, 2018.* ***2.****The ASCO Post. FDA Grants Osimertinib Full Approval in Metastatic EGFR T790M Mutation-Positive NSCLC. Posted: 03/31/2017.*

FDA ОДОБРИЛО ПЕМБРОЛИЗУМАБ В КОМБИНАЦИИ С ХИМИОТЕРАПИЕЙ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ НЕПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ НМРЛ С ОТСУТСТВИЕМ МУТАЦИЙ

FDA в ускоренном порядке одобрило применение пембролизумаба в комбинации с пеметрекседом и препаратами платины в первой линии лечения больных метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с отсутствием мутации EGFR или перестройки ALK.

Ранее в мае 2017 пембролизумаб получил право на ускоренное одобрение по данным показаниям на основании результатов исследования KEYNOTE-021, в котором было показано, что он улучшает показатели со стороны выживаемости без прогрессирования (ВБП) и частоту объективных ответов (ЧОО) при совместном применении с пеметрекседом и карбоплатином.

Нынешнее решение FDA основано на результатах рандомизированного двойного слепого исследования KEYNOTE-189, в котором приняли участие 616 больных метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ. Они были рандомизированы в группы 2:1. Пациенты получали пембролизумаб или плацебо вместе с химиотерапией на основе пеметрекседа и препаратов платины (карбоплатин или цисплатин на выбор исследователя) каждые 3 недели до 4 циклов. Далее пациенты получали поддерживающую терапию пембролизумабом или плацебо и пеметрекседом до прогрессирования, непереносимой токсичности или до 2 лет. Первичными конечными точками были общая выживаемость (ОВ) и ВБП, которые вслепую оценивал независимый комитет (по RECIST v.1.1).

По данным запланированного промежуточного анализа, отношение рисков в отношении ОВ в группах экспериментального и стандартного лечения составило 0,49 (P<0,00001). На момент анализа медиана ОВ не была достигнута в группе пембролизумаба, а в группе химиотерапии составила 11,3 месяца. Медиана ВБП составила 8,8 месяца в группе пембролизумаба и 4,9 месяца в группе химиотерапии (ОР 0,52; P<0,00001). ЧОО была выше в экспериментальной группе, медиана длительности ответа составила 11,2 и 7,8 месяца соответственно.

Наиболее частыми нежелательными явлениями (≥20% пациентов) были слабость, тошнота, запоры, диарея, снижение аппетита, сыпь, рвота, кашель, диспноэ и пирексия.

Рекомендуемый режим применения пембролизумаба для пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ – 200 мг в/в инфузия в течение 30 минут каждые 3 недели.

Данный случай – второй в практике FDA, когда они одобряют препарат в рамках пилотной программы Real Time Oncology Review, которая позволяет экспертам начинать анализировать данные до подачи заявки.

Источники:

1. The ASCO Post. FDA Approves Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. Posted: August 20, 2018.

2. Study of Pemetrexed+Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With First Line Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-189/ KEYNOTE-189). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02578680.

КОНГРЕСС WCLC 2018: СКРИНИНГ РАКА ЛЕГКОГО РАБОТАЕТ. РЕЗУЛЬТАТЫ ВТОРОГО САМОГО БОЛЬШОГО ПОПУЛЯЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ NELSO

Результаты голландского исследования NELSON показали, что компьютерная томография (КТ) снижает риск смерти от рака легкого у мужчин на 26% и у женщин на 39% в популяции с высоким риском. Это второе самое большое популяционное исследование рака легкого после National Lung Screening Trial (NLST), проведенного в США. Результаты NELSON были представлены на 19th World Conference on Lung Cancer (Abstract PL02.05).

NELSON – популяционное контролируемое исследование, в котором приняли участие 15 792 мужчин и женщин в возрасте от 50 до 74 лет, которые курили более 10 сигарет в день в течение более 30 лет или 15 сигарет в день в течение более 25 лет. Среднее количество пачек-лет составило приблизительно 40 лет для всей популяции. Чуть более половины участников продолжали курить на момент рандомизации, около 45% бросили курить в последние 10 лет. Участники были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы скрининга и контроля. Экспериментальной группе предлагали сделать КТ, а после повторить исследование через 1, 2 и 2,5 лет после рандомизации (всего 4 этапа). Период наблюдения составил около 10 лет для 93,7% участников.

Охват скрининга в течение первых трех этапов был высочайшим, но к четвертому этапу спал почти на две трети. Уровень комплаентности в среднем был около 86%. Всего 261 случай рака легкого был обнаружен до 4 этапа скрининга. Всего было выполнено 27 053 снимка. При финальном анализе 2,2% сканов были положительными, уровень обнаружения рака легкого составил 0,9%. «Это значит, что при положительном результате КТ и направлении на другое КТ вероятность обнаружения рака составляла 41%, – поясняют авторы исследования. – Это есть предиктивная ценность положительного результата».

Что более важно, половина всех обнаруженных опухолей были ранними, 69% из них были IA и IB стадий. Только у 10-12% участников обнаружили метастатический рак. Хирургическое лечение рака в группе скрининга встречалось в 3 раза чаще, чем в группе контроля (67,7% против 24,5%, P<0,001). Как поясняют авторы, обычно происходит наоборот: в Голландии 50% мужчин на момент диагностики имеют рак легкого IV стадии.

За 10 лет наблюдения отношение рисков смерти между группами скрининга и контроля составило 0,74 (P=0,003) у мужчин, у женщин – 0,61 (P=0,0543).

«Эти результаты свидетельствуют, что КТ-скрининг – эффективное средство для оценки образований в легких у людей с высоким риском развития рака», – считают авторы исследования. «КТ повышает вероятность выявления подозрительных образований. Учитывая последующее хирургическое лечение и низкий уровень ложно-положительных результатов, скрининг может значительно увеличить шансы на излечение от этой трудной болезни», – заключают они.

Первое большое исследование NLST, которое изучало скрининг рака легкого, было опубликовано в 2013 году. В основном на основании этих результатов US Preventive Services Task Force рекомендовало проходить ежегодное КТ взрослым в возрасте 55-80 лет, которые имеют анамнез курения не менее 30 пачек-лет и которые продолжают курить сейчас или бросили менее 15 лет назад. Впрочем, несмотря на это, уровень скрининга в США все еще остается невысоким. В 2017 году в JAMA Oncology были опубликованы данные, согласно которым из 6,8 миллиона подходящих курильщиков в 2015 году скрининг был доступен только 3,9%.

Источники:

1. International Association for the Study of Lung Cancer 19th World Conference on Lung Cancer (Abstract PL02.05).

2. Pam Harrison. Second Large Study Shows That Lung Cancer Screening Works. Medscape Medical News. Published: September 28, 2018.

3. The ASCO Post. WCLC 2018: NELSON Study: CT Screening for Early Lung Cancer Reduces Lung Cancer Mortality. Posted: September 26, 2018.

4. Ahmedin Jemal, et al. Lung Cancer Screening With Low-Dose Computed Tomography in the United States – 2010 to 2015. JAMA Oncol. 2017; 3(9): 1278-1281.

КОНГРЕСС WCLC 2018: АТЕЗОЛИЗУМАБ + ХИМИОТЕРАПИЯ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО. ИССЛЕДОВАНИЕ IMPOWER133

Добавление атезолизумаба к карбоплатину и пеметрекседу в первой линии терапии метастатического мелкоклеточного рака легкого (МРЛ) снижает риск смерти на 30%. Таковы данные исследования 3 фазы IMpower133, результаты которого были представлены в Торонто на 19th World Conference on Lung Cancer и одновременно опубликованы в The New England Journal of Medicine.

Исследование IMpower133 – рандомизированное двойное слепое исследование 3 фазы. В нем приняли участие больные метастатическим МРЛ, которые ранее не получали лечение. В исследование включали пациентов, у которых был статус ECOG 0-1 и определялись измеряемые очаги по RECIST v1.1. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1. Первая группа получила 4 курса терапии по схеме карбоплатин AUC5 + этопозид 100 мг/м2 каждые 3 недели + атезолизумаб 1200 мг (индукция), а после поддерживающую терапию атезолизумабом до прогрессирования или непереносимой токсичности. Вторая группа получала тоже стандартное лечение, где атезолизумаб был заменен на плацебо. Первичными конечными точками в исследовании были медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ).

Медиана наблюдения составила 13,9 месяца. По прошествии года 51,7% пациентов в экспериментальной группе были живы, в контрольной группе таких было 38,2%. Медиана ОВ составила 12,3 месяца в экспериментальной группе, 10,3 месяца – в контрольной (отношение рисков 0,70; P=0,007). Медиана ВБП составила 5,2 и 4,3 месяца соответственно (ОР 0,77; P=0,02). Почти все подгруппы пациентов, которые получали атезолизумаб, имели преимущество, исключая пациентов с метастазами в головной мозг. С другой стороны, частота объективных ответов и медиана длительности ответа в группах значительно не различалась.

Профиль нежелательных явлений был в основном гематологическим. Как ожидалось, в группе атезолизумаба чаще встречали иммунные нежелательные явления, например, сыпь. Лекарственный пневмонит одинаково часто встречался в обеих группах – 2% в группе атезолизумаба и 2,5% в группе контроля.

На пресс-брифинге авторам исследования задали резонный вопрос: можно ли считать преимущество ОВ в 2 месяца клинически значимым? «МРЛ – высоколетальный тип рака, 5-летняя выживаемость при котором составляет всего 1-3%», – напомнил один из авторов исследования Stephen Liu из Lombardi Comprehensive Cancer Center (Вашингтон, США). «Если смотреть на результаты с точки зрения снижения риска, то атезолизумаб на 30% снижает риск смерти, и это клинически значимо. Несмотря на то, что за последние годы было исследовано более 60 различных препаратов, ни один из них не смог показать хоть какого-либо преимущества», – продолжает он.

Дискутант Natasha Leighl из Cancer Clinical Research Unit, Princess Margaret Cancer Center (Торонто, Канада) соглашается: МРЛ – очень трудно поддающийся лечению вид рака, выживаемость при котором в настоящий момент очень ограничена. «Весь прогресс в этой области ограничивается профилактикой курения, нежели какими-то новыми лечебными опциями», – заключает эксперт.

С учетом этого, Leighl абсолютно согласна с авторами исследования: атезолизумаб должен войти в стандарты лечения метастатического МРЛ, поскольку более хороших результатов не появлялось уже четыре десятилетия.

Источники:

1. Leora Horn, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine. Published online September 25, 2018.

2. Pam Harrison. After Decades, New Standard of Care in Small Cell Lung Cancer. Medscape Medical News. **Published: September 28, 2018.**

КОНГРЕСС WCLC 2018: БРИГАТИНИБ МОЖЕТ СТАТЬ НОВЫМ СТАНДАРТОМ ЛЕЧЕНИЯ ALK-ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО НМРЛ. ИССЛЕДОВАНИЕ ALTA-1L

По данным промежуточного анализа данных рандомизированного исследования 3 фазы ALTA-1L, бригатиниб на 51% снижает риск прогрессирования или смерти по сравнению со стандартом первой линии кризотинибом у больных ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Эти данные были презентованы на 19th World Conference on Lung Cancer (WCLC) в Торонто и одновременно опубликованы в New England Journal of Medicine.

В открытом исследовании 3 фазы приняли участие 275 больных метастатическим ALK-позитивным НМРЛ, которые ранее не получали ингибиторы ALK. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1. Пациенты получали бригатиниб 180 мг один раз в сутки (первые 7 дней – по 90 мг в сутки) или кризотиниб 250 мг дважды в сутки. Почти треть пациентов (27%) получали химиотерапию ранее или имели метастазы в головной мозг (29%). Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП), оцениваемая вслепую независимым центральным комитетом. Вторичными конечными точками были частота объективных ответов и ответы со стороны метастазов в головном мозге.

Медиана наблюдения при первом промежуточном анализе (50% событий) составила 11 месяцев в группе бригатиниба и 9,3 месяца в группе кризотиниба. Уровень 12-месячной ВБП составил 67% в группе бригатиниба и 43% в группе кризотиниба. Отношение рисков прогрессирования или смерти составило 0,49. Частота подтвержденных объективных ответов составила 71% в группе бригатиниба и 60% – кризотиниба. Частота ответов со стороны метастазов в головном мозге среди пациентов с измеряемыми очагами составила 78% и 29% соответственно.

«Когда мы планировали это исследование, кризотиниб был стандартом лечения, и мы хотели изучить, что будет, если мы попробуем сравнить потенциально наилучший ALK-ингибитор со стандартом первой линии, – говорит автор исследования Ross Camidge из University of Colorado Cancer Center. – По данным промежуточного анализа с очень небольшим периодом наблюдения, бригатиниб на 51% снижал риск прогрессирования или смерти в первый год. Вероятность отсутствия прогрессирования составила 67% в группе бригатиниба и 43% в группе кризотиниба. Иными словами, бригатиниб – многообещающий препарат, который может стать новым стандартом».

Бригатиниб имел преимущество почти во всех подгруппах больных. В частности, среди тех, кто получал химиотерапию ранее, бригатиниб снижал риск прогрессирования или смерти на 65% (ОР 0,35). Среди тех пациентов, которые изначально имели метастазы в головной мозг, бригатиниб был эффективнее на 73% (ОР 0,27). Ross Camidge предполагает, что именно эта подгруппа пациентов сможет стать целевой для бригатиниба.

Наиболее частыми нежелательными явлениями кризотиниба была гастроинтестинальная токсичность, бригатиниба – лабораторные нарушения. В частности, исследователи отмечали повышение ферментов печени и поджелудочной железы. Такая токсичность привела к редукции доз у 20% пациентов, однако клинических симптомов не было. «Отличительной чертой бригатиниба можно назвать раннее начало пневмонита, – говорит Camidge, – но он встречался только у 3% пациентов».

Дискутант исследования Fiona Blackhall из Christie Health Service Foundation Trust (Манчестер, Великобритания) отмечает, что на данный момент у нас уже есть три одобренных препарата данного класса для лечения в первой линии терапии. Это кризотиниб (ALK-ингибитор первого поколения), церитиниб и алектиниб (второе поколение) и, наконец, бригатиниб. Она напомнила, что в исследовании ALEX медиана ВБП для алектиниба в первой линии составила 34,8 месяца независимо от наличия метастазов в ЦНС. Медиана ВБП для кризотиниба в этом исследовании составила 10,9 месяца. Blackhall отмечает, что, быть может, мы могли бы инициировать исследование, которое напрямую сравнивает действие препаратов следующих поколений, чтобы определить наилучший ALK-ингибитор. Однако нужно ли это? Возможно, наилучшей опцией лечения останется стандарт кризотиниб, который позволит переключиться на ALK-ингибиторы следующих поколений при прогрессировании, заключает эксперт.

Источники:

D. Ross Camidge, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. Published online September 25, 2018.

Pam Harrison. Brigatinib: 'Very Promising' as First Line for ALK+ Lung Cancer. Medscape Medical News. Published: September 26, 2018.

ИССЛЕДОВАНИЕ REALGIDO: МОДИФИКАЦИЯ ДОЗЫ АФАТИНИБА БЕЗ ВЛИЯНИЯ НА ТЕРАПЕВТИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ



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

Результаты исследования Афатиниба в условиях реальной клинической практики были представлены на ежегодном международном онкологическом конгрессе ASCO в Чикаго. Модификация дозы афатиниба с учетом переносимости позволяет уменьшить частоту и тяжесть лекарственно обусловленной токсичности без влияния на терапевтическую эффективность при лечении EGFR-позитивного НМРЛ[1,2]. Это было продемонстрировано в объединенном анализе исследований LUX-Lung 3 и 62. В исследовании RealGido оценивали влияние модификации рекомендуемой начальной дозы афатиниба (40 мг) на эффективность и безопасность в условиях реальной клинической практики. В крупном наблюдательном, международном/многоцентровом исследовании были проанализированы данные пациентов с EGFR-позитивным (Del19/L858R) НМРЛ, получавших афатиниб в качестве терапии первой линии. Первичными конечными точками были процентное соотношение пациентов с нежелательными явлениями в зависимости от степени тяжести, продолжительность лечения и время до прогрессирования (ВДП). Результаты исследования сравнивали с результатами, полученными в исследовании LUX-Lung 3. Вторичными конечными точками были процентное соотношение пациентов с модификацией начальной дозы и причины модификации начальной дозы[3].

В исследовании были включены 228 пациентов из 13 стран. Исходные характеристики в целом соответствовали исследованию LUX-Lung 3. В исследовании RealGido было включено больше пациентов с мутацией Del19 в сравнении с L858R (78% в сравнении с 49%); меньше выходцев из Азии (44% в сравнении с 72%). Следует отметить, что 12% пациентов имели ФС по шкале ECOG 2-3. У 31% пациентов начальная доза афатиниба составила меньше 40 мг; у 20% пациентов, которые начали терапию афатинибом с дозы меньше 40 мг, было выполнено увеличение дозы в течение исследования. У 67% пациентов, начавших терапию с дозы 40 мг, было выполнено снижение дозы, причем 86% случаев снижения дозы приходились на первые 6 месяцев. Снижение дозы чаще выполнялось у женщин, пациентов из Восточной Азии и пациентов с более низкой массой тела[3].

