ASCO20:
РАК ЛЕГКОГО
С.3

ASCO20:
РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
С.5

ASCO20:
КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК
С.7

ASCO20:
ОНКОУРОЛОГИЯ
С.14

ASCO20:
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ
С.16

ОФИЦИАЛЬНАЯ ГАЗЕТА РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

RUSSCO

Выпуск №6 • 2020

RUSSCO ПРЕДСТАВИЛО РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ЭМОЦИОНАЛЬНОМУ ВЫГОРАНИЮ ОНКОЛОГОВ В РОССИИ НА ВИРТУАЛЬНОМ КОНГРЕССЕ ASCO-2020

Исследование RUSSCO по эмоциональному выгоранию онкологов было подготовлено коллективом авторов по инициативе и под научным руководством экспертов RUSSCO: **Сафиной Суфии Зыевны**, зав. отделением химиотерапии №3 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан», к.м.н. (**Казань**) и **Семиглазовой Татьяны Юрьевны**, члена Правления RUSSCO, зав. научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, профессора кафедры ГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, д.м.н. (**Санкт-Петербург**).

Постерный доклад был отобран для дискуссионного обсуждения на конгрессе по причине того, что по мнению американских коллег выгорание врачей – проблема универсальная, актуальная не только для США.

Целью исследования было определение распространенности и степени выраженности эмоционального выгорания (ЭВ), как результата хронического стресса на рабочем месте, у специалистов онкологических учреждений России.

Следует сказать, что к общим причинам развития синдрома ЭВ относятся:

- проблемы профессионального характера (карьерный рост) и условий труда (например, уровень зарплаты);
- дефицит времени, большое количество пациентов и, как следствие, большие перегрузки;
- отсутствие личной и профессиональной поддержки (например, со стороны руководства);
- работа в меняющихся условиях, столкновение с непредсказуемыми обстоятельствами (смена КСГ, пандемия и т.п.);
- отсутствие времени и средств на поддержание собственного здоровья;
- тенденция последнего времени – угроза обращений родственников больных с юридическими претензиями, исками, жалобами.

К специфичным причинам можно отнести:

- отсутствие необходимого оборудования или препаратов для качественного и успешного выполнения своей работы;
- невозможность оказать эффективную помощь больному в связи с поздней стадией заболевания и более высокая летальность, чем в других областях медицины;
- длительное общение с негативно настроенными людьми, стремящимися решить свои психологические проблемы за счет общения с врачом (в России служба психологической помощи онкологическим больным и их родственникам находится в стадии внедрения, по этой причине врачу-онкологу помимо основных обязанностей приходится в своей работе выполнять не свойственные ему функции медицинского психолога и психотерапевта).

В исследовании участвовали 389 врачей-онкологов из различных регионов России. Для итогового статистического анализа отобрали 385 анкет. Средний возраст опрошенных составил 49,5 лет (от 26 до 73 лет). В опрошенной группе женщины составили 61% (236 чел.), мужчины – 39% (153 чел.).

Вот как распределился состав специалистов: 47,5% (n=183) – химиотерапевты, 28% (n=109) – хирурги, 8,5% (33) – радиотерапевты, 7% (n=26) – специалисты диагностического профиля, 3% (n=11) – администраторы, 14,5% (n=38) – смежные специальности (клинические психологи, биологи, патологоанатомы, гистологи, врачи паллиативной помощи, психотерапевты).

У 72% российских онкологов, участвовавших в исследовании, были отмечены признаки ЭВ. При этом опрос не показал принципиальных различий в развитии симптоматики ЭВ у онкологов-мужчин (69%) и онкологов-женщин (72%). При анализе индивидуальных показателей с учетом возраста и этапа становления специалиста в профессии менее всего оказались подвержены ЭВ люди старше 65 лет с большим опытом работы, что свидетельствует о профессиональной адаптации.

В качестве выводов и практической значимости исследования коллектив авторов указал такие:

- Внедрение комплексных исследований в онкологии на постоянной основе позволит создать условия для своевременно выявления и профилактики синдрома ЭВ у врачей.
- Результаты исследований влияния профессиональных факторов на формирование синдрома ЭВ должны быть использованы при принятии организационных решений по профилактике синдрома и законодательно закреплены в регламенте работы и отдыха онкологов.
- Необходимо развитие психотерапевтической помощи с учетом специализации врачей и создание обучающих программ подготовки онкологов по профилактике ЭВ еще на этапе обучения в медицинских ВУЗах.

Авторы исследования убеждены, что своевременное выявление ЭВ и внедрение механизма психологической защиты в процессе профессиональной адаптации скажется не только на улучшении психического здоровья специалистов-онкологов, но и на повышении эффективности оказания медицинской помощи онкологическим больным.

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ ПРОВЕЛО СРЕДИ СВОИХ ЧЛЕНОВ ПОВТОРНЫЙ ОПРОС О COVID-19

В конце марта – начале апреля Российское общество клинической онкологии (RUSSCO) провело среди своих членов опрос по проблеме изменения порядков оказания помощи онкологическим больным и принятия дополнительных организационных мер в период распространения коронавирусной инфекции (COVID-19). Первые результаты показали, что большинство центров продолжали функционировать в прежнем режиме без каких-либо организационных изменений. Для того, чтобы сравнить ситуацию по прошествии времени (около 1,5 месяца), мы решили провести повторный опрос.

Ссылка на опросник вновь была отправлена всем членам общества, ответы были получены от 148 представителей из 52 городов 45 регионов России и 3 стран ближнего зарубежья (Молдовы, Беларуси и Казахстана). Среди опрошенных были практикующие онкологи разных специальностей, клинические ординаторы и преподаватели кафедр и представители администрации, работающие преимущественно в круглосуточных стационарах (81 респондент, 54,7%), дневных стационарах (20 респондентов, 13,5%), поликлиниках онкологических диспансеров и центров (28, 18,9% ответов), а также в медицинских диагностических центрах и учебных заведениях.

Наибольшее число ответов было получено сразу после публикации ссылки на опросник – в период с 13 по 18 мая (98,0% ответов). За весь период опроса (13.05–22.05) информация о наличии подтвержденных случаев COVID-19 была у большинства респондентов (87, 58,8% ответов), однако 41,2% отвергли наличие случаев коронавирусной инфекции либо сослались на отсутствие информации. При этом 8 участников опроса (преимущественно из Москвы и Санкт-Петербурга, а также Калининграда и Ставрополя) отметили большое количество подтвержденных случаев, зафиксированных в их центрах, вплоть до полного закрытия учреждений на карантин. Напомним, что по результатам прошлого опроса более 80% респондентов отвергали наличие случаев COVID-19.