Основной причиной модификации дозы была лекарственно обусловленная токсичность. У пациентов, начавших терапию с дозы меньше 40 мг, общая частота лекарственно обусловленной токсичности была аналогична таковой у пациентов, начавших терапию с дозы ≥40 мг, с меньшим количеством нежелательных явлений 3 степени тяжести (17% в сравнении с 25%) и без нежелательных явлений 4 степени тяжести. Лекарственно обусловленная токсичность ≥ 3 степени тяжести возникала реже чем в исследовании LUX-Lung 3 (25 % в сравнении с 49%, соответственно) и серьезные нежелательные явления встречались также реже, чем в исследовании LUX-Lung 3 (5 % в сравнении с 14%, соответственно). Более 60% пациентов получали сопроводительную терапию для купирования диареи и дерматологической токсичности. Медиана продолжительности лечения составила 18,7 месяца, а время до прогрессирования 20,8 месяца[3].

Сниженная начальная доза или модификация дозы не оказывали влияние на продолжительность лечения и время до прогрессирования. Так в группе в группе пациентов, которые начали терапию с дозы ≤ 30 мг, продолжительность лечения составила 19,4 месяца, а время до прогрессирования составило 25,9 месяца; в группе пациентов, у которых была снижена до <40 мг, продолжительность лечения составила 17,7 месяца, а время до прогрессирования составило 20,0 месяцев; в группе пациентов, которые продолжали терапию афатинибом в дозе ≥40 мг, продолжительность лечения составила 19,5, и время до прогрессирования составило 29,0 месяцев. Терапевтическая эффективность афатиниба была продемонстрирована независимо от функционального статуса ECOG; от возраста; от мутационного статуса EGFR[3].

Таким образом, как и в основных регистрационных исследованиях, модификация дозы афатиниба в условиях реальной клинической практики уменьшала частоту и выраженность лекарственно обусловленной токсичности без влияния на терапевтическую эффективность. Исследование RealGido продемонстрировало длительную продолжительность лечения и время до прогрессирования независимо от модификации дозы афатиниба или от снижения начальной дозы афатиниба, с приемлемым и управляемым профилем токсичности. Результаты подчеркивают преимущества подбора дозы афатиниба на основании индивидуальных характеристик пациента и лекарственно обусловленной токсичности. В целом, эти данные свидетельствуют о том, что модификация дозы на основании переносимости препарата не влияет на терапевтическую эффективность афатиниба, и после оптимизации дозы для каждого конкретного пациента достигается существенное клиническое преимущество[2,3].

Литература:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гиотриф® ЛП-002275.

2. J. C.-H. Yang, L. V. Sequist et al. Effect of dose adjustment on the safety and efficacy of afatinib for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: post hoc analyses of the randomized LUX-Lung 3 and 6 trials. Annals of Oncology 00: 1–8, 2016 doi:10.1093/annonc/mdw322

3. Balazs Halmos et al. Real-world dose adjustment study of first-line afatinib in pts with EGFR mutation-positive (EGFRm+) advanced NSCLC. In: ASCO Annual Meeting.; 15 June 2018; Chicago, Illinois, USA. J Clin Oncol 36, 2018. Abstract nr e21060

Информация предоставлена компанией Boehringer Ingelheim. Публикуется в редакции авторов.

ОПДИВО® (НИВОЛУМАБ) ЗАРЕГИСТРИРОВАН В РОССИИ ПО ТРЕМ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫМ ПОКАЗАНИЯМ В ОНКОЛОГИИ И С НОВЫМ РЕЖИМОМ ВВЕДЕНИЯ

(МОСКВА 30.07.2018) компания Бристол-Майерс Сквибб зарегистрировала в России новые показания и новый режим введения для иммуноонкологического препарата Опдиво® (ниволумаб)

Новые показания к применению:

• 1TB качестве адъювантной терапии пациентов с меланомой 1Tc поражением лимфатических узлов или с метастазами после хирургического лечения.
• В качестве монотерапии гепатоцеллюлярного рака после предшествующей терапии с использованием сорафениба.
• В качестве монотерапии метастатического колоректального рака с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) после терапии с использованием фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана у взрослых пациентов. [1]

Адъювантная терапия метастатической меланомы

Несмотря на хирургическое лечение, большинство пациентов с меланомой III стадии прогрессируют в течение 5-ти лет (68% и 89% для III B и III C стадий соответственно). 2 В исследовании CheckMate -238 было показано, что назначение ниволумаба достоверно снижает риск рецидива после хирургического лечения. Среди пациентов, получавших ниволумаб 2 года без рецидива прожили 63% пациентов, что на 13% больше чем в контрольной группе, ОР 0,66 (0,54- 0,81), p<0,0001.[3]

Гепатоцеллюлярный рак

Гепатоцеллюлярный рак часто выявляется уже на распространенных стадиях, когда возможность проведения хирургического лечения ограничена. У пациентов с прогрессией или непереносимостью сорафениба отсутствуют эффективные варианты дальнейшего лечения. В исследовании CheckMate-40 было показано, что назначение ниволумаба обеспечивает у данной категории пациентов достижение медианы общей выживаемости 15 месяцев, а 44% пациентов живы к 18 месяцам наблюдения. [4]

Колоректальный рак

Колоректальный рак занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости в России.5 Высокий уровень микросателлитной нестабильности выявляется у 15% пациентов с локализованным колоректальным раком и у 4-5% - с метастатическим.6 В исследовании CheckMate-142 в группе пациентов с колоректальным раком, у которых определялся высокий уровень микросателлитной нестабильности, почти 50% пациентов, получавших ниволумаб, не прогрессировали в течение года. Общая выживаемость за тот же период достигла 73,8%. 7
Изменения в показаниях к применению при лимфоме Ходжкина и уротелиальной карциноме
Также, были расширены показания к применению ниволумаба у пациентов с лимфомой Ходжкина и уротелиальным раком.
Теперь препарат ниволумаб может назначаться пациентам с лимфомой Ходжкина после аутоТСК, ранее не получавших брентукисмаб ведотин, и также пациентам с уротелиальным раком любой локализации после платиносодержащей терапии. [1]

Режим введения

Для препарата Опдиво® (ниволумаб) зарегистрирован новый режим введения - 480 мг 1 раз в 4 недели независимо от веса пациента. Возможность назначать препарат одним из трех одобренных способов введения позволяет врачу подобрать оптимальный режим для каждого конкретного пациента:
• 3 мг/кг каждые 2 недели в течение 60 или 30 минут
• 240 мг каждые 2 недели в течение 60 или 30 минут
• 480 мг каждые 4 недели в течение 60 или 30 минут*

** Для всех показаний, кроме колоректального рака*

Опдиво® (ниволумаб) – иммуноонкологический препарат, доказавший эффективность и зарегистрированный в России теперь уже для лечения **девяти показаний.**

"Иммуноонкология - это новое направление в онкологии, которое кардинально изменило подходы к лечению ряда злокачественных новообразований. Ниволумаб – уже является стандартом терапии при лечении меланомы, немелкоклеточного рака легкого, почечноклеточного рака и других. С новыми показаниями ниволумаб становится более универсальным. Препарат эффективен в 9-ти показаниях и может назначаться без предварительного определения уровня экспрессии PD-L1. Режим введения 1 раз в месяц делает терапию, безусловно, более удобной, как для врача, так и для пациента." **Тюляндин Сергей Алексеевич, Председатель Российского общества клинической онкологии, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор.**

"Я горжусь тем, что обширная программа клинических исследований БМС в Иммуно-Онкологии позволяет нам регистрировать в России новые показания для Опдиво©, включая комбинированные схемы. Недавно одобренные показания, такие, как адъювантная терапия меланомы, гепатоцеллюлярный рак, колоректальный рак с высокой микросателлитной нестабильностью - это те области в онкологии, в которых есть нерешенные проблемы и, где Опдиво© может помочь врачам и пациентам в России в борьбе с онкологическими заболеваниями", **Марек Вашичек, Генеральный директор Бристол-Майерс Сквибб Россия**

Иммуноонкологический препарат Опдиво® (ниволумаб) является человеческим моноклональным антителом, которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). PD-1 рецептор является негативным регулятором активности Т- клеток. Связывание PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2, которые способны экспрессироваться клетками опухолей или иными клетками микроокружения опухолей, приводит к ингибированию пролиферации Т-клеток и секреции цитокинов. Ниволумаб потенцирует иммунный ответ посредством блокады связывания PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L21.

Бристол-Майерс Сквибб – Первооткрыватель в исследованиях и инновациях в области иммуноонкологии

В центре всего, что мы делаем в компании Бристол-Майерс Сквибб, находится пациент. Наша концепция будущего лечения онкологических заболеваний основана на разработке трансформационных иммуноонкологических препаратов, способных увеличивать продолжительность жизни пациентов с особо тяжелыми формами рака и улучшать качество их жизни.
Мы являемся пионерами иммуноонкологии за счет нашего обширного портфеля экспериментальных и одобренных препаратов, включая первое комбинированное применение двух иммуноонкологических препаратов в лечении метастатической меланомы, а также за счет наших дифференцированных программ клинических исследований, охватывающих широкие группы пациентов более чем с 20 типами рака, в отношении 11 молекул, разработанных для использования различных сигнальных путей иммунной системы. Учитывая безотлагательный характер проблемы, наши глубокие знания и инновационные схемы клинических испытаний однозначно позволят нам ускорить создание комплексов для лечения различных опухолей и, возможно, стать лидерами по комбинированному применению иммуноонкологических препаратов. Кроме того, мы продолжаем проводить новые научные изыскания, которые помогут нам глубже понять роль иммунных биомаркеров и определить группы пациентов, для которых иммуноонкологическая терапия может быть наиболее эффективной.
Беря на себя обязательства в области иммуноонкологии, мы понимаем, что кроме наших инноваций требуется также тесное сотрудничество с ведущими экспертами в данной области, чтобы такая терапия могла на самом деле помочь большему числу пациентов. Наши партнерские связи с научно-образовательными институтами, правительством, пациентскими организациями и биотехнологическими компаниями обеспечивают достижение нашей общей цели, заключающейся в создании новых возможностей лечения и повышении стандартов клинической практики.

О компании Бристол-Майерс Сквибб

Бристол-Майерс Сквибб – глобальная биофармацевтическая компания, миссия которой открывать, разрабатывать и выводить на рынок инновационные лекарственные препараты, помогающие пациентам преодолевать серьезные заболевания.
Более подробную информацию о компании Бристол-Майерс Сквибб можно узнать на сайте ***www.b- ms.ru, www.bms.com***

Информация предоставлена компанией Bristol-Myers Squibb. Публикуется в предоставленной редакции.

1 Инструкция по медицинскому применению препарата Опдиво; 2 https://news.bms.com/press-release/bmy/bristol-myers-squibb-receives- positive-chmp-opinion-recommending-approval-opdivo-n 3 Weber J. et al., presented at ASCO 2018, abstr.9502. 4 Crocenzi TS et al. Poster presentation at ASCO 2017. 4013 5Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году под редакцией А.Д. Каприна и др. .6 Sinicrope FA, Sargent DJ. Clin Cancer Res. 2012 7 Overman M et al. ASCO GI 2017.



РАЗЛИЧИЯ В ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ РАННИМИ СТАДИЯМИ ЛЕВО- И ПРАВОСТОРОННИХ ОПУХОЛЕЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ. БИОЛОГИЯ? ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА? И ТО, И ДРУГОЕ?



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

В настоящее время при распространенном колоректальном раке считается общепризнанным, что правостороннее расположение опухоли несет худший прогноз, который скорее всего обусловлен биологическими особенностями опухолей этой локализации, что косвенно подтверждается, например, их меньшей чувствительностью к анти-EGFR антителам даже при отсутствии мутации в генах RAS/BRAF.

На этом фоне неудивительной выглядит информация о том, что и при ранних стадиях заболевания больные с правосторонними опухолями имеют худшие результаты лечения. Однако впервые большое ретроспективное исследование показало, что при ранних стадиях, возможно, не все обусловлено биологическими особенностями опухоли, а значит, может быть «исправлено» доступными в настоящее время методами. Результаты, доложенные во время конференции Американской хирургической коллегии (American College of Surgeons (ACS) Quality and Safety Conference), показали, что изменение хирургической техники может привести к значимому увеличению выживаемости больных с правосторонними раками, сделав ее сопоставимой с выживаемостью пациентов, имеющие опухоли левой половины кишки.

На протяжении многих лет считалось, что удаление и изучение как минимум 12 лимфатических узлов является достаточным и необходимым для определения прогноза и лечения больных колоректальным раком вне зависимости от стороны расположения опухоли. Комиссия ACS определила этот показатель как свидетельство адекватно и качественно выполненного вмешательства при колоректальном раке. Однако, как было доложено на вышеупомянутой конференции ACS в 2018 году, поднятие «планки» до 20 удаленных и исследованных лимфоузлов может привести к улучшению результатов лечения правосторонних опухолей ранних стадий.

Авторы исследования из двух клиник США и Канады (Florida Hospital, Orlando и McGill University Health Centre, Montreal, Quebec) собрали и обработали данные из Национальной базы опухолей (National Cancer Database – NCDB), касающиеся пациентов, которые получили хирургическое лечение по поводу ранних стадий аденокарциномы толстой кишки между 2004 и 2014 годами. После поправки на характеристики больного, опухоли и вида системной терапии исследователи сгруппировали больных в зависимости от расположения опухоли. Среди 505 000 больных, внесенных в базу NCDB, у 273 200 были правосторонние опухоли.

Пятилетняя общая выживаемость при правосторонних опухолях составила 66% для II стадии и 56% для III, в то время как этот показатель составил 70% и 60% для левосторонних опухолей соответствующих стадий. При этом авторы показали, что среди пациентов с правосторонними опухолями, у которых было удалено 22 и больше лимфатических узлов, произошло относительное увеличение выживаемости примерно на 20%.

Результаты исследования показали, что некоторые онкопроктологи целенаправленно предпринимают дополнительные шаги с целью увеличить число удаляемых лимфоузлов для обеспечения наилучшего стадирования при правосторонних опухолях. Так, хирурги из Florida Hospital и McGill University Health Centre использовали инфракрасное флуоресцентное сканирование с индоцианином зеленым для картирования лимфатического дренажа вокруг опухоли.

Кроме того, результаты исследования могут побудить хирургов к пересмотру объема операции при правосторонних опухолях, которые исторически были менее «радикальны» с точки зрения удаления лимфатического аппарата, чем при лечении левосторонних раков.

Стандартная процедура при левосторонних опухолях предусматривала высокое центральное лигирование (перевязку) больших кровеносных сосудов, питающих кишку, которые по сути пересекались у устья отхождения от аорты. При этом при правосторонних опухолях высокая перевязка рутинно не проводилась, что было связано с особенностями сосудистой анатомии правой половины толстой кишки, делающих высокую перевязку более сложной, трудоемкой и сопряженной с большим риском осложнений. Как было сказано в процессе доклада и в комментариях после него, различные хирургические команды в Азии и Европе в настоящее время публикуют и докладывают результаты маленьких одноцентровых исследований, свидетельствующих о том, что применение лапароскопической или робот-ассистированной техники оперирования может позволить выполнять высокое лигирование сосудов при правосторонних опухолях без увеличения времени операции и риска осложнений, обеспечивая лучшие краткосрочные и долгосрочные результаты. В то же время пока такой подход с целью увеличения числа удаляемых лимфатических узлов остается уделом энтузиастов, т.к. для большинства хирургов попытки высокого лигирования при правосторонних опухолях воспринимаются как неоправданно рискованные в связи с необходимостью манипуляций вокруг больших сосудистых структур и опасением их повреждения.

Безусловно, окончательный ответ на вопрос о необходимости увеличения объема лимфодиссекции при правосторонних опухолях даст лишь рандомизированное исследование, однако даже сам факт того, что этот вопрос задан, дает надежду на возможность «исправления» плохого прогноза правосторонних раков, хотя бы на ранних стадиях.

Источник: *www.ascopost.com/News/59110.*

АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НЭО ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Емельянова Г.С., Горбунова В. А.
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Абстракт

Нейроэндокринные опухоли традиционно считают редким заболеванием. Однако успехи и доступность визуализационных и биохимических методов диагностики позволяют чаще выявлять пациентов с нейроэндокринными опухолями (НЭО). Клиницисты различных специальностей должны знать симптоматику, характерную для НЭО, чтобы поставить диагноз в кратчайшие сроки.