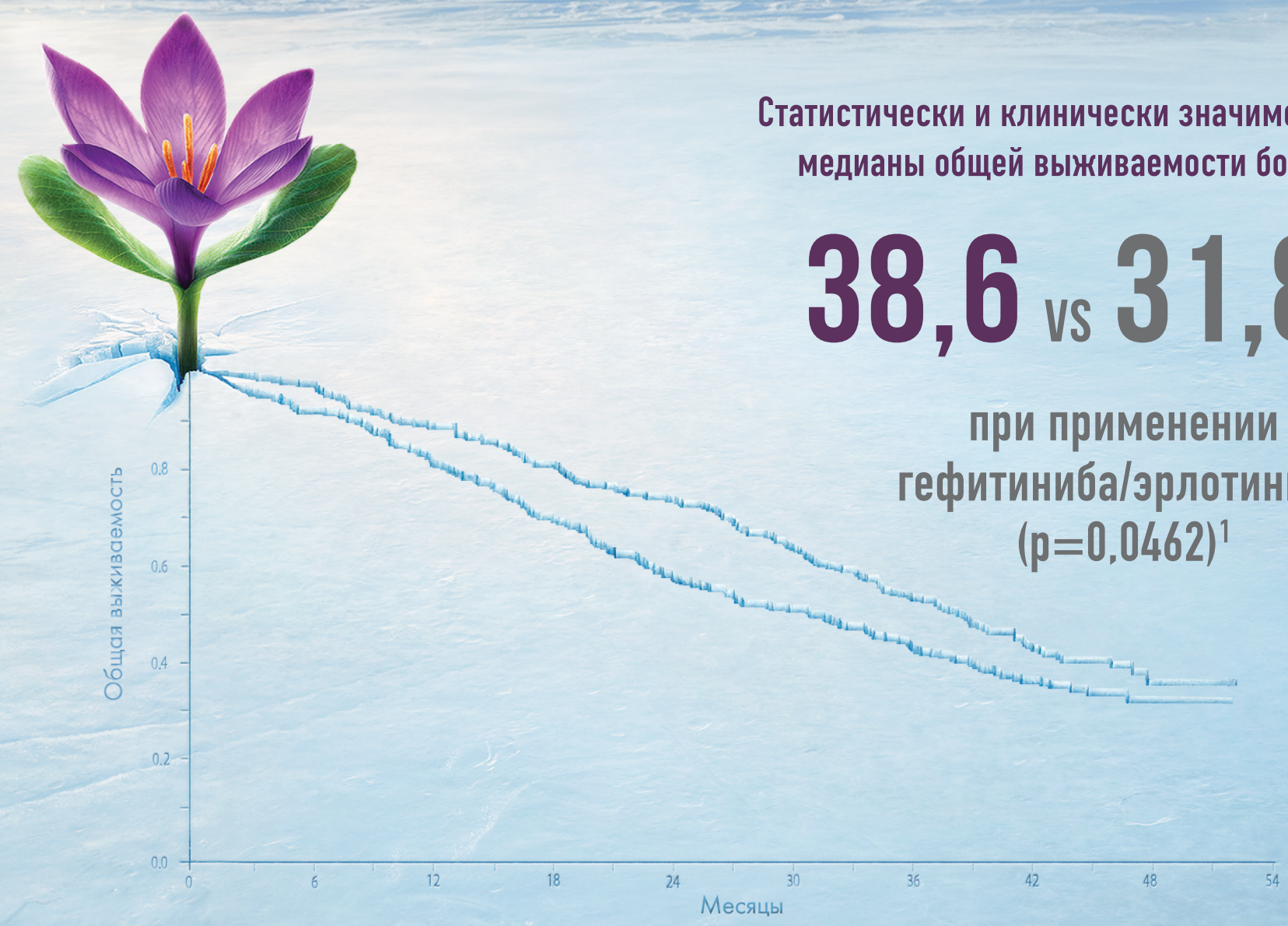
Число центров, где не произошло никаких организационных изменений, значительно уменьшилось: лишь 19 респондентов ответили, что центры продолжили функционировать в прежнем режиме (12,8% по сравнению с 76,2% из предыдущего опроса). При этом основная реорганизация структуры рабочего дня опять-таки заключалась преимущественно в проведении дополнительных уборок, как отмечает большинство респондентов (74,3% ответов в сравнении с 66,5% ранее), а также в изменении графика приема и выписки пациентов (35,1% ответов при таком же количестве – 35,9% – ранее); были также внесены изменения в графики работы персонала (36,4% против 26,2% ранее). В единичных ответах числятся как уход на дистанционный режим работы, ежедневный осмотр медперсонала и взятие мазков на COVID-19 у всех пациентов до госпитализации, так и закрытие центров на карантин с роспуском персонала и переводом пациентов в другие учреждения.

В отношении изменения подходов в лечении уже меньшее количество респондентов (73, 49,3%) ответили, что изменений в их центрах не произошло – по сравнению с 76,2% из предыдущего опроса. Большинство отмечали следующее: перенос лечения (50, 33,8% – при 14,9% ответов в апреле), замена на другие виды терапии (20,3% в сравнении с 2,8% ранее), отказ в лечении (2,7% ответов – ранее было 2,4%), а также интенсификация лечения, использование пролонгированных форм препаратов и выдача их на более длительный срок, изменение режима введения, более частое использование таргетной и иммунотерапии, расширение

Продолжение на стр. 15

ПРЕПАРАТ ТАГРИССО® В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ EGFRm+ рНМРЛ

БЕСПРЕЦЕДЕНТНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПО ВБП И ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ[1]



Статистически и клинически значимое увеличение медианы общей выживаемости более 3-х лет

38,6 vs 31,8 мес.

при применении гефитиниба/эрлотиниба (p=0,0462)[1]

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТАГРИССО®[2]:

- Первая линия терапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого в случае наличия в опухолевых клетках мутаций в гене рецептора эпидермального фактора роста (делеция в экзоне 19 или замена L858R в экзоне 21 гена EGFR) у взрослых пациентов.
- Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого с мутацией T790M в гене EGFR у взрослых пациентов.

1. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2020;382(1):41-50. **2.** Инструкция по медицинскому примнению лекарственного препарата Тагриссо® (осимертиниб), ЛП-004492 от 11.05.2018 с изменениями от 10.02.2020. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3f641f31-0704-409eb8a6-ae87b3bab2d0&t= (дата обращения 29.05.2020)