Аналоги соматостатина играют ключевую роль в лечении диссеминированных высокодифференцированных НЭО, как функционирующих, так и нефункционирующих. Воздействуя на рецепторы соматостатина, они ингибируют гормональную активность НЭО и оказывают прямой антипролиферативный эффект, увеличивая медиану выживаемости без прогрессирования. Примерно у 10% больных имеются выраженные побочные эффекты при применении октреотида. Октреотид и ланреотид различаются по структуре и аналогами не являются. Так, при непереносимости одного препарата он может быть заменен на другой.

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – относительно редкое заболевание, распространенность которого может составлять приблизительно 7 новых случаев на 100 000 населения в год [Dasari A et al., 2017]. Однако, учитывая, что для большинства НЭО характерен относительно медленный рост и высокая 5-летняя выживаемость, истинная заболеваемость значительно выше и достигает 20 пациентов на 100, 000 человек [Van Der Zwan, 2013]. Кроме того, за последние 40 лет отмечается интенсивный рост заболеваемости НЭО в 6,4 раз [Dasari A et al., 2017]. По данным регистра пациентов с НЭО в России, встречаемость НЭО в РФ существенно ниже показателей общемировой статистики и составляет около 0,11 новых случаев на 100,000 [Горбунова В.А. Нейроэндокринные опухоли, 2015], что вероятнее всего, связано с недостаточным уровнем осведомленности врачей о данной патологии, отсутствием так называемой НЭО-настороженности, и недостаточно хорошим уровнем диагностики.

Клинические проявления

НЭО могут возникать в любых органах и тканях, но наиболее часто локализуются в желудочно-кишечном тракте (62% случаев), легких (22% случаев), реже - в тимусе, молочной железе, почках, гипофизе, предстательной железе, коже, щитовидной железе, надпочечниках, яичниках и др. [Lawrence B , 2011].

НЭО проявляются приливами, тахикардией, потливостью, частым жидким стулом, остеопорозом и остеопенией, также больные могут испытывать беспокойство и депрессию [Rindi G, 2006].

Диагностика НЭО

Из-за гетерогенности, неспецифичности клинических проявлений и хронического течения НЭО диагностика этого заболевания как правило несвоевременная, что в итоге приводит к высокой частоте опухолей на поздней стадии, когда время для лечения уже упущено [Hallet J, 2015; Alonso-Gordoa T., 2015]. До установления диагноза пациенты с НЭО могут испытывать симптомы, связанные с заболеванием, в течение длительного периода времени. Иногда длительность от появления первых симптомов до установления диагноза составляет 9 лет [Vinik AI, 2010].

НЭО различной локализации в подавляющем большинстве случаев протекают бессимптомно. Клинически значимая гиперсекреция серотонина, биогенных аминов и соответствующая картина карциноидного синдрома отмечается приблизительно в 20% случаев у пациентов с НЭО любой локализации и более чем у трети больных с НЭО тонкой кишки [Aggarwal G, et al. 2008]. Так называемые функционально-неактивные НЭО сохраняют способность к синтезу и секреции гормонов, среди которых наиболее часто отмечают хромогранины (до 90% случаев) и панкреатический полипептид (до 70%) [Aggarwal G, et al. 2008].

В соответствии с рекомендациями Европейского общества по НЭО (ENETS), хромогранин А является обязательным маркером биохимического обследования в целях диагностики, мониторинга и прогноза НЭО [Pavel M, 2012]. Хромогранин А характеризуется высокой диагностической чувствительностью при НЭО с локализацией в желудке (95%), подвздошной кишке (80%), бронхолегочной системе (70%) [Делекторская В.В., 2016]. Хромогранин А является обязательным маркером биохимического обследования с целях диагностики, мониторинга и

Продолжение на стр. 10

Начало на стр. 9

прогноза НЭО [Горбунова В.А. Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения. 2015]

Маркерами карциноидного синдрома являются серотонин сыворотки крови и повышение уровня экскреции его основного метаболита, 5-ГИУК (5-гидроксииндолилуксусная кислота), который определяется в суточной моче. Суточная экскреция 5-ГИУК – более стабильный и менее подверженный вариабельности показатель, чем концентрация серотонина в периферической крови, поскольку на него в меньшей степени влияют индивидуальные особенности больных, их психоэмоциональное состояние в момент взятия крови, суточные биоритмы [Любимова Н.В. и др., 2016].

Гистологическая верификация

Для подтверждения диагноза НЭО обязательно проведения гистологического исследования. Выделяют два основных иммуногистохимических маркера НЭО: Хромогранин А (CgA) и Синаптофизин (Syn). В качестве дополнительного маркера возможной чувствительности опухоли к аналогам соматостатина показано определение экспрессии рецепторов соматостатина 2 и 5 типа (SSTR2, SSTR5) [Barbieri F., 2013; Anlauf M. 2011].

Гистологически оценивается степень дифференцировки и пролиферативная активность опухолевых клеток (митотическая активность или индекс пролиферации Ki-67), которые в совокупности определяют степень злокачественности опухоли (grade, грейд) и дальнейшую тактику лечения и прогноз [Martin-Richard M, 2013].

Инструментальные методы обследования

Топическая диагностика и стадирование НЭО основаны на компьютерной и магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением, что позволяет оценить размеры первичной опухоли, связь с соседними анатомическими структурами, оценить регионарные лимфатические узлы, а также наличие отдаленных метастазов [Binderup T, 2008; Oberg K, 2008]. С целью оценки метастатического поражения печени также рекомендуется выполнение УЗИ брюшной полости, однако информативность данного метода, как и других методов визуализации, зависит от квалификации специалиста.

Пожалуй, ключевое значение в топической диагностике НЭО за последнее десятилетие приобрели методы радионуклидной диагностики. Большинство НЭО ЖКТ экспрессируют рецепторы к соматостатину, чаще всего 2-го и 5-го типов. Это является показанием к выполнению соматостатин-рецепторной сцинтиграфии (СРС), в том числе используемой для оценки рецепторного статуса опухоли, что в свою очередь является предиктором эффективности проведения терапии пролонгированными формами аналогов соматостатина, а также радионуклидной терапии с

Таблица 1. *Биохимические маркеры НЭО и карциноидного синдрома*

Тип НЭО	Маркеры
Не-функционирующие	• **Хромогранин А** • Панкреатический полипептид (НЭО ПЖ и ЖКТ)
Функционирующие	**Карциноидный синдром** ***• 5-ГИУК*** ***• Серотонин***
	Карциноидная болезнь сердца (КБС) *Мозговой натрийуретический пропептид (Pro-BNP): ежегодно для наблюдения пациентов с карциноидным синдромом с целью выявления и контроля течения КБС*
	Зутопическая и эктопическая гиперсекреция гормонов
	• Гастрин + РН-метрия; • Инсулин + С-пептид + гликемия • Глюкагон • Соматостатин • Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) • АКТГ, кортизол • Кальцитонин • Паратиреоидный гормон (ПТГ) • Пролактин

бета-излучающими радиофармпрепаратами (РФП), такими как 177Lu-DOTATATE и 90Y-DOTATOC [Баранова О.Д., 2017].

Стратегия лечения НЭО. Роль аналогов соматостатина

Выбор терапевтической стратегии в основном зависит от места локализации первичной опухоли, степени злокачественности, стадии, наличия метастазов, наличия функциональных симптомов и общего состояния пациента [Barbieri F, 2014; NCCN. Clinical Practice Guidelines, 2016]. Эндоскопическая или хирургическая резекция – это стандарт и единственный радикальный метод лечения местно-регионального заболевания [NCCN. Clinical Practice Guidelines, 2016]. При невозможности полного удаления опухоли и метастазов используются лекарственные методы лечения для контроля клинических проявлений и торможения роста опухоли.

Рецепторы соматостатина локализуются на клетках и в первичных очагах, и в метастазах большинства НЭО, что позволяет применять аналоги соматостатина (АСС) в лечении данных опухолей. Ранее считалось, что влияние АСС ограничено облегчением симптомов и улучшением биохимических показателей, однако последние рандомизированные контролируемые исследования PROMID и CLARINET высокой степенью доказательности показали значимый антипролиферативный эффект этой группы лекарственных средств [Caplin ME, et al., 2014; Rinke, Anja, et al. 2009].

Исследование CLARINET, посвященное оценке противоопухолевой активности ланреотида в лечении НЭО, продемонстрировало терапевтическую эффективность препарата у значительно более широкого спектра больных, чем считалось ранее. Ланреотид продемонстрировал свою высокую антипролиферативную активность у больных с высоко- и умереннодифференцированными НЭО (Ki-67 < 10%) желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, а также с неизвестной локализацией первичного очага. Эффективность препарата не зависела от степени метастатического поражения печени [Caplin ME, et al., 2014]. У пациентов, получавших ланреотид Аутожель в основной и открытой фазах исследования, медиана выживаемости без прогрессирования опухоли составила 38,5 мес в общей группе, среди пациентов с НЭО с происхождением из средней кишки -61,5 мес, а у пациентов с НЭО поджелудочной железы- 29,7 мес. [E. Wolin et al. 2017, Alexandria T. Phan et al, 2015]. Удобная форма выпуска ланреотида Аутожель в виде предзаполненного шприца готового для инъекции, позволяет пациентам самостоятельно, либо с помощью близких, проводить инъекции в домашних условиях [Johanson V. et al., 2012].

Описание клинического случая

Больная Б.В.А., 67лет. При диспансеризации в марте 2008г. выявлены множественные метастатические очаги в печени, в биоптатах - участки карцинодиной опухоли, положительная экспрессия хромогранина А, синаптофизина, CDX-2 и виллина. Индекс пролиферации Ki-67 8-10 %. Морфо-иммуногистохимическая картина соответствует атипичному карциноиду желудочно-кишечной локализации. Диагноз по результатам обследования: НЭО из невыявленного первичного очага (предположительно НЭО тонкой кишки), множественные метастазы в печени. Учитывая распространенность опухоли, невозможность применения оперативного пособия, начата химиотерапия капецитабином (всего проведено 6 курсов) в сочетании с ИНФ-α и АСС (Октреотид ЛОНГ/депо 20 мг 1 раз в 28 дней) с положительной динамикой. В декабре 2008 года капецитабин был отменен из-за ладонно-подошвенного синдрома и выраженной гепатотоксичности, продолжена терапия ИНФ-α и пролонгированным октреотидом, которые позволили контролировать заболевание в течение нескольких лет. В апреле 2017 года стали беспокоить частые приливы до 5 раз в сутки, сопровождающиеся повышением АД, тахикардией. При обследовании выявлено увеличение в размерах ранее существовавших метастатических очагов в печени и появление новых; в правых отделах брыжейки тонкой кишки обнаружено узловое формирование 2.2х1.2 см. В крови - высокие уровни маркеров НЭО: серотонин до 1560 нг/мл, хромогранин А до 1509 нг/мл. Учитывая развитие резистентности к октреотиду, препарат был отменен и назначен пролонгированный аналог соматостатина ланреотид Аутожель 120 мг, подкожно 1 раз в 28 дней с быстрым клиническим ответом на лечение: уменьшилось количество приливов (не более 1-2 раз в сутки) и их продолжительность (с 2-3 минут до 1 минуты), снижением маркеров ХгА и серотонина на 15-30%, стабилизацией очагов в печени по данным КТ (рисунок 1). До настоящего времени больная получает ланреотид Аутожель с сохранением контроля над заболеванием.

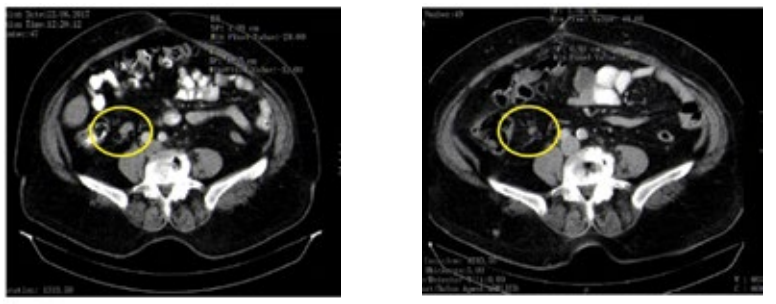
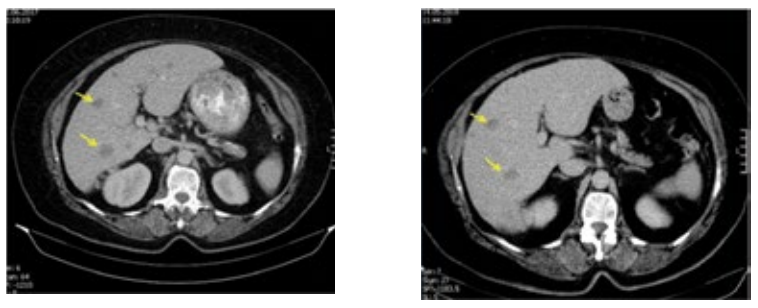


Рисунок 1. *А. Уменьшение узлового образования в брыжейке тонкой кишки с 2.2х1.3 см от 22.06.2017 до 1.1х08 см от 14.05.2018 (данные КТ).*



Б. Стабилизация опухолевого процесса в печени за период с 22.06.2017 до 14.05.2018 (данные КТ).

Заключение

Разнообразие клинического течения заболеваний НЭО и применяемых методов лечения требует вовлечения мультидисциплинарной команды специалистов, включающей гастроэнтеролога, патоморфолога, эндокринолога, рентгенолога, хирурга, онколога, химиотерапевта и требует создание отдельных специализированных консультативных и лечебных центров по НЭО, разработку программ по информированию и обучению врачей.

Аналог соматостатина ланреотид является одним из препаратов выбора терапии 1-й линии у больных с высоко- и умереннодифференцированными НЭО независимо от объема метастатического поражения печени и функционального статуса опухоли. Также ланреотид может успешно применяться и быть эффективным в случае резистентности к терапии октреотидом или его плохой переносимости.

Литература

1. Aggarwal, Gaurav, K. A. M. I. L. Obideen, and Mohammad Wehbi. "Carcinoid tumors: what should increase our suspicion?." Cleveland Clinic journal of medicine 75.12 (2008): 849-855.

2. Alonso-Gordoa T, Capdevila J and Grande E. GEP-NETs update: Biotherapy for neuroendocrine tumours. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies 2015;172:R31-46.

3. Anlauf M. Neuroendocrine neoplasms of the gastroenteropancreatic system: pathology and classification. Hormone and metabolic research. Hormon- und Stoffwechselforschung. Hormones et metabolisme 2011; 43:825-31

4. Barbieri F, Albertelli M, Grillo F, et al. Neuroendocrine tumors: insights into innovative therapeutic options and rational development of targeted therapies. Drug discovery today 2014;19:458-468.

5. Barbieri F, Bajetto A, Pattarozzi A, et al. Peptide receptor targeting in cancer: the somatostatin paradigm. International journal of peptides 2013;2013:926295.

6. Binderup T, Knigge U, Mellon Mogensen A, et al. Quantitative gene expression of somatostatin receptors and noradrenaline transporter underlying scintigraphic results in patients with neuroendocrine tumors. Neuroendocrinology. 2008;87(4): 223-232. doi: 10.1159/000113128

7. Caplin, Martyn E., et al. "Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors." New England Journal of Medicine 371.3 (2014): 224-233.

8. Dasari A et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. JAMA oncology 3.10 (2017): 1335-1342.

9. Hallet J, Law CH, Cukier M, et al. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. Cancer 2015;121:589-597.

10. Johanson V. et al. Randomized crossover study in patients with neuroendocrine tumors to assess patient preference for lanreotide Autogel® given by either self/partner or a health care professional //Patient preference and adherence, 2012, 6. с 703.

11. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Endocrinology and metabolism clinics of North America 2011;40:1-18, vii.

12. Martin-Richard M, Massuti B, Pineda E, et al. Antiproliferative effects of lanreotide autogel in patients with progressive, well- differentiated neuroendocrine tumours: a Spanish, multicentre, open-label, single arm phase II study. BMC cancer 2013;13:427.

13. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2 (Accessed 21 July 2016, at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/ pdf/neuroendocrine.pdf)

14. Oberg K, Jelic S, Group EGW.

Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2008;19 Suppl 2:ii104-105. doi: 10.1093/annonc/mdn117.

15. Pavel M, Baudin E, Couvelard A et al.; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. Neuroendocrinology. 2012; 95 (2): 157-76.

16. Pavel, Marianne, et al. "ENETS consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site." Neuroendocrinology 103.2 (2016): 172-185.

17. Alexandria T. Phan, Martyn E. Caplin et al. Effects of lanreotide Depot/ Autogel in pancreatic neuroendocrine tumors: a subgroup analysis from the CLARINET study ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, San Francisco, CA, USA, January 15–17, 2015

18. Rindi G, Kloppel G, Alhman H, et al. TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. Virchows Archiv : an international journal of pathology 2006;449:395-401

19. Rinke, Anja, et al. "Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group." J Clin Oncol 27.28 (2009): 4656-4663.

20. Van Der Zwan, Jan Maarten, et al. "Rare neuroendocrine tumours: results of the surveillance of rare cancers in Europe project." European journal of cancer 49.11 (2013): 2565-2578.

21. Vinik AI, Woltering EA, Warner RR, et al. NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. Pancreas 2010;39:713-734.

22. E. Wolin , M. Pavel et al. Final progression-free survival analyses for lanreotide autogel/depot 120 mg in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors: the CLARINET extension study ASCO Annual Meeting, Чикаго, США, 2-6 июня, 2017

23. Баранова О.Д., Румянцев П.О., Слащук К.Ю. и др. Радионуклидная визуализация и терапия у пациентов с нейроэндокринными опухолями. Эндокринная хирургия, 2017. Т.11, №4.

24. Делекторская В.В. Морфологическая классификация нейроэндокринных новообразований пищеварительной системы: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы. Успехи молекулярной онкологии. Том 3, с. 56-66; 2016.

25. Любимова Н.В., Кушлинский Н.Е., Томс М.Г и др. Диагностическое значение биохимических маркеров нейроэндокринных опухолей. Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61 (7): 397-401

26. Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения. Под ред. проф. В.А. Горбуновой. Издательский дом «Кодекс», 2015г.

Информация предоставлена компанией Ipsen. Публикуется в редакции авторов.

НУЖЕН ЛИ СКРИНИНГ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ? ЛУЧШЕ УЧИТЬСЯ НА ЧУЖИХ ОШИБКАХ



Носов Дмитрий Александрович, ФГБУ ЦКБ Управления делами Президента РФ, Москва

Еще один крупный мета-анализ подтвердил неэффективность популяционного скрининга рака предстательной железы с помощью определения ПСА в крови. Скрининг не оказывал никакого эффекта на снижение показателей общей смертности и смертности, связанной непосредственно с самим заболеванием [1].

В данный мета-анализ вошли результаты 5 крупных рандомизированных исследований, в которые начиная с 1988 года было включено в общей сложности 721 718 мужчин в возрасте от 40 до 80 лет. Максимальное среднее время наблюдения за участниками исследований достигло 18 лет. Скрининг подразумевал определение уровня ПСА в комбинации с пальцевым ректальным исследованием или без него. В зависимости от дизайна клинического исследования интервал между скрининговыми процедурами варьировал от 1 года до 4 лет. В случае превышения уровня порогового значения ПСА (чаще всего >3 нг/мл) проводились стандартные диагностические процедуры, включая биопсию предстательной железы. В контрольной группе мужчины наблюдались в соответствии со стандартами рутинной клинической практики.

Результатом скрининга явилось только увеличение заболеваемости раком предстательной железы за счет выявления ранних (I-II ст.) стадий. В абсолютных значениях – это 7 дополнительных пациентов на каждых 1000 человек, включенных в группу активного скрининга, в сравнении с группой контроля.

При этом смертность от всех причин в группе скрининга и контрольной группе оказалась одинаковой вне зависимости от возраста участников исследования. Скрининг оказывал лишь возможный минимальный эффект на снижение смертности непосредственно от рака предстательной железы, который выражался в том, что через 10 лет наблюдения на каждых 1000 участников в группе скрининга было на 1 смертельный исход меньше в сравнении с контрольной группой. Сомнительный выигрыш в смертности достигался ценой осложнений, связанных с диагностическими и последующими лечебными процедурами. На каждых 1000 участников, включенных в группу скрининга, дополнительно у 1, 3 и 25 мужчин наблюдались септические осложнения, недержание мочи и эректильная дисфункция соответственно.

Анализируя исторический опыт, необходимо вспомнить, что ПСА тест должен был изначально использоваться лишь в качестве инструмента мониторинга за лечением пациентов РПЖ. Но начиная с 1993 г. он был одобрен в США в качестве инструмента для проведения популяционного скрининга рака предстательной железы. В дальнейшем ежегодно на определение ПСА у асимптомных мужчин старше 50 лет в рамках скрининговых программ государство тратило 3 млрд. долларов, что составляло более половины бюджета, выделяемого Национальному институту рака (NCI). К этому необходимо прибавить затраты, связанные с последующими лечебными мероприятиями. Практически 25-летний опыт использования данного теста именно в этом качестве потерпел невиданное фиаско. Рак предстательной железы, который выявлялся с помощью скрининговых мероприятий, не требовал вообще никакого лечения в 30% случаев, т.к. являлся неагрессивным по своей природе и никогда бы не проявился в течение жизни. Во всех других случаях рак предстательной железы, выявленный в ходе стандартной клинической практики, т.е. при появлении минимальных симптомов или жалоб со стороны пациента при самостоятельном обращении его к врачу, может с тем же успехом быть подвергнут лечению, как и рак, выявленный в результате скрининга, без всякого ущерба для продолжительности жизни больного. Единственный «плюсом» скрининговых программ явилась возросшая нагрузка на урологов, связанная с необходимостью проведения диагностических и лечебных мероприятий. Как сказал Ричард Аблин (США), который был одним из открывателей ПСА, в своей книге «Великая мистификация с предстательной железой»: «Я считаю, что использование ПСА теста для скрининга асимптомного рака у мужчин было инициировано ради денег, ради очень больших денег».

Безусловно, неэффективность скрининговых программ связана, с одной стороны, с непониманием четких критериев, ассоциированных с повышенным риском развития рака предстательной железы (наследственность, расовая принадлежность и т.д.), а с другой – с отсутствием дополнительных молекулярных тестов, которые позволили бы понять, какие именно опухоли, выявленные в ходе скрининга, являются агрессивными и требуют немедленного лечения.

Негативные результаты скрининговых мероприятий заставляют нас еще раз задуматься над необходимостью тщательного анализа целей, дизайна и экономической эффективности любых скрининговых программ еще на этапе их планирования.

Литература:

Ilic Dragan, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. BMJ 2018; 362: k3519. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.k3519 (Published 5 September 2018).

СУНИТИНИБ В АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ВЫСОКОГО РИСКА. АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ В ИССЛЕДОВАНИИ S-TRAC

Согласно данным исследования 3 фазы S-TRAC, сунитиниб после нефрэктомии на 24% увеличивает выживаемость без прогрессирования (ВБП) у больных почечно-клеточным раком (ПКР) высокого риска. В статье, недавно опубликованной в Annals of Oncology, исследователи оценили качество жизни пациентов.

В исследовании 3 фазы S-TRAC приняли участие более 600 больных ПКР, которые после нефрэктомии, находясь в группе высокого риска, принимали плацебо или сунитиниб 50 мг в режиме 4/2. Лечение продолжалось до 9 циклов или до прогрессирования или непереносимой токсичности. Сунитиниб на 24% снижал риск рецидива во всей популяции исследования и особенно в группе больных с наибольшим риском (Т3/Т4 с изменениями в лимфоузлах) – на 27%.

В группе сунитиниба пациенты получали лечение в среднем 9,5 месяца, в группе плацебо – 10,3 месяца. Из 306 пациентов, которые получали сунитиниб, 71% продолжали лечение более 8 месяцев (6 циклов), 56% получили весь запланированный объем. Нежелательные явления в группе сунитиниба реализовывались в среднем в течение первого месяца лечения. Допускали задержки лечения и редукция дозы до 37,5 мг в сутки. Медиана времени до первой редукции дозы составила 2,9 месяца. Если задержка лечения составляла более 6 недель или требовалась редукция дозы более чем 37,5 мг, пациента исключали из исследования.

В группе сунитиниба общий соматический статус при использовании шкалы EORTCQLQ-C30 был значительно ниже. Пациенты докладывали о симптомах, характерных для сунитиниба: снижение аппетита, диарея. Наиболее частыми нежелательными явлениями были диарея (56,9% в группе сунитиниба против 21,4% в группе плацебо), ладонно-подошвенный синдром (ЛПС; 50,3% против 10,2%), артериальная гипертензия (36,9% против 11,8%).

В общей сложности уровень нежелательных явлений соответствовал данным, известным для сунитиниба ранее (например, при применении при метастатическом ПКР). Исключение составил ЛПС 3-4 ст., который чаще встречался в исследовании S-TRAC. Также ЛПС часто встречался в исследовании ASSURE с сорафенибом и сунитинибом и в исследовании PROTECT с пазопанибом.

«Исследование ASSURE оценивало эффективность и безопасность адъювантного лечения сунитинибом и сорафенибом у больных ПКР, но не выявило увеличения ВБП, – пишут авторы исследования. – Более того, исследование ASSURE было завершено преждевременно из-за высокого профиля токсичности. Разница в результатах S-TRAC и ASSURE обусловлена, вероятно, различиями в популяции пациентов и дизайне. Управление нежелательными явлениями в S-TRAC позволило пациентам дольше получать лечение, средняя кумулятивная доза сунитиниба также получилась больше». В итоге в исследовании ASSURE весь запланированный объем лечения получили 40% пациентов, в S-TRAC – 56%.

Sumanta Kumar Pal Авторы исследования приходят к выводу, что профиль безопасности сунитиниба был в общей сложности приемлемым. «Пациенты, получавшие сунитиниб, действительно имели более низкие показатели общего соматического статуса по данным EORTCQLQ-C30, – говорит Sumanta Kumar Pal, содиректор Kidney Cancer Program, City of Hope (Калифорния, США). – Более 40% пациентов [в исследовании S-TRAC] прекратили лечение из-за токсичности, а именно диареи или слабости. Учитывая это, я бы обратил внимание на другие исследования. Например те, которые изучают действие адъювантной иммунотерапии для локализованного ПКР. С учетом данных, которые мы имеем по адъювантной иммунотерапии меланомы и рака легкого, результаты могут быть вполне многообещающими».

Источники:

1. Staehler M, et al. Adjuvant sunitinib in patients with high-risk renal cell carcinoma: safety, therapy management, and patient-reported outcomes in the S-TRAC trial. Annals of Oncology, mdy329. Published: August 23, 2018.

2. Practice Update. Adjuvant Sunitinib in Patients With High-Risk Renal Cell Carcinoma. Journal Scan/Research. Published: September 6, 2018.

ПОДМЫШЕЧНАЯ ЛИМФОДИССЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ РАННИМ РМЖ ПРИ НАЛИЧИИ МИКРОМЕТАСТАЗОВ В СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФОУЗЛАХ НЕ УВЕЛИЧИВАЕТ БЕЗРЕЦИДИВНУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ. ИССЛЕДОВАНИЕ IBCSG 23-01

Опубликованы отдаленные результаты исследования 3 фазы IBCSG 23-01, из которых следует, что подмышечная лимфодиссекция у больных ранним раком молочной железы (РМЖ) при наличии микрометастазов в сторожевых лимфоузлах не увеличивает безрецидивную выживаемость (БВ).

В этом рандомизированном исследовании 3 фазы с дизайном non-inferiority приняли участие 27 центров в 9 странах. В него включали больных ранним РМЖ, максимальный размер опухоли которых составлял 5 см и менее. У пациенток были верифицированы микрометастазы в один или более сторожевых лимфоузлов, максимальный размер которых не превышал 2 мм и которые не нарушали целостность капсулы лимфоузлов. Пациенты были рандомизированы в группы 1:1, стратификацию проводили в зависимости от центра и менопаузального статуса. Первичной конечной точной была БВ.

В исследовании приняли участие 934 пациентки, которые были рандомизированы в группу подмышечной лимфодиссекции (N=465) или в группу наблюдения (N=469). Три пациентки вышли из протокола после рандомизации. БВ за 9,7 лет наблюдения составила 76,8% в группе, где не выполняли лимфодиссекцию, и 74,9% в группе лимфодиссекции (отношение рисков 0,85; p=0,0024 для non-inferiority). Отсроченные послеоперационные осложнения включали лимфедему любой степени тяжести у 16 (4%) из 453 пациенток в группе без лимфодиссекции и у 60 (13%) из 447 пациенток в группе лимфодиссекции. Сенсорная нейропатия любой степени встречалась у 57 (13%) против 85 (19%) пациенток соответственно. Моторная нейропатия любой степени встречалась у 14 (3%) и 40 (9%) пациенток соответственно.

В итоге результаты европейского исследования IBCSG 23-01 при медиане наблюдения 9,7 лет соответствуют данным, полученным в американском исследовании Z0011 после 10 лет наблюдения. Эти данные поддерживают общераспространенную практику, когда у больных ранним РМЖ при наличии микрометастазов в сторожевых лимфоузлах подмышечную лимфодиссекцию не проводят.

Анализируя новые данные, Henry M. Kuerer из MD Anderson Cancer Center (Хьюстон, США) отмечает, что хотя количество местных рецидивов было невелико, чаще они случались в группе, где лимфодиссекцию не проводили: 8 (2%) из 467 пациенток в группе без лимфодиссекции против 2 (<1%) из 464 в группе лимфодиссекции. Кроме того, очень мало больных были прооперированы радикально: 86 (9%) из 931, что не позволяет делать однозначные выводы в этой группе. Тем не менее, рецидивы со стороны подмышечных лимфоузлов были зафиксированы у 2 (2%) из 86 пациенток. Эти данные не уступают группе, где выполнялась органосохранная операция.

В настоящий момент проходит исследование 3 фазы POSNOC (Великобритания), в котором оценивают тактику ведения пациентов с макрометастазами в сторожевых лимфоузлах. Пациенткам проводят лимфодиссекцию, лучевую терапию на аксиллярную область или динамически наблюдают. Ожидается, что исследование завершится в 2021 году и в нем примут участие более 1000 пациентов. Кроме того, поскольку подтип РМЖ играет ведущую роль в прогнозе заболевания, необходимость проведения биопсии сторожевого лимфоузла при клинически неопределяемых лимфоузлах также обсуждается. Предполагают, что ответ на эти вопросы дадут результаты другого исследования – итальянского SOUND, в котором будут оценивать целесообразность биопсии сторожевого лимфоузла при некоторых специфических подтипах РМЖ.

Источники:

1. Viviana Galimberti. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. The Lancet Oncology. Published: September 5, 2018.

2. Kuerer HM. More evidence for further minimisation of breast-cancer surgery. The Lancet Oncology. Published: September 5, 2018.

ПОЧЕМУ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НЕ ПОВОД ОПУСКАТЬ РУКИ?

В России стартовала всероссийская социальная кампания “Поднимите руки!”, направленная на повышение информированности женщин о важности ранней диагностики рака молочной железы и оказание комплексной поддержки тем, у кого заболевание выявлено на поздних стадиях. Организаторы проекта – фармацевтическая компания «Новартис» и ассоциация онкологических пациентов «Здравствуй!» - планируют провести информационную кампанию, направленную на повышение мотивации женщин пройти маммографическое обследование и получить, при необходимости, консультацию специалиста.

Рак молочной железы – наиболее частая из всех форм злокачественных новообразований у женщин и одна из главных причин женской смертности. В России в 2017 году этот диагноз был поставлен более 70 000 пациенткам, причем почти у 30% из них заболевание было выявлено на 3-й и 4-й стадиях1, когда прогноз выживаемости гораздо менее оптимистичен.

«При раке молочной железы, равно как и при любом другом злокачественном новообразовании, стадия, на которой он выявлен, играет важное значение для пациента с точки зрения его выживаемости. Сегодня в арсенале врачей есть такие подходы, которые позволяют провести радикальное лечение, если оно диагностировано своевременно. - говорит Снеговой А. В., д.м.н., заведующий отделением амбулаторной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России - В случае обнаружения множественных метастазов в других органах, мы не можем говорить о возможности радикального лечения, но при этом шанс на определенные позитивные результаты есть всегда. Благодаря многочисленным вариантам лечения и препаратам, которые способны снизить агрессивность распространения заболевания, сегодня метастатический рак молочной железы - это вовсе не повод опускать руки».

Специалисты уверены, что женщины, у которых злокачественная опухоль выявлена на поздних стадиях, нуждаются в корректной информации о своем заболевании, а также во всесторонней поддержке. Так, например, в США уже в течение многих лет 13 октября отмечается день повышения осведомленности о метастатическом раке молочной железы.

«Я сразу начала рассказывать о своей болезни друзьям, родственникам, в социальных сетях. Это мне помогло, потому что мне начали звонить знакомые, которые делились своими историями – живы, здоровы, и все хорошо, - рассказывает свою историю Яна, пациентка, 41 год и которой врачи поставили диагноз «4 стадия рака молочной железы с метастазами в легких. - *Это так важно, когда есть информация о примерах успешного лечения! Я не могла молчать, молчание убивало бы меня изнутри. Я признавалась, что у меня есть проблемы и кричала всему миру: «Помогите мне их решить!» Я считаю, что в этой ситуации ты очень слабый человек, ситуация сильнее тебя. И сама ты здесь не справишься, мы здесь все слабы, и нам нужна помощь».*

Проинформировать женщин о том, что регулярная маммография повышает шансы на их счастливое будущее, а также рассказать о том, что выявленный даже на поздней стадии рак молочной железы не является приговором и пациентам нужно верить в себя, призвана программа «Поднимите руки!».