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата Тагриссо®

Регистрационный номер: ЛП-004492. Международное непатентованное название: осимертиниб. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, протеинкиназы ингибитор. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые плёночной оболочкой. **Состав:** Одна таблетка, покрытая плёночной оболочкой, 40 мг содержит: Действующее вещество: осимертиниба мезилат 47,7 мг, что соответствует осимертинибу 40 мг. Одна таблетка, покрытая плёночной оболочкой, 80 мг содержит: Действующее вещество: осимертиниба мезилат 95,4 мг, что соответствует осимертинибу 80 мг. **Показания к применению:** Первая линия терапии местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого в случае наличия в опухолевых клетках мутации в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) (делеции в экзоне 19 или замены L858R в экзоне 21) у взрослых пациентов. Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого с мутацией T790M в гене EGFR у взрослых пациентов. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к осимертинибу или любому из компонентов препарата. Беременность и период грудного вскармливания. Терминальная стадия хронической почечной недостаточности, включая пациентов на гемодиализе. Нарушение функции печени тяжелой степени. Дети и подростки в возрасте до 18 лет (данные отсутствуют). Прием препаратов зверобоя продырявленного на фоне терапии препаратом Тагриссо противопоказан. Совместное применение мощных индукторов CYP3A (например, фенитоин, рифампицин, и карбамазепин). **Способ применения и дозы:** До назначения препарата Тагриссо следует подтвердить статус мутации в гене EGFR в образцах ткани опухоли или в свободно циркулирующей дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) опухоли, выделенной из плазмы крови, с помощью валидированного теста: делеция в экзоне 19 или замена L858R в экзоне 21 (в случае терапии первой линии); мутация T790M (в случае прогрессирования заболевания во время или после терапии ингибитором тирозинкиназы EGFR). Дозы: Рекомендуемая доза осимертиниба – 80 мг один раз в сутки. Терапию продолжают до наступления прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Препарат следует принимать ежедневно в одно и то же время вне зависимости от приема пищи. В случае пропуска приема препарата пропущенную дозу следует принять в том случае, если до времени приема следующей дозы осталось не менее 12 часов. **Способ применения:** Внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой. Не следует делить, дробить или разжевывать таблетки. С осторожностью: интерстициальное заболевание легких, удлинение интервала QTc, совместное применение с умеренными индукторами CYP3A4 (например, бозетан, эфавиренз, модафинил), нарушение функции почек тяжелой степени. **Побочное действие:** Информация о профиле безопасности препарата Тагриссо отражает опыт его применения у 1142 пациентов НМРЛ с мутацией в гене EGFR. Все эти пациенты принимали препарат в дозе 80 мг в сутки в двух рандомизированных исследованиях **III** фазы (первая линия терапии в исследовании FLAURA, вторая линия терапии в исследовании AURA 3), двух исследованиях, проводимых в одной группе (вторая или последующие линии терапии в исследованиях AURAex и AURA 2) и в одном исследовании **I** фазы (первая или последующие линии терапии в исследовании AURA 1). Большинство нежелательных реакций были 1 или 2 степени тяжести. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями были диарея (49%) и сыпь (47%). Нежелательные реакции 3 и 4 степени тяжести составили 9,7% и 0,9%, соответственно. У 2,1% пациентов, получавших препарат Тагриссо в дозе 80 мг в сутки, потребовалось снижение дозы из-за развития нежелательных лекарственных реакций. У 4,3% пациентов терапия была прекращена из-за развития нежелательных реакций. Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10,000 до <1/1,000); очень редко (<1/10,000); неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным). **Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследованиях FLAURA и AURA** (AURA 3, AURA ex, AURA 2 и AURA 1): Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – интерстициальная болезнь легких (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,5%). Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,2%), очень часто – стоматит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,2%). Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – кератит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,1%). Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень часто – сыпь (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,9%), очень часто – сухость кожи (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,1%), очень часто – паронихия (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,3%), очень часто – зуд (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,1%), нечасто – мультиформная эритема (частота нежелательных реакций любой степени – 0,35%), редко – синдром Стивенса-Джонсона (частота нежелательных реакций любой степени – 0,02%). Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований: нечасто – удлинение интервала QTc (частота нежелательных реакций любой степени – 0,9%). Результаты исследований, представленные как изменение степени по CTCAE (отражает частоту лабораторных отклонений, а не частоту отмеченных нежелательных явлений): очень часто – снижение количества тромбоцитов (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,6%), очень часто – снижение количества лейкоцитов (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,5%), очень часто – снижение количества лимфоцитов (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 7,2%), очень часто – снижение количества нейтрофилов (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 4,1%). **Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании FLAURA** (степень определяли по CTCAE): Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициальная болезнь легких – любая степень – 3,9%, степень 3 и выше – 1,1%. Нарушения со стороны органа зрения: кератит – любая степень – 0,4%, степень 3 и выше – 0%. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея – любая степень – 58%, степень 3 и выше – 2,2%, стоматит – любая степень – 29%, степень 3 и выше – 0,7%. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь – любая степень – 58%, степень 3 и выше – 1,1%, сухость кожи – любая степень – 36%, степень 3 и выше – 0,4%, паронихия – любая степень – 35%, степень 3 и выше – 0,4%, зуд – любая степень – 17%, степень 3 и выше – 0,4%. Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований: Удлинение интервала QTc – любая степень – 1,1%. Результаты исследований, представленные как изменение степени по CTCAE: снижение количества тромбоцитов – любая степень – 51%, степень 3 и выше – 0,7%, снижение количества лейкоцитов - любая степень – 72%, степень 3 и выше – 0,4%, снижение количества лимфоцитов – любая степень – 63%, степень 3 и выше –5,6%, снижение количества нейтрофилов – любая степень – 41%, степень 3 и выше – 3,0%. **Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании AURA 3** (степень определяли по CTCAE): Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициальная болезнь легких – любая степень – 3,6%, степень 3 и выше – 0,4%. Нарушения со стороны органа зрения: кератит – любая степень – 1,1%, степень 3 и выше – 0%. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея – любая степень – 41%, степень 3 и выше – 1,1%, стоматит – любая степень – 15%, Степень 3 и выше – 0%. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь - любая степень – 34%, степень 3 и выше – 0,7%, сухость кожи – любая степень – 23%, степень 3 и выше – 0%, паронихия – любая степень – 22%, степень 3 и выше – 0%, зуд – любая степень – 13%, степень 3 и выше – 0%. Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований: Удлинение интервала QTc – любая степень – 1,4%. Результаты исследований, представленные как изменение степени по CTCAE: снижение количества тромбоцитов – любая степень – 46%, степень 3 и выше – 0,7%, снижение количества лейкоцитов – любая степень – 61%, степень 3 и выше – 1,1%, снижение количества нейтрофилов – любая степень – 27%, степень 3 и выше – 2,2%. Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников). **Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению.** Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенекаФармасьютикалз», Россия, 123100, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1, эт. 30, тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98.
TAG_RU-6714. Дата одобрения: 10.03.2020. Дата истечения: 10.03.2022.