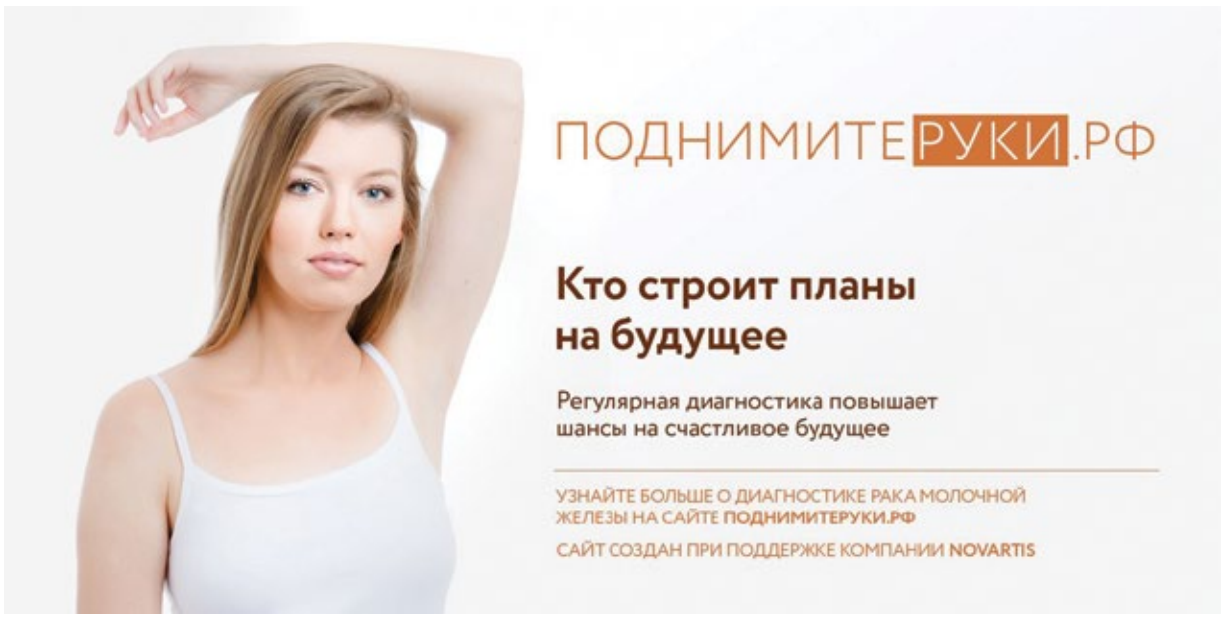
«Участниками нашей Ассоциации являются онкопациенты, которые прошли путь от постановки диагноза до ремиссии, через тяжелое многолетнее лечение, от отчаяния до веры. И мы как никто другой понимаем, что поддержка со стороны семьи, друзей и таких же как он – это важная составляющая эффективности лечения. - говорит Ирина Боровова, президент ассоциации онкологических пациентов «Здравствуй!». – Именно поэтому мы, обладая ресурсами общественных организаций, врачей, психологов, юристов и представителей бизнеса, стали одними из инициаторов кампании «Поднимите руки!».

Ядро программы – сайт поднимитеруки.рф, содержащий всю необходимую информацию для женщин, которые хотят узнать больше о раке молочной железы и о том, где и когда они могут пройти бесплатное обследование и получить консультацию специалиста. На нем же есть еще один раздел для тех, у кого это злокачественное новообразование было обнаружено. В нем рассказывается о современных методах лечения и реабилитации, также же есть возможность получить психологическую помощь и узнать истории пациентов, которые не опустили руки, успешно борются или уже победили болезнь.

«Известно, что при профилактическом осмотре маммолог просит женщину поднять руки. Именно так появилось название социального проекта, который мы инициировали, - отметила Наталья Колерова, генеральный менеджер департамента онкологических препаратов «Новартис». – *Но что делать тем, кому был поставлен диагноз «метастатический рак молочной железы»? Ни в коем случае не отчаиваться, продолжать лечение, сотрудничать с врачом в поисках новых решений в рамках доказательной медицины. Мы призываем: «Не опускайте руки!», - ведь вера в себя – это тоже значительная составляющая эффективного лечения. Мы же вместе с врачами готовы оказать пациенткам всестороннюю поддержку».*

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой, http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2017.pdf

Информация предоставлена компанией Novartis. Публикуется в предоставленной редакции..



КОНГРЕСС ESMO 2018

ПАЛБОЦИКЛИБ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ГОРМОНОЗАВИСИМОМ HER2-НЕГАТИВНОМ РМЖ НА ПОЛГОДА УВЕЛИЧИВАЕТ ОБЩУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ. ИССЛЕДОВАНИЕ PALOMA-3

Палбоциклиб в комбинации с фулвестрантом на 6,9 мес. увеличивает общую выживаемость (ОВ) у больных метастатическим гормонозависимым HER2-негативным раком молочной железы (РМЖ), которые имели прогрессирование болезни на предшествующей гормональной терапии.

В этом проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании 3 фазы принял участие 521 человек. Их рандомизировали 2:1 в группы палбоциклиб 125 мг внутрь ежедневно в течение 3 недель, далее 1 неделя перерыв + фулвестрант 500 мг и плацебо + фулвестрант. Пациентки в пре- и перименопаузе также получали гозерелин. Ранее было показано, что комбинация с палбоциклибом увеличивает медиану выживаемости без прогрессирования на 6,6 мес. (11,2 мес. против 4,6 мес.), снижая риск прогрессирования или смерти вдвое (отношение рисков 0,50; P<0,000001). На ESMO 2018 авторы доложили о результатах ОВ.

Медиана наблюдения составила 44,8 мес. Абсолютная разница в ОВ составила 6,9 мес. в пользу палбоциклиба (34,9 мес. против 28,0 мес., p=0,043). У пациенток, опухоль которых сохранила чувствительность к предыдущей линии ГТ, абсолютный выигрыш в ОВ составил 10,0 мес. (39,7 мес. против 29,7 мес.). У больных с отсутствием висцеральных метастазов выигрыш в ОВ составил 11,5 мес. (46,9 мес. против 35,4 мес.). Время до окончания последующей линии лечения составило 18,8 мес. в группе палбоциклиба и 14,1 . в группе плацебо (ОР 0,68; P<0,0001). Изменение медианы ОВ не зависело от мутационного статуса ESR1 или предшествующих линий терапии. Медиана времени до последующей линии терапии была примерно одинаковой в обеих группах. Медиана времени до применения химиотерапии составила 17,5 мес. в группе палбоциклиба и 8,8 мес. в группе плацебо (ОР 0,58; P<0,000001). Никаких новых нежелательных явлений не было зарегистрировано.

«Это первое исследование, которое демонстрирует, что преимущество в ВБП трансформируется в абсолютное преимущество в ОВ во всей популяции, – говорит ведущий автор исследования проф. Massimo Cristofanilli из Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University (Чикаго, США). – Более того, это лечение дает разительное преимущество тем больным, опухоль которых сохранила чувствительность к предыдущей линии ГТ – практически в 10 месяцев».

Другие эксперты тоже отмечают, что результаты этого исследования все ждали с большим интересом. «Всем было ясно, что клиническое преимущество ингибиторов циклин-зависмых киназ 4-6 типа неоспоримо, однако было интересно, транслируются ли эти результаты в преимущество ОВ, – говорит д-р Carmen Criscitiello из European Institute of Oncology (Милан, Италия). – И да, впервые в рандомизированном исследовании 3 фазы было показано увеличение ОВ для больных метастатическим гормонозависимым HER2-негативным РМЖ». Тем не менее, добавляет она, поскольку исследование было запланировано так, чтобы проанализировать ОВ, его данные нужно принимать осторожно. Или, во всяком случае, следует дождаться, когда другие препараты этого класса подтвердят успех палбоциклиба.

Д-р Matteo Lambertini из Institut Jules Bordet (Брюссель, Бельгия), соглашается: «Нужно дождаться более зрелых данных по ОВ, чтобы иметь более четкое представление о том, что дают эти довольно дорогие препараты. Те скудные данные, что у нас были, теперь значительно обогащены результатами PALOMA-3, которые явно демонстрируют, что эти препараты должны быть широко доступны для больных гормонозависимым HER2-негативным РМЖ. Наверное, нужны дополнительные исследования, в том числе те, которые выделят подгруппу пациентов, которые выиграют только от гормональной терапии».

Результаты исследования PALOMA-3 воодушевили многих. В настоящий момент идут два больших рандомизированных исследования – PENELOPE-B и PALLAS, которые изучают действие палбоциклиба в адъювантной терапии раннего РМЖ.

Источники:

1. New option for women with advanced breast cancer resistant to hormone therapy [ESMO 2018 Press Release]. Published: 20 Oct 2018.
2. ESMO congress 2018.

АТЕЗОЛИЗУМАБ СНИЖАЕТ РИСК ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НА 20% В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ТРОЙНОМ НЕГАТИВНОМ РМЖ. ИССЛЕДОВАНИЕ IMPASSION 130

Атезолизумаб в комбинации с наб-паклитакселом в первой линии лечения метастатического тройного негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) сокращает риск прогрессирования или смерти на 20%. В популяции пациентов с экспрессий PD-L1 более 1% этот показатель составляет 38%.

В этом рандомизированном двойном-слепом исследовании 3 фазы приняли участие 902 больных метастатическим ТНРМЖ, которые не получали ранее лечение по поводу метастатической болезни. Средний возраст больных составил 55-56 лет, 60% имели статус ECOG 0, 63% получали нео/адъювантную химиотерапию. Стратификацию проводили на основе полученных ранее таксанов, наличия метастазов в печени и статуса опухоли по PD-L1 (положительный – более 1%). Пациентки были рандомизированы 1:1 в группы атезолизумаб 840 мг дни 1, 15 (или плацебо) + наб-паклитаксел 100 мг/м2 в дни 1, 8, 15 каждые 28 дней до прогрессирования. Первичными конечными точками были ВБП и ОВ во всей популяции и отдельно в популяции пациентов PD-L1(+).

Медиана наблюдения составила 12,9 мес. Медиана ВБП для всей популяции составила 7,2 мес. в группе атезолизумаба и 5,0 мес. в группе плацебо (отношение рисков 0,62; p=0,0025), в популяции PD-L1(+) – 7,5 мес. и 5,0 мес. соответственно (ОР 0,62; p<0,0001). Промежуточные данные ОВ для всей популяции составили 21,3 мес. в группе атезолизумаба и 17,6 мес. в группе плацебо (ОР 0,84; p=0,0840), в популяции PD-L1(+) – 25,0 мес. против 15,5 мес. соответственно (ОР 0,62; p=0,0035). Исследователи полагают, что медиана ОВ не достигла статистической значимости в общей популяции в силу короткого периода наблюдения.

Нежелательные явления, по большей части, были следствием химиотерапии и значительно не различались между группами. В группе атезолизумаба незначительно чаще отмечали явления тошноты и кашля. Нежелательные явления, характерные для иммунопрепаратов, встречались редко. Наиболее часто исследователи отмечали развитие гипотиреоза (17,3% в группе атезолизумаба и 4,3% в группе плацебо).

Профессор Peter Schmid, ведущий автор исследования, говорит, что атезолизумаб стал первым препаратом с момента начала эпохи таргетной терапии, который улучшил ВБП у больных метастатическим ТНРМЖ. Он должен изменить существующую клиническую практику. С ним соглашается и клинический онколог Marleen Kok из Netherlands Cancer Institute. «Это первое рандомизированное исследование 3 фазы, которое показало, что добавление иммунотерапии к стандартной химиотерапии увеличивает ВБП у больных метастатическим ТНРМЖ, – говорит он. – Особенно это касается пациентов с PD-L1(+). В то время как преимущество в ВБП в этой подгруппе было относительно невелико, выигрыш в ОВ составил порядка 10 месяцев. Около 40% всех пациентов имели PD-L1(+). Вполне возможно, что результаты IMpassion 130 изменят стандарты лечения ТНРМЖ».

Источники:

1. Some patients with metastatic triple negative breast cancer live longer with immunotherapy [ESMO 2018 Press Release]. Published: 20 Oct 2018.
2. ESMO congress 2018.

БОЛЬНЫМ РАННИМ HER-2-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ РМЖ НИЗКОГО И СРЕДНЕГО РИСКА ДОСТАТОЧНО 9 НЕДЕЛЬ ТЕРАПИИ ТРАСТУЗУМАБОМ. ИССЛЕДОВАНИЕ SHORTHER

У больных HER-2-положительным ранним раком молочной железы (РМЖ) низкого и среднего риска 5-летняя безрецидивная выживаемость (БВ) при применении трастузумаба в течение 9 недель равна 88% - примерно столько же, сколько при адъювантной терапии в течение одного года. Количество сердечно-сосудистых осложнений при этом в 3 раза ниже.

В этом исследовании 3 фазы 1254 пациентки с ранним HER-2-положительным РМЖ, были рандомизированы в 2 группы. Все пациентки получали адъювантную химиотерапию. Средний возраст составил 55 лет, у 37,3% - была стадия I, у 40% - стадия IIA, у 20,6% - IIB, у 2,1% - III. Треть пациенток имела от 1 до 3 положительных лимфоузлов, 16% - более четырех. Гормонозависимые опухоли были у 68% больных. Все характеристики были сбалансированы между двумя группами. Первая группа получала трастузумаб в течение 9 недель, вторая – в течение одного года. Те пациентки, которым была показана лучевая терапия или гормонотерапия, получали лечение после химиотерапии. Дизайн исследования был запланирован как non-inferiority. Первичной конечной точкой исследования была БВ.

Медиана наблюдения составила 6 лет. Отношение рисков для того, чтобы экспериментальная схема лечения была признана не хуже стандартной, должно было составить 1,29. При многофакторном анализе были выделены три подгруппы пациентов: низкого риска (опухоль менее 2 см и нет метастазов в лимфатические узлы), среднего риска (T менее 2 см и любые N или T более двух и N 0-3) и высокого риска (T более 2 см и N 4+). Они составили 37,5%, 51,9% и 10,5% популяции соответственно. Медиана 5-летней БВ значительно не различалась между двумя группами у пациенток низкого и среднего риска (89% всех пациенток в исследовании). Она составила 89% в стандартной группе, 88% - в экспериментальной (ОР 1,02). При этом риск кардиологических нежелательных явлений был значительно выше в стандартной группе: 12,8% против 4,5% (ОР 2,88).

Автор исследования Pierfranco Conte из Instituto Oncologico Veneto (Италия) признает, что у исследования есть свои ограничения, поэтому нельзя с полной уверенностью полагаться на его результаты. Тем не менее, считает он, эти данные предполагают, что лечащий врач может прекратить лечение трастузумабом до завершения полного объема у тех пациенток, у кого есть существенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений или уже они развились, а также тех, кто не может себе позволить пройти весь объем лечения по финансовым причинам. При условии, конечно, что у них низкий или средний риск развития рецидива РМЖ. «Так, по данным нашего анализа адъювантная треапия трастузумабом в течение 1 года остается стандартом лечения больных ранним HER-2-положительным РМЖ», - говорит он.

Ранее в этом году на ASCO 2018 доложили результаты исследования 3 фазы PERSEPHONE, которое показало, что у больных HER-2-позитивным РМЖ адъювантная терапия трастузумабом в течение 6 месяцев не только обладает сопоставимой эффективностью по сравнению с 12 месяцами, но и в два раза снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений.

На ESMOавторы исследования PERSEPHONE, как и планировали, доложили о результатах подсчета финансовых затрат. Они выяснили, что средние расходы на одну пациентку при лечении трастузумабом в течение полугода составили 2 538,64 евро. При лечении пациентки в течение 12 месяцев эти затраты вырастают до 12 333,83 евро. Разница, таким образом, составляет почти 10 тысяч евро.

Claire Hulme, профессор экономики в Academic Unit of Health Economics, University of Leeds (Великобритания) выражает надежду, что сокращение финансовых затрат на лечение позволит повысить его доступность. Тем не менее, авторы исследования также не готовы утверждать, что короткий курс адъювантной терапии трастузумабом должен вытеснить стандартный. Возможно, считают они, сначала нужно выделить для этого клинические группы пациентов, которые больше выиграют от того или иного варианта лечения.

Источники:

1. Study indicates HER2+ early breast cancers where shorter-course trastuzumab could be an option [ESMO 2018 Press Release] Date: 19 Oct 2018
2. Pier Franco Conte et al. 9 weeks vs 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: Results of the phase III multicentric Italian study Short-HER. Journal of Clinical Oncology 35, no. 15_suppl (May 20 2017) 501-501.

КАЖДАЯ ШЕСТАЯ ПАЦИЕНТКА С РАННИМ РМЖ НАРУШАЕТ РЕЖИМ ПРИМЕНЕНИЯ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Практически каждая шестая пациентка, которая получает тамоксифен в качестве адъювантной терапии по поводу раннего рака молочной железы (РМЖ), не соблюдает режим лечения, а каждая десятая – самовольно его прерывает. Эти данные представили французские ученые на конгрессе ESMO в Мюнхене.

«Этот вопрос важен, поскольку несоблюдение режима гормональной терапии (соблюдение менее 80% предписанного плана лечения) может быть связано с высоким риском смертности и рецидива РМЖ», – говорит ведущий автор исследования Barbara Pistilli из Institut Gustave Roussy (Франция).

В исследование вошла когорта больных из CANTO – это проспективное исследование, которое изучает отдаленные результаты и нежелательные последствия лечения РМЖ. В оригинальном исследовании принимают участие более 12 тысяч пациентов. Barbara Pistilli и ее коллеги для своей работы отобрали 1799 больных. Это пациентки в пременопаузе, которые принимают тамоксифен по поводу раннего (стадии I-III) РМЖ. Исследователи измеряли сывороточную концентрацию тамоксифена у этих женщин через 1 год, 3 года и 5 лет после начала адъювантной гормонотерапии. Затем эти данные сравнивали с данными опроса пациенток.

Результаты анализа сывороточной концентрации тамоксифена показали, что 16% (188/1177) пациенток уже через год нарушают режим применения адъювантной гормональной терапии (менее 60 нг/мл). У каждой десятой пациентки (10,7%) тамоксифен в крови не определялся вообще – получается, они его не принимали вовсе. Половина этих больных утверждали, что они принимают препарат, как положено. Еще 5,3% пациенток грубо нарушали режим, концентрация тамоксифена в их сыворотке была ниже плато, ожидаемого уже через 3 месяца лечения.

Исследователи были ошеломлены такими результатами. *«Нам следует выяснить у пациенток, в чем причина таких результатов,* - говорит Pistilli. - *Вполне возможно, что дело в нежелательных явлениях терапии. Нужно, чтобы пациентки могли открыто обсуждать эти вопросы и не скрывали того, что они бросили терапию. Кроме того, нужно точно определить, для кого из них прерывание гормонального лечения несет наибольший риск – и мы будем прицельно помогать этим больным бороться с нежелательными явлениями и поможем наладить им режим».*

Giuseppe Curigliano из European Institute of Oncology, University of Milan (Италия) считает, что отсутствие приверженности к адъювантной гормональной терапии – недооцененная и малоосвещаемая проблема, которая, тем не менее, ставит под сомнение эффективность этого лечения. Учитывая то, что многие женщины в пременопаузе и с более высоким риском принимают ингибиторы ароматазы в сочетании с подавлением функции яичников, что влечет за собой больше нежелательных явлений, чем при применении тамоксифена, мы явно ничего не знаем о реальном уровне приверженности к терапии».

Curigliano считает, что нужно выявить факторы, которые возможно подскажут, что заставляет пациентов бросать терапию. К сожалению, здесь практически все ложится на плечи лечащего врача, которому предстоит правильно настроить пациентку на лечение.

Авторы исследования, однако, признают, что у исследования есть ограничения. Например, когорта пациенток состояла исключительно из француженок. К тому же, исследователи не учитывали планы пациенток в отношении планирования беременности. Наконец, измерение сывороточной концентрации тамоксифена проводилось всего однажды: это точно может сказать, как пациентки принимали препарат в предыдущий месяц, но не протяжении всего года.

Pistilli и ее коллеги планируют продолжить работу. Они так же планируют измерять концентрацию тамоксифена у этих пациенток через 3 и через 5 лет после начала терапии и оценить влияние приверженности лечению на выживаемость и уровень рецидивов РМЖ.

Источник:

One in six premenopausal early breast cancer patients do not adhere to hormonal therapy [ESMO 2018 Press Release]Date: 19 Oct 2018

НИВОЛУМАБ В КОМБИНАЦИИ С ИПИЛИМУМАБОМ МОЖЕТ СТАТЬ НОВЫМ СТАНДАРТОМ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТЬЮ?

На конгрессе ESMO2018 были представлены результаты сразу двух небольших исследований, которые изучали эффективность и безопасность комбинации ниволумаба (анти-PD1) с низкодозным ипилимумабом (анти-CTLA-4) у больных ранним и метастатическим колоректальным раком (КРР) с микросателлитной нестабильностью (MSI, низкий процент репарации неспаренных оснований). В обоих случаях удалось достичь значительных результатов.

В первом исследовании приняли участие 14 больных ранним резектабельным КРР. Они получали ниволумаб 3 мг/кг в дни 1, 15 и ипилимумаб 1 мг/кг в день 1, лечение продолжалось до 6 недель. В целом, лечение хорошо переносилось и не привело к отсрочкам оперативного вмешательства. Значительный патоморфологический ответ (менее 5% жизнеспособных опухолевых клеток) наблюдали у 7 из 7 (100%) больных с высоким уровнем MSI (MSI-high, dMMR). У четверых (57%) пациентов был полный эффект. В группе больных с низким уровнем MSI (MSI-low, pMMR) значительных патоморфологических ответов не было. В обеих группах отметили значительное увеличение процента инфильтрации Т-клетками (особенно CD8+). В группе MSI-high количество Т-лимфоцитов выросло в 4,8 раз, в MSI-low – в 2,4 раза (p=0,0009 и p=0,018 соответственно).

«Это первое исследование при раннем КРР, - говорит ведущий автор Myriam Chalabi из Netherlands Cancer Institute (Голландия). – *Наши данные предполагают, что неоадъювантная иммунотерапия при MSI-high КРР заслуживает дальнейшего изучения. Этот метод вполне способен изменить стандарты лечения».*

Aurélien Marabelle, клинический директор Cancer Immunotherapy Program в Gustave Roussy Cancer Centre (Франция) согласен с тем, что несмотря на то, что исследование было небольшим и нерандомизированным, у него есть потенциал.

Кроме того, по замечанию Marabelle, MSI-high (dMMR) значительно чаще встречается при локализованном раке, чем при метастатическом: частота составляет около 15% против 4-5% соответственно. В случае мКРР при лечении цитостатиками в первой линии пациенты с MSI-high имеют меньшую выживаемость (приблизительно 14-19 мес.), чем те, у кого нет MSI-high (17-25 мес).

Результаты другого исследования, CheckMate-142, демонстрируют эффективность и безопасность описанной выше комбинации двух иммунопрепаратов в первой линии лечения мКРР с MSI-high.

В этом исследовании 2 фазы приняли участие 45 пациентов. Чуть больше половины (51%) больных были мужчинами, средний возраст составил 66 лет. Пациенты получали ниволумаб 3 мг/кг в дни 1, 15 и ипилимумаб 1 мг/кг день 1 каждые 6 недель до прогрессирования. Первичной конечной точкой была частота объективных ответов (ЧОО) по RECIST v1.1.

Медиана наблюдения составила 13,8 мес. ЧОО и уровень контроля болезни составили 60% и 84% соответственно. В 7% случаев был зарегистрирован полный эффект. Медиана длительности ответа не была достигнута. Уровни 12-месячной ВБП и ОВ составили 77% и 83% соответственно. Нежелательные явления 3-4 ст. были отмечены у 16%, токсичность любой степениу 7% пациентов привела к прекращению лечения. Нежелательные явления, которые привели к нарушению функции печени (13%), ЖКТ (11%), легких (2%) и почек (2%), разрешились почти в 100%. Кожные реакции (33%) и гормональные (24%) разрешились у 45% и 60% пациентов соответственно.

Автор исследования профессор Heinz-Josef Lenz из University of Southern California Norris Comprehensive Cancer Center (Лос-Анджелес, США) считает, что комбинации низкодозного ипилимумаба с ниволумабом удалость продемонстрировать продолжительный клинический эффект и она хорошо переносится. *«Наши данные предполагают, что ниволумаб в комбинации с ипилимумабом могут стать стандартом лечения в первой линии у таких пациентов»*, - говорит он.

Профессор Thierry André из Hôpital Saint-Antoine, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (Франция) считает, что данных этого исследования 2 фазы вполне достаточно, для того чтобы производитель мог обратиться к FDA с просьбой одобрить эту комбинацию для лечения метастатического MSI-high КРР в первой линии. Однако Европейское медицинское агентство (EMA) скорее потребует проведения исследования 3 фазы.

Источники:

1. Major response to immunotherapy in early-stage mismatch repair deficient colon cancer [ESMO 2018 Press Release] Date: 22 Oct 2018

2. Immunotherapy may become new first line treatment in some metastatic colorectal cancers [ESMO 2018 Press Release] Date: 22 Oct 2018

КАРБОПЛАТИН И ПАКЛИТАКСЕЛ МОГУТ СТАТЬ НОВЫМ СТАНДАРТОМ ЛЕЧЕНИЯ РАКА АНАЛЬНОГО КАНАЛА. ИССЛЕДОВАНИЕ INTERAACT

Карбоплатин в комбинации с паклитакселом в первой линии в два раза снижают риск смерти у пациентов с неоперабельным местным рецидивом или прогрессированием плоскоклеточного рака анального канала. Таковы данные исследования 2 фазы InterAACT – первого рандомизированного исследования у этой категории пациентов.

Несмотря на то, плоскоклеточный рак анального канала – редкое заболевание, его встречаемость выросла до 2% за последние десять лет. Выживаемость при этом виде рака довольно невысока, а единых подходов к лечению нет.

Исследование InterAACT – рандомизированное исследование 2 фазы. В него включили 91 пациента с плоскоклеточным раком анального канала с неоперабельным местным рецидивом или прогрессированием по дальним очагам. Никто из них не получал ранее лечения по поводу метастатической болезни. Около 67% были женщинами, средний возраст составил 61 год. У 12% пациентов был местнораспространенный рак, у 88% - метастатический. Пациенты были рандомизированы в две равные группы. Стратификацию проводили на основе распространенности заболевания, ВПЧ статуса и страны. Первая группа получала химиотерапию по схеме цисплатин 60 мг/м2 день 1 каждые 21 день + 5-фтроурацил 1000 мг/м2 суточная инфузия 4 раза в течение цикла. Вторая группа получала карбоплатин AUC 5 в день 1 + паклитаксел 80 мг/м2 дни 1, 8, 15 каждые 28 дней. Первичной конечной точкой в исследовании была частота ответов.

Частота ответов была примерно одинаковой в двух группах: 57,1% в группе цисплатин/5-фторцрацил и 59,0% в группе карбоплатин/паклитаксел. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,7 для цисплатина/5-фторурацила и 8,1% для карбоплатина/паклитаксела (p = 0,375). Медиана общей выживаемости составила 12,3 мес. против 20 мес. соответственно (отношение рисков 2,0; p = 0.014). Нежелательные явления 3-4 ст. встречались у 30 (76%) больных в группе цисплатин/5-фторцрацил и у 32 (71%) в группе карбоплатин/паклитаксел. Серьезные нежелательные явления встречались у 62% больных в первой группе и у 36% - во второй (p = 0.016).

Авторы исследования полагают, что именно режим с таксанами должен стать новым стандартом лечения плоскоклеточного рака анального канала. Дискутант Claus-Henning Köhne из University Clinic Oncology and Haematology, North West German Cancer Center (Германия) отметил, что ниволумаб также показывал большие успехи в лечении метастатического рака анального канала. Впрочем, новая комбинация цитостатиков может стать хорошей основой для изучения действия иммунных препаратов.

Источники:

1. Carboplatin Plus Paclitaxel Respresents a New Standard of Care for Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. ESMO website. Date: 24 Oct 2018

УСПЕХ ПОСЛЕ МНОГИХ ЛЕТ ЗАСТОЯ: ИССЛЕДОВАНИЕ SOLO1



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

Основу лечения распространенного эпителиального рака яичников составляет выполнение первичной циторедуктивной операции и проведение последующей химиотерапии. В начале этого столетия произошла смена первой линии химиотерапии распространенного рака яичников. Комбинация производных платины (цисплатин или карбоплатин) и таксанов сместила с трона ранее стандартную комбинацию цисплатина и циклофосфана, увеличив медиану времени до прогрессирования с 13 до 18 мес. и общую продолжительность жизни с 24 до 38 мес. С тех пор в течение долгого времени нам не удавалось улучшить результаты первой линии химиотерапии распространенного рака яичников. Проведение внутрибрюшинной терапии, демонстрирующей лучшие показатели отдаленных результатов, остается экспериментальным подходом. Использование тройных комбинаций, еженедельное введение химиотерапии, совместное назначение таргетных препаратов и химиотерапии, как правило, не демонстрировали своего преимущества. Добавление бевацизумаба позволило выиграть 3 месяца в медиане без прогрессирования, но не повлияло на увеличение продолжительности жизни. С этого времени многочисленные исследователи репортируют примерно одинаковые цифры отдаленных результатов: для больных с первичной оптимальной циторедукцией проведение химиотерапии позволяет достигнуть медианы времени до прогрессирования 18-26 мес. и продолжительности жизни 50-60 мес., для больных с неоптимальной первичной циторедукцией или интервальной циторедукцией 10-13 мес. и 23-36 мес. соответственно.

Ингибиторы фермента PARP (полиаденозиндифосфат-рибоза) блокируют его работу по репарации однонитевого разрыва ДНК, постоянно возникающего в опухолевых клетках. Однонитевые разрывы ДНК в процессе деления клетки и удвоения ДНК превращаются в двухнитевые. Двухнитевые разрывы ДНК в норме эффективно восстанавливаются с помощью механизма гомологичной рекомбинации. Этот механизм дефектен у здоровых носителей и больных с наличием инактивирующей мутации генов BRCA1/2. Ингибирование PARP в данном случае приводит к невозможности репарации возникших повреждений ДНК, что запускает процесс апоптоза опухолевой клетки. Это явилось предпосылкой применения PARP-ингибиторов в монотерапии у больных с наличием герминальной или соматической мутации генов BRCA1/2.

У 30% больных низкодифференцированным серозным и эндометриоидным раком яичников имеется мутация генов BRCA1/2, что объясняет интерес к изучению эффективности PARP-ингибиторов при этой локализации опухоли. В исследовании SOLO2 PARP-ингибитор олапариб сравнивали с плацебо в качестве поддерживающей терапии после завершения платиновой терапии платиночувствительного рецидива [1]. Олапариб достоверно увеличил медиану времени до прогрессирования с 5,5 мес. до 19,1 мес., что соответствует снижению относительного риска прогрессирования на 70% (HR=0,30; p<0,0001). На основании этих результатов олапариб был зарегистрирован в России и рекомендован в качестве поддерживающей терапии платиносодержащей химиотерапии по поводу платиночувствительного рецидива.

Исследование SOLO1 изучало эффективность олапариба в сравнении с плацебо в качестве поддерживающей терапии у больных серозным или эндометриодным раком яичников высокой степени злокачественности после окончания первой линии химиотерапии [2]. В исследование включались больные III-IV стадией рака яичников с наличием герминальной или соматической мутацией генов BRCA1/2, с полной или частичной регрессией опухоли после окончания первой линии химиотерапии цисплатин-содержащей комбинацией. Больные получали олапариб в дозе 300 мг внутрь 2 раза в день или плацебо ежедневно в течение 2 лет. Разрешалось продлить прием олапариба более 2 лет в случае частичной регрессии опухоли. Появление серьезной токсичности было основанием для досрочного прекращения терапии. Основным критерием эффективности была медиана времени до прогрессирования.

В исследование было включено 390 больных, из которых 260 получали олапариб и 130 пациенток – плацебо. Большинство больных имели серозный рак (97%), III стадию заболевания (83%), полную регрессию опухоли на момент окончания первой линии химиотерапии (82%). Герминальные мутации генов BRCA1 и BRCA2 диагностированы у 72% и 28% больных. Только у 2 больных была определена соматическая мутация генов BRCA. Медиана наблюдения за больными составила 41 мес. Закончили запланированное лечение в течение 2 лет 123 (47%) больных в группе олапариба и 35 (27%) – в группе плацебо. Продолжают прием препаратов более 2 лет 26 (10%) и 3 (2%) больных соответственно.

Медиана времени до прогрессирования не была достигнута в группе олапариба и составила 13,8 мес. в группе плацебо, что соответствует снижению относительного риска прогрессирования на 70% (HR=0,30; p<0,001). Показатели 3-летней выживаемости без прогрессирования составили 60% и 27% соответственно. При подгрупповом анализе польза от назначения олапариба наблюдалась во всех изученных подгруппах. Авторы также проанализировали медиану времени от рандомизации до момента второй прогрессии. Это важный показатель, оценивающий, как проведенное лечение олапарибом будет влиять на эффективность последующей химиотерапии в случае прогрессирования. Медиана времени до второго прогрессирования составила 41,9 мес. в группе плацебо и не была достигнута в группе олапариба. Снижение относительного риска второго прогрессирования в группе олапариба по сравнению с группой плацебо составило 65% (HR=0,35; p<0,001), что свидетельствует о сохраняющемся выигрыше в группе олапариба и при проведении дальнейшего лечения. Это говорит об отсутствии негативного эффекта от ранее проведенного лечения олапарибом на эффективность последующей химиотерапии.