TAG-RU-7386-29.05.2020

Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников). Имеются противопоказания.
Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

AstraZeneca

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»
Российская Федерация, 123112, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1
Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98
www.astrazeneca.ru

ТАГРИССО®
осимертиниб

ASCO20: ИССЛЕДОВАНИЕ ADAURA ДЕМОНСТРИРУЕТ ВЫСОКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ОСИМЕРТИНИБОМ

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

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) характеризуется ранним метастазированием после радикальных оперативных вмешательств: 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет для IB стадии – 55%, для II – 38% и 24% для III [1]. Это свидетельствует о необходимости проведения системной адъювантной терапии. Современная адъювантная химиотерапия платиновыми дуплетами обладает низкой эффективностью, увеличивая 5-летнюю общую выживаемость лишь на 5%. Это не вызывает удивления, зная более чем скромные результаты химиотерапии при лечении НМРЛ на стадии метастатического процесса.

Прошло почти 15 лет после того, как была отмечена высокая результативность ингибиторов тирозинкиназы у больных метастатическим НМРЛ с наличием активирующей мутации гена EGFR. Три поколения препаратов этой группы стали стандартной первой линией системной терапии, увеличив продолжительность жизни с 8-10 месяцев до 24-36 месяцев. Результаты назначения ингибиторов тирозинкиназы в качестве адъювантной терапии у больных НМРЛ с наличием активирующей мутацией гена были не столь оптимистичны. В исследовании II фазы SELECT, изучавшем назначение ингибитора первого поколения эрлотиниба, и в исследовании ADJUVANT, сравнивающем адъювантное назначение гефитиниба с химиотерапией цисплатином и винорелбином, были получены убедительные свидетельства об увеличении медианы времени до прогрессирования [2, 3]. В обоих исследованиях длительность приема препаратов составляла 2 года. В исследовании SELECT 2- и 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 88% и 56%, 5-летняя общая выживаемость – 56%, что существенно лучше исторических данных. Однако это исследование было нерандомизированным, включало большое количество больных IA стадии и скорее демонстрирует перспективность назначения ингибиторов тирозинкиназы, чем их реальную пользу. В исследовании ADJUVANT, несмотря на существенное увеличение продолжительности медианы времени до прогрессирования, при более длительном наблюдении отмечалось существенное увеличение частоты прогрессирования после отмены приема гефитиниба, и разница в 3-летней безрецидивной выживаемости составила всего 7% (34% в группе гефитиниба и 26% в группе химиотерапии). Эти результаты скорее свидетельствуют о способности гефитиниба отодвигать по времени развитие рецидива, чем о его способности достигать излечения. Эти неубедительные данные не позволяли рекомендовать ингибиторы тирозинкиназы первых поколений в качестве адъювантной терапии операбельных больных НМРЛ.

Осимертиниб является представителем третьего поколения ингибиторов тирозинкиназы, способным блокировать активность EGFR как в случае появления активирующей мутации в 19 и 21 экзонах, так и при возникновении мутации резистентности к ингибиторам первого второго поколения – T790M. В исследовании FLAURA осимертиниб у больных с метастатическим процессом продемонстрировал достоверный выигрыш в увеличении медианы времени до прогрессирования и общей выживаемости в сравнении с назначением гефитиниба или эрлотиниба. В связи с этим логичным выглядит изучение эффективности осимертиниба в качестве адъювантной терапии у больных операбельным НМРЛ.