Медиана продолжительности приема олапариба составила 24,6 мес., плацебо – 13,9 мес. Основной причиной отмены плацебо было прогрессирование заболевания. Частота побочных эффектов 3-4 степени составила 38% и 0% в группе олапариба и плацебо соответственно. Наиболее частыми симптомами токсичности от проводимой терапии любой степени были тошнота (77% и 38% соответственно), астения (63% и 42%), анемия (30% и 10%). Наиболее частыми проявлениями токсичности 3-4 степени были анемия (22% и 2%), нейтропения (9% и 5%), астения (4% и 2%). Побочные явления явились причиной досрочного прекращения лечения у 12% больных в группе олапариба и у 2% – в группе плацебо, редукция дозы потребовалась у 28% и 3% пациентов соответственно. У 3 (1%) больных в группе олапариба и ни у одного в группе плацебо отмечено развитие острого миелоидного лейкоза, вторые опухоли диагностированы у 2% больных в каждой группе, интерстициальная пневмония у 5 (2%) в группе олапариба.

Таким образом, результаты исследования SOLO1 убедительно свидетельствуют о высокой эффективности олапариба у больных раком яичников с наличием мутации генов BRCA1/2. Ни один из изученных до сих пор препаратов не был способен продлевать достигнутый эффект первой линии на такой длительный срок. Медиана безрецидивной выживаемости более 48 мес. не была репортирована ни в одном из проведенных исследований, ни в одной субпопуляции больных раком яичников. Следует отметить, что многие больные закончили 2-летний прием олапариба и живут длительное время без прогрессирования заболевания. Следует продолжить наблюдение за больными с длительно продолжающейся ремиссий. Возможно, что часть из них будет излечена от распространенного рака яичников. Проведенный анализ показал, что в настоящее время нет серьезных оснований полагать, что проведенная поддержка олапарибом уменьшает шансы больной отвечать на последующее лечение в случае прогрессирования заболевания. Токсичность приема олапариба в течение 2 лет была приемлемой и не оказала негативного влияния на качество жизни. Без сомнения, олапариб в кратчайшие сроки получит регистрацию для проведения поддерживающей терапии после окончания первой линии у больных серозным и эндометриоидным раком яичников высокой степени злокачественности с наличием мутации генов BRCA1/2. Это потребует тестирования на наличие мутации всех больных с этим морфологическим диагнозом. Необходимо проведение фармакоэкономического анализа эффективности поддерживающей терапии олапарибом для обоснования целесообразности его клинического применения в российских условиях.

Литература:

1. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017; 18: 1274-84.

2. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N. Engl. J. Med. Published online: October 21, 2018.

ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ В ПЕРЕНОСИМОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ПРИ РАКЕ ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО ПЕРЕХОДА

Объединенный анализ 4 исследований первой линии терапии метастатического рака пищеводно-желудочного перехода показал, что женщины значительно чаще страдали от гастроинтестинальной токсичности, а мужчины – от полинейропатии. Также у мужчин была выше частота объективных ответов, хотя выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) значительно не различались.

Автор исследования Michael Davidson из Royal Marsden Hospital NHS Foundation Trust поясняет, что о гендерных различиях во встречаемости и прогнозе некоторых видов злокачественных новообразований известно давно: «Мы начинаем понимать, что в основе этого лежит сложная комбинация из клеточных, молекулярных и метаболических различий между мужчинами и женщинами, которая оказывает влияние на развитие рака и на ответ на лечение. Мы хотели ответить на клинический вопрос: влияет ли пол пациента на токсичность и эффективность общепринятых режимов химиотерапии рака пищевода и желудка? Впервые мы собрали такой большой объем данных для анализа гендерных особенностей».

В анализ вошли 4 крупных исследования, в которых в общей сложности приняли участие 1654 пациента. Из них 80% были мужчинами, 20% – женщинами. Все пациенты получали режимы химиотерапии на основе ECF, ECX, EOF или EOX. Характеристики пациентов значительно не различались. Рак желудка чаще встречался у женщин (57,4% против 34,1%), что, по замечанию Davidson, соответствует встречаемости и распределению данного вида рака в западной популяции.

Общая частота нежелательных явлений 3-4 ст. у мужчин и женщин была примерно одинаковой и составила 67,2% и 62,8% соответственно (p=0,19). У женщин чаще отмечали явления тошноты (89,3% против 78,3%, p<0,001), а тошнота и рвота 3-4 ст. встречались в 16,3% и 9,5% случаев соответственно (p<0,001). У них также чаще встречались явления диареи любой степени тяжести (53,8% против 46,9%; p=0,027), стоматит (49,5% против 40,7%; p=0,004) и алопеция (81,4% против 74,3%; p=0,009). Авторы исследования отметили тренд к большему числу эпизодов нейтропении 3-4 ст. и фебрильной нейтропении у женщин (45,1% против 40,4% и 11,8% против 7,7%), но различия не достигли статистической значимости. У мужчин чаще встречалась периферическая нейропатия (49,3% против 42,6%; p=0,03). Разницы в ВБП и ОВ авторы не отметили, но частота объективных ответов была выше у мужчин (46,6% против 40,4%), и эти результаты почти достигли статистической значимости (p=0,051).

Автор исследования Michael Davidson делает акцент на том, что

Продолжение на стр. 16

Начало на стр. 15

у мужчин и женщин, которые получали одинаковое лечение, токсичность была разной. Рано делать какие-то значительные выводы, но эти результаты уже можно внести в клиническую практику. «*То, что у женщин, скорее всего, будут больше выражены такие нежелательные явления, как тошнота, рвота или диарея, позволят уделять больше внимания этим вещам, подбирая пациентам лечение,* – говорит он. – *Мы можем обучать пациентов обращать внимание на ранние симптомы этих проблем, чтобы дать возможность врачу принять соответствующие меры заранее*».

Michel Ducreux из Institut Gustave Roussy отметил, что различия в реакциях на лечение у мужчин и женщин отмечали и ранее, но относились к ним как к статистическим артефактам: «Благодаря большому количеству пациентов в этом анализе удалось показать статистически значимые различия в частоте нежелательных явлений химиотерапии. Теперь нам следует обсуждать не только то, что они действительно существуют, но и то, откуда они берутся». Если тенденция сохранится, то, возможно, это приведет к разным стандартам профилактики нежелательных явлений у мужчин и женщин.

ESMO давно настаивает на необходимости изучения гендерных особенностей в онкологии. В конце ноября общество проведет первый в мире обучающий семинар на эту тему.

Источники:

1. Women more prone to selected oesophagogastric cancer chemotherapy side-effects [ESMO 2018 Press Release]. Published: 19 Oct 2018.

2. Men and women are different: Why medical oncology needs to restate the obvious [ESMO Press Release]. Published: 28 Aug 2018.

3. ESMO congress 2018.

КОНГРЕСС ESMO 2018: ЗАПИСКИ РАДИОТЕРАПЕВТА



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

Мюнхен восхитил не только изысканной красотой своего исторического центра, многоязычием, радушием местных жителей. У этого города однозначно есть душа, тепло города проникает и обволакивает пришельца, несмотря на то, что по утрам уже явно ощущается осенняя прохлада. Сам конгресс удивил возрастающей масштабностью (почти 30 тысяч участников со всего мира), обилием новых интересных данных, явившихся поводом для определенного оптимизма, невероятным интересом к постерным докладам, хотя – с точки зрения радиотерапевта – порой оставлял неоднозначные ощущения.

Снова досадные наслоения: опять несколько сессий, которые могли быть интересны представителям нашей специальности, поскольку в них обсуждались вопросы лучевой терапии и выступали известнейшие радиационные онкологи, проходили в одно и то же время в разных залах, и снова приходилось делать нелегкий выбор или совершать перебежки, жертвуя частью сессии.

Разочарованием стала сессия, посвященная лечению гепатоцеллюлярной карциномы, в которой был обозначен доклад по применению локальных методов. Увы, ожидаемая информация о растущей роли лучевой терапии в лечении рака печени отсутствовала как таковая, метод лишь вскользь был упомянут лектором. На наш взгляд, наблюдается явное отставание Европы от Северной Америки и Азии в этом вопросе, и причин тому может быть несколько. Возможно, существующие предубеждения о том, что гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является изначально радиорезистентной опухолью, и лучевая терапия никогда ранее не звучала в числе методов локального воздействия. Кроме того, зачастую поражение печени на момент диагностики оказывается множественным, и вести разговор об облучении не представляется возможным. А главная причина – плохая осведомленность представителей других специальностей о том, что лучевая терапия может стать весьма ценным методом в лечении данной патологии; существующие европейские рекомендации просто не содержат ссылок на лучевую терапию как реальный метод локального лечения. Тем временем появляются данные исследований по лучевой терапии, демонстрирующие результаты, порой превосходящие таковые при применении более традиционных методов, таких как радиочастотная абляция. Так, исследователи из университета Мичиган сравнили свои результаты стереотаксического облучения неоперабельных очагов неметастатической гепатоцеллюлярной аденокарциномы (63 больных) с более традиционным паллиативным воздействием – радиочастотной абляцией (РЧА, 161 больной) и выяснили, что процент больных без локального прогрессирования в течение 1 и 2 лет оказался выше в группе стереотаксической лучевой терапии по сравнению с РЧА (97,4% и 83,8% против 83,6% и 80,2% соответственно). При этом успех лечения с РЧА зависел от размеров опухоли, тогда как для лучевой терапии размер особой роли не играл: для очагов более 2 см в диаметре период без локального прогрессирования был ниже для РЧА (HR 3,35; P=0,025). Ранние осложнения лечения 3 степени и выше наблюдались у 11 больных после РЧА и в два раза реже при облучении [1]. Символично, что пока европейский конгресс избегает темы лучевой терапии при ГЦР, практически одновременно за океаном на ежегодном конгрессе ASTRO идут доклады по этой проблеме, а также представлен постер от интернациональной российско-американской команды авторов по результатам мастер-класса по оконтуриванию при ГЦР, который состоялся во время конференции RUSSCO по опухолям ЖКТ в 2017 году в Москве [2].

Сессия под названием «Интеграция лучевой терапии в схемы иммунотерапии», учитывая невероятный интерес к данной проблеме в последнее время, подразумевала аншлаг в большом зале – так оно и было. Огромное количество ученых сейчас занимаются поиском ответов на немалое число вопросов, и каждый



онкологический симпозиум позволяет складывать новые данные по крупицам в общую копилку. Свои представления в отношении наиболее интригующей темы – абскопальных эффектов лучевой терапии в комбинации с ингибиторами контрольных точек – представил профессор Cyrus Chargari из института Густава Русси. Комбинация выглядит абсолютно синергичной: облучение потенциирует системные эффекты, расширяя противоопухолевый иммунный ответ, а ЧПИ подстегивают развитие абскопального эффекта. Это может иметь колоссальное значение как для больных, получающих радикальное лечение при отсутствии явных признаков отдаленных метастазов, так и для пациентов с метастатическим раком. У первых эта комбинация позволила бы максимально эффективно воздействовать на микрометастазы и отсрочить момент их клинической манифестации (есть мнение, что снижение риска смерти от рака молочной железы при проведении адъювантной лучевой терапии обусловлено именно этим), а у вторых – добиться как частичной, так и полной регрессии. Основной вопрос состоит в том, ЧТО нужно сделать для увеличения частоты абскопальных эффектов и какие факторы могут на эту частоту повлиять. Авторы одного из самых упоминаемых на конгрессе исследований, Vanpouille-Box et al., в доклиническом исследовании 2017 года оценили роль экзонуклеазы Trex1, ответственной за быструю элиминацию обломков ДНК в цитозоле, чья экспрессия индуцируется большими дозами ионизирующего излучения (выше 8 Гр) во многих клетках со снижением, таким образом, их иммуногенности [3]. При фракционированном облучении в дозах ниже порога индукции Trex1 усиливается продукция интерферона-β, что приводит к накоплению и активации дендритных клеток, необходимых для стимулирования CD8+ Т-лимфоцитов, потенциирующих абскопальный эффект, особенно в присутствии ингибиторов контрольных точек.

Есть предположение, что применение «усиленной» комбинации – облучения с анти-CTLA4 и анти-PD-L1 препаратами – позволит преодолеть резистентность, возникающую при изолированном лечении этими препаратами, и в настоящее время подобное исследование проводится в институте Густава Русси. В нем больные с метастатическим плоскоклеточным раком после подведения аблативных доз лучевой терапии к 1-3 очагам будут получать комбинацию вышеуказанных препаратов; впоследствии будет производиться оценка состояния облученных очагов, частота абскопальных ответов и время до прогрессирования. Кроме того, активно проводится поиск биомаркеров, которые позволили бы предсказать эффект подобного лечения и дифференцировать популяцию больных, в наибольшей степени выигрывающих от него. Так, оценивается роль микробиоты в развитии частоты абскопальных эффектов (Routy et al., 2018 [4]), роль геномных сигнатур (Sun et al., публикация в стадии подготовки) и др. Без сомнения, ближайшие годы принесут немало интересных данных.

Профессор Tim Whelan известен любому онкологу, занимающемуся проблемой рака молочной железы: его исследования всегда упоминаются в контексте сообщений по гипофракционированию лучевой терапии при РМЖ или облучению регионарных зон. На конгрессе ESMO его доклад в рамках сессии по безопасной деэскалации в подходах к лечению раннего рака молочной железы, по сути, касался перехода от чисто механистического определения показаний к адъювантной лучевой терапии к персонализированному подходу, с опорой на ряд факторов, которые можно считать прогностическими и предиктивными. Речь не идет только о данных, полученных при морфологическом исследовании опухоли, которые косвенно могут предсказывать биологическое поведение опухоли (степень дифференцировки, возраст и т.д.), и не только данных иммуногистохимии, позволяющих отнести опухоли к тому или иному молекулярному подтипу. Недавние исследования демонстрируют, что далеко не всегда они позволяют точно определить, какие пациентки будут выигрывать от проведения адъювантного облучения, а у кого лучевой терапии можно (или нужно) избегать. Профессор Whelan видит два ключевых вопроса в отношении отказа от адъювантного облучения

при РМЖ, которые требуют ответа: 1) есть ли группа самого низкого риска локального рецидива? 2) есть ли группа больных, которые изначально менее чувствительны к лучевой терапии, и поэтому проводить ее не имеет смысла? Ряд генетических тестов (Intrinsic Subtype, Oncotype DX, PAM50, Endopredict) позволяют определить риск локального рецидива, но в отношении лучевой терапии есть лишь малое число рандомизированных клинических исследований, которые оценивали роль подобных биомаркеров и валидировали их. Тем не менее, существуют данные, что именно генные сигнатуры являются независимым и единственным предиктором эффективности лучевой терапии в плане снижения риска рецидива и смертности, а не те факторы, на которые мы привыкли опираться [5]. В настоящее время предложено несколько вариантов генных сигнатур, которые позволят изначально определить радиочувствительность опухоли к облучению и дифференцировать пациенток, которые не будут выигрывать от лучевой терапии; правда, большинство из этих сигнатур пока не валидированы независимо в клинике. Возможно, вскоре научное сообщество придет к выводу, что проведение рандомизированных клинических исследований совершенно не обязательно для того, чтобы идентифицировать больных ранним РМЖ, у которых можно отказаться от адъювантной лучевой терапии. В любом случае становится ясно, что в эру персонализированной медицины радиотерапевт должен хорошо ориентироваться в появляющихся новых данных, чтобы отбирать пациентов, которые получат наибольший выигрыш от адъювантного облучения.

В сессии по раку прямой кишки известный радиотерапевт из Италии Maria Antonietta Gambacorta представила великолепный обзор о направлениях дальнейшего движения в комплексном лечении больных местнораспространенным и метастатическим раком прямой кишки. Вопрос интенсификации комплексного лечения неоднозначен. К примеру, как показывают недавние результаты исследования PETACC-6, интенсификация терапии с добавлением оксалиплатина в схемы пролонгированного неоадъювантного химиолучевого и адъювантного лечения у больных резектабельным или условно-резектабельным раком прямой кишки не принесла улучшения показателей безрецидивной и общей выживаемости [6]. Интенсификация пролонгированного неоадъювантного лечения с добавлением ингибиторов EGFR или VEGF также не повысила эффективность, при этом увеличив число и выраженность осложнений, поэтому пока альтернатив комбинации 5-фторурацил/лейковорин на фоне облучения нет. Но пути повышения интенсивности лечения (и, возможно, его эффективности) могут быть различными. Так, режим «5×5» – 5 фракций по 5 Гр – переживает новый виток своего применения на неоадъювантном этапе. Ранее он использовался в основном для облучения изначально резектабельных опухолей с последующей немедленной операцией в течение 3-7 дней. Согласно современным подходам, режим 5×5 с отсроченной операцией – это не только возможность безопасного применения облучения у пожилых или ослабленных пациентов. Короткий курс позволяет начать адекватную химиотерапию (в отличие от неоптимальной при химиолучевом лечении) в кратчайшие сроки. По предварительным данным RAPIDO trial [7], 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. [8] подобная схема с добавлением адъювантной химиотерапии дает и выигрыш в общей выживаемости (73% против 65%). Этот режим уже великолепно зарекомендовал себя в подобной последовательной комбинации не только в лечении местнораспространенного, но и впервые диагностированного метастатического рака прямой кишки. 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 [9]. Комбинация 5×5 (как вариант гипофракционированного облучения) с иммунотерапией – это предмет будущих исследований, актуальность которых лежит на поверхности.

Еще один возможный вариант повышения эффективности, направленный на снижение риска отдаленного метастазирования после радикального лечения (составляющего пока около 30%), – это «перенос» химиотерапии с адъювантной позиции полностью на неоадъювантный этап, чтобы операция стала завершающим шагом. По мнению многих авторов, это позволило бы более эффективно и более быстро (в отличие от химиолучевой терапии в неоптимальных дозах) воздействовать на микрометастазы, повысить процент больных, получивших лечение полностью (в послеоперационном периоде лишь 50% пациентов способны перенести адъювантную ХТ полностью). Пока неясно, на какое место неоадъювантного этапа поставить химиотерапию (т.е. сделать ли ее индукционной с последующим переходом к химиолучевому лечению или проводить в перерыве между ХЛТ и операцией), а также какой по длительности она должна быть (2, 4 или 6 курсов FOLFOX). В исследовании Garcia-Aquilar et al. [10] пациенты в 4 группах получали либо стандартное ХЛТ с 5-фторурацилом с последующей операцией, либо ХЛТ, дополненное 2, 4 или 6 курсами FOLFOX6. В плане частоты полных патоморфологических ответов наилучшие достоверные результаты получены в группах «+FOLFOX6» (25%, 30% и 38%; p=0,004), хотя неизвестно, сыграла ли роль именно интенсификация лечения или временной фактор (в 4 группе операция производилась уже спустя 19 недель после окончания ХЛТ). Несмотря на то, что частота тазового фиброза была выше при пролонгировании интервала, на увеличении технической трудности оперативного вмешательства это не отразилось. Работы в этом направлении продолжаются и в настоящее время.

Наконец, несколько слов о результатах крупных исследований, впервые представленных на ESMO и касающихся лучевой терапии.

В России нет единообразия в отношении к лучевой терапии на первичный очаг при метастатическом раке предстательной железы: в одних центрах разговор об облучении не заводится вообще, если у пациента диагностирована IV стадия, традиции других центров подразумевают проведение паллиативного курса лучевой терапии не только на простату, но и на региональные лимфоузлы при достижении стабилизации или частичной регрессии на гормонотерапии. На ESMO 2018 были представлены данные исследования STAMPEDE, которое, по сути, явилось первым исследованием, которое подтвердило, что добавление локального воздействия на первичную опухоль ассоциировано с улучшением общей выживаемости пациентов с минимальной диссеминацией [11]. В исследование был включен 2061 пациент с впервые диагностированным метастатическим раком простаты; все они были рандомизированы на 2 группы: в одной больные получали стандартное лечение (антиандрогенная терапия плюс доцетаксел), а в другой дополнительно проводилось облучение простаты в гипофракционированном режиме (55 Гр за 20 фракций или 36 Гр за 6 фракций, по 1 в неделю). В результате добавление лучевой терапии позволило улучшить безрецидивную выживаемость (HR 0,68; 95% ДИ 0,80-1,06), но не общую выживаемость. Однако дополнительный анализ продемонстрировал, что у пациентов с минимальным объемом метастазов (в количестве до 3) подобное лечение улучшило общую выживаемость практически на треть (32%) при хорошей переносимости. Безусловно, эти данные изменят практику многих центров во всем мире. Уже есть сведения, что и дополнительное локальное воздействие на олигометастазы рака простаты позволяет улучшить отдаленные результаты, и об этом можно будет услышать напрямую из уст профессора Piet Ost из Бельгии, продвигающего данный подход на протяжении нескольких лет; доклад прозвучит на сессии «Олигометастатическая болезнь. Как ее определить и как лечить» на XXII Российском онкологическом конгрессе 15 ноября 2018 года.

Вопросы, касающиеся лечения ВПЧ-позитивных опухолей, приобретают все большую популярность и активно обсуждаются на любом онкологическом мероприятии. Пока никто еще не дал ответ на вопрос, почему, к примеру, ВПЧ-ассоциированный рак ротоглотки столь различается в своем биологическом поведении по сравнению с ВПЧ-негативными опухолями, но факт есть факт, и, похоже, тестирование по крайней мере больных с орофарингеальным раком на ВПЧ-ассоциированность должно стать максимально широким, ибо это может значительно отразиться на выборе лечебной тактики, причем это касается любого вида противоопухолевого лечения. Речь идет об уменьшении объемов оперативного вмешательства, деэскалации доз лучевой терапии, но при этом более широкого применения индукционной химиотерапии. В отличие от рекомендаций NCCN по лечению орофарингеального рака, в российских рекомендациях пока не содержится информации о необходимости определения экспрессии p-16 как суррогатного маркера или ДНК вируса, будем надеяться, что ситуация изменится. Намеренно или случайно, но в один и тот же день, 22 октября, на двух крупных конгрессах по обе стороны океана – ESMO в Мюнхене и ASTRO в Сан-Антонио, США – были представлены результаты двух крупных исследований по химиолучевому лечению ВПЧ-позитивного плоскоклеточного орофарингеального рака с использованием цисплатина или цетуксимаба, продемонстрировавших схожие и весьма обескураживающие результаты. В европейское исследование (H. Mehanna [12]) были включены 334 пациента с низким риском рецидива по классификации Ang, которые получали стандартную лучевую терапию в дозе 65-70 Гр на фоне цисплатина 2-3 введения или цетуксимаб (до 8 доз). В целом частота всех осложнений 1-5 степени оказалась практически одинаковой в обеих группах, хотя тяжелые нежелательные явления чаще встречались в группе цисплатина. Но показатели 2-летней общей выживаемости оказались значимо хуже у пациентов, получавших цетуксимаб: 97,5% против 89,4% (p=0,001), и частота рецидивов была более высокой именно в этой группе (6,0% против 16,1%; p=0,0007). Эти данные позволяют сделать вывод, что для больных ВПЧ-позитивным орофарингеальным раком низкого риска именно цисплатин остается стандартом химиолучевого лечения, что было одновременно подтверждено и результатами исследования RTOG 1016, и даже на большем количестве больных (805 пациентов [13]). У этой особой категории больных цетуксимаб по всем статьям проиграл старому верному цисплатину.

Попрощавшись с чрезвычайно интересным европейским конгрессом ESMO 2018 – с нетерпением ждем XXII Российский онкологический конгресс!

Литература:

1. Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, Pollom EL, Caoili EM, Lawrence TS, Schipper MJ, Feng M. Outcomes after stereotactic body radiotherapy or radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol. 2016; 34(5): 452-9.

2. Chernich M, et al. Radiotherapy for hepatocellular carcinoma in Russia: a survey-based analysis of current practice and the impact of an educational workshop on clinical expertise. ASTRO Digital Poster Library; Oct 23, 2018.

3. Vanpouille-Box C, Alard A, Aryankalayil MJ, Sarfraz Y, Diamond JM, Schneider RJ, Inghirami G, Coleman CN, Formenti SC, Demaria S. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumor immunogenicity. Nat Commun 2017; 8: 15618. DOI: 10.1038.

4. Routy B, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. Science 2018; 359(6371): 91-97.

5. Speers C, et al. Development and validation of a novel radiosensitivity signature in human breast cancer. Clin Cancer Res 2015; 65: 7169.

6. 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).

7. Marijnen C. OC-0429 Neoadjuvant chemoradiotherapy or 5×5 Gy followed by chemotherapy in rectal cancer: the RAPIDO trial. ESTRO 36 abstract book 2017.

8. Bujko K, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5×5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. Ann Oncol. 2016 May; 27(5): 834-42.

9. Bisschop C, et al. Short-Course Radiotherapy Followed by Neoadjuvant Bevacizumab, Capecitabine, and Oxaliplatin and Subsequent Radical Treatment in Primary Stage IV Rectal Cancer: Long-Term Results of a Phase II Study. Ann Surg Oncol. 2017 Sep; 24(9): 2632-2638.

10. Garcia-Aquilar J, et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015; 16(8): 957-66.

11. Parker C, et al. LBA5-PR Radiotherapy (RT) for the primary tumor for men with newly diagnosed metastatic prostate cancer (PCa): survival results from STAMPEDE. ESMO 2018 Abstract book.

12. Mehanna H, et al. LBA9-PR Cetuximab versus cisplatin in patients with HPV-positive low risk oropharyngeal cancer, receiving radical radiotherapy. ESMO 2018 Abstract book.

13. Trotti A, et al. NRG-RTOG 1016: phase III trial comparing radiation/cetuximab to radiation/cisplatin in HPV-related cancer of the oropharynx. Abstract LBA-4, ASTRO 2018 abstract book.

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 11. 2018 – тираж 3500 экз. Заказ 1000.

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов необходимо получить разрешение редакции.

RUSSCO 2019

25 января 2019 Москва	«МЕЛАНОМА»
31 января – 01 февраля 2019 Москва	БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO «РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ»
15-16 марта 2019 Санкт-Петербург	«НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО»
22-23 марта 2019 Москва	«ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ»
5 апреля 2019 Москва	«ИММУНООНКОЛОГИЯ»
12-13 апреля 2019 Москва	«ОПУХОЛИ ЖКТ»
13-14 июня 2019	ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ САММИТ ESMO В РОССИИ 2019
17-18 мая 2019 Санкт-Петербург	V РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ»
19-20 июля 2019 Санкт-Петербург	РОССИЙСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ «РАК ПОЧКИ»
18-19 октября 2019 Владивосток	«ЛУЧШЕЕ ПО МАТЕРИАЛАМ МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНФЕРЕНЦИЙ И СИМПОЗИУМОВ 2019: ВОСТОК»
12-14 ноября 2019 Москва	«XXIII РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС 2019»

БЕСПЛАТНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ • WWW.ROSONCOWEB.RU

ВСЕРОССИЙСКАЯ ПРОГРАММА КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

12 октября в Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО) состоялась пресс-конференция, посвященная открытию Центра контроля качества иммуногистохимических исследований и началу Всероссийской Программы контроля качества иммуногистохимических исследований.

Предполагается, что в рамках Программы Центр будет осуществлять контроль качества иммуногистохимических исследований, проводимых различными медицинскими организациями при таких заболеваниях, как рак молочной железы, прямой кишки, легкого, и (по итогам участия в раундах) разрабатывать индивидуальные рекомендации по улучшению качества проведения этих исследований, что позволит лабораториям контролировать и повышать уровень оказываемых услуг.
В пресс-конференции приняли участие:

Екатерина Валерьевна Каракулина – врио директора Департамента организации медицинской помощи и санаторно-курортного дела Министерства здравоохранения РФ;

Лариса Константиновна Мошетова – ректор Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н., проф., акад. РАН, Заслуженный врач Российской Федерации;

Георгий Авраамович Франк – д.м.н., проф., акад. РАН, заслуженный деятель науки РФ;
Сергей Алексеевич Тюляндин – председатель Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), зам. директора по научной работе, зав. отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, д.м.н., проф.

Модератором мероприятия выступила **Ирина Владимировна Колядина** – д.м.н., вед. науч. сотр. НИЦ, проф. кафедры онкологии ФГБУ ДПО РМАНПО МЗ РФ на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Открывая пресс-конференцию, акад. Г.А. Франк сказал о произошедшем в последнее время качественном изменении роли патологоанатомов, 95% повседневной работы которых теперь составляет прижизненная диагностика биопсийного и операционного материала пациентов.

К сожалению, на практике существует масса примеров постановки неправильных диагнозов, а как результат – последующее неэффективное лечение и, соответственно, его удорожание. «Именно с целью минимизации диагностических ошибок, выяснения их причин и последующих профессиональных рекомендаций, как их избежать, а не для поиска виноватых, и создается Центр контроля качества ИГХ исследований», – отметил академик.



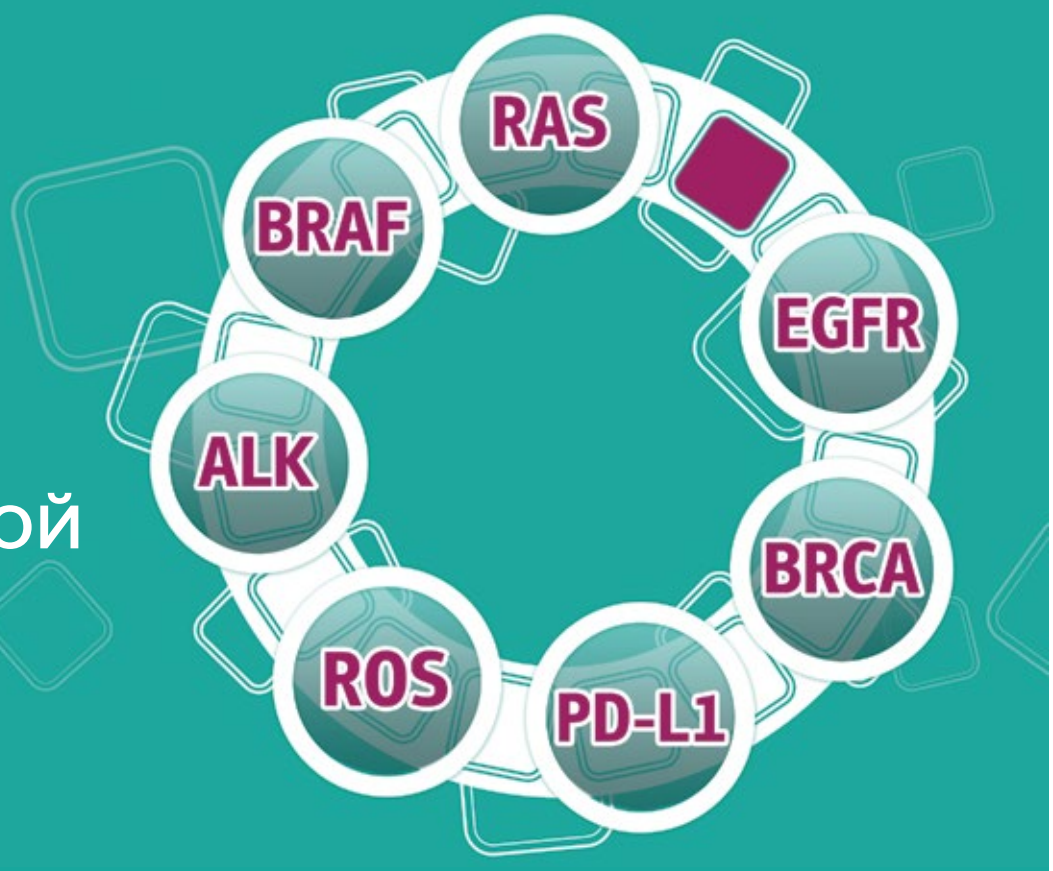
Проф. С.А. Тюляндин в свою очередь заострил внимание на том, что для клинических онкологов именно результаты деятельности морфологов имеют первоочередное значение, поскольку чем вернее поставленный ими диагноз, тем легче найти в опухоли ту самую мишень, на которую и должно воздействовать назначаемое лекарство. «А иммуногистохимический метод и позволяет сделать это наиболее точно. Это простой, быстрый и дешевый метод диагностирования, который еще долгое время будет использоваться в онкологии», – заключил профессор.

Отвечая на вопрос из зала, представитель Минздрава России Е.В. Каракулина сообщила, что на государственном уровне принято решение об открытии по всей России к 2024 году 18 межрегиональных исследовательских референс-центров, в которых и будут проводиться ИГХ исследования. Уже в будущем году запланировано открытие сразу 9 из них.

Надо отметить, что вопросы спикерам задавали не только представители прессы, но и специалисты из различных медицинских учреждений со всей России, которые специально приехали на открытие Центра. А для журналистов мероприятие закончилось экскурсией по лаборатории.

Национальная программа Российского общества клинической онкологии

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Roche AstraZeneca Pfizer NOVARTIS
AMGEN Merck MSD Здоровое будущее некоммерческое партнерство