ADAURA – это рандомизированное двойное-слепое исследование, в котором сравнивали эффективность осимертиниба и наблюдения за больными НМРЛ [4]. Включались больные IB-IIIA стадиями НМРЛ с активирующими мутациями (ex19del или L858R) после радикальной операции и окончания адъювантной химиотерапии, если она проводилась. Интервал между выполнением операции и включением в протокол не должен был превышать 10 недель для больных без адъювантной терапии и не более 26 недель от момента окончания адъювантной терапии. Рандомизация проводилась с учетом стратификационных факторов: стадия (IA vs II vs IIIA), мутация (ex19del vs L858R) и раса (европеоидная vs азиатская). Больные в группе осимертиниба принимали препарат в дозе 80 мг внутрь ежедневно в течение 3 лет. Первичной конечной точкой была безрецидивная выживаемость в группе больных II-IIIA стадий, вторичными были безрецидивная и общая выживаемость для всех включенных больных, токсичность и качество жизни.

Исследование было расслеплено решением независимого комитета, мониторирующего исследование, в связи с высокой эффективностью в группе осимертиниба. На момент расслепления все запланированные больные были включены в исследование и прослежены не менее 1 года от момента рандомизации.

В исследование было включено 682 больных медианой возраста 63 года, преимущественно женщины (70%), азиаты (64%), с распределением по стадиям: IB – 31%, II – 34%, IIIA – 35%, из которых 56% получали адъювантную химиотерапию с включением цисплатина. Медиана времени до прогрессирования больных II-IIIA стадий составила 20,4 мес. в группе наблюдения и не достигнута в группе осимертиниба, 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 28% и 80%, что соответствует достоверному снижению относительного риска прогрессирования на 83% (HR=0,17; p<0,0001). Показатель 3-летней безрецидивной выживаемости (рис. 1) для всех больных составил 79% и 41% соответственно со снижением относительного риска прогрессирования на 79% (HR=0,21; p<0,0001). Выигрыш от назначения осимертиниба наблюдался во всех анализируемых подгруппах и не зависел от предшествующего проведения адъювантной химиотерапии и стадии. Снижение относительного риска прогрессирования при IB стадии составило 50%, при II – 83%, IIIA – 88%. Данные по общей выживаемости не могут быть представлены, так как на момент анализа умер 1 пациент в группе осимертиниба и 3 в группе наблюдения.

Лечение осимертинибом сопровождалось умеренной токсичностью: частота осложнений 3-4 степени, обусловленных препаратом, составила 10%. Основными проявлениями токсичности преимущественно 1-2 степени были диарея (46%), паронихий (25%), кожная сыпь (26%). Отмена препарата в связи с токсичностью проведена у 11% больных, в исследовании не отмечено летальных исходов, обусловленных токсичностью.

Выдающиеся результаты были причиной расслепления больных в исследовании, в связи с чем мы, вероятно, не получим сравнительные данные по общей выживаемости. Более длительное наблюдение позволит получить показатель 5-летней общей выживаемости в группе осимертиниба и оценить, что происходит с больными после отмены приема препарата. Но уже сегодня столь большой и длительный выигрыш в безрецидивной выживаемости послужит основанием рекомендовать осимертиниб в качестве адъювантной терапии у больных НМРЛ IB-IIIA стадиями с мутацией гена EGFR после выполнения радикальной операции.

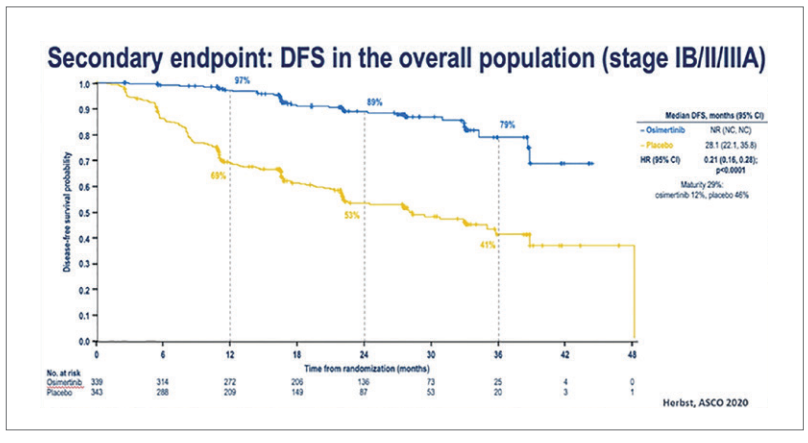


Рисунок 1. Безрецидивная выживаемость всех включенных в исследование пациентов.

Источники::

1. AJCC cancer staging manual, 7th edn., Springer, 2010.
2. Pennell NA, Neal JW, Chaft JE, et al. SELECT: A phase II trial of adjuvant erlotinib in patients with resected epidermal growth factor receptor-mutant non-small-cell lung cancer. Journal of Clinical Oncology. 2019; 37: 97-104.
3. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, et al: Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIA (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): A randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2018; 19: 139-148.
4. Herbst RS, Tsubol M, John T, et al. Osimertinib as adjuvant therapy in patients with stage IB-IIIA EGFR mutation positive NSCLC after complete tumor resection: ADAURA. ASCO 2020, abstract LBA5.

ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ KEYNOTE-189: ПЕМБРОЛИЗУМАБ В КОМБИНАЦИИ С ПРЕПАРАТОМ ПЛАТИНЫ И ПЕМЕТРЕКСЕДОМ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ НЕПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

Ранее в контролируемом рандомизированном исследовании третьей фазы KEYNOTE-189 пембролизумаб в комбинации с препаратом платины и пеметрекседом в первой линии терапии продемонстрировал значительное преимущество в отношении общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с плацебо в комбинации с препаратом платины и пеметрекседом у больных метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ без драйверных мутаций EGFR и ALK независимо от уровня экспрессии PD-L1. В исследовании принимали участие 616 больных, рандомизация в исследуемую и контрольную группы осуществлялась в соотношении 2:1. В случае прогрессирования в группе химиотерапии был предусмотрен кроссовер.

На международном конгрессе ASCO 2020 были представлены результаты определенного протоколом заключительного анализа исследования, а также результаты оценки выживаемости без прогрессирования 2 (ВБП2); медиана наблюдения в исследовании составила 31 месяц (от 26,5 до 38,8 месяца). На момент анализа 17 пациентов в группе пембролизумаба и 1 пациент в группе химиотерапии продолжали лечение, 84 пациента были переведены на пембролизумаб (кроссовер). Медиана ОВ в группе пембролизумаба составила 22 мес. (95% ДИ 19,5-24,5 мес.) по сравнению с 10,6 мес. (8,7-13,6) в группе химиотерапии, отношение рисков (ОР) 0,56 (95% ДИ 0,46-0,69), медиана ВБП составила 9,0 мес. (8,1-10,4) по сравнению с 4,9 мес. (4,7-5,5) соответственно; ОР 0,49 (95% ДИ 0,41-0,59). Двухгодичная ОВ составила 45,7% в группе пембролизумаба и 27,3% в группе химиотерапии, двухгодичная ВБП – 22% и 3% соответственно. Уровень объективного ответа составлял 48,3% и 19,9% соответственно. Медиана ВБП2 в группе пембролизумаба составила 17,0 (15,1-19,1) мес. по сравнению с 9,0 (7,4-10,4) мес. в группе химиотерапии, ОР 0,50 (0,41-0,61). В группе пембролизумаб+химиотерапия у 56 пациентов, завершивших 35 циклов терапии, уровень объективного ответа составил 85,7% (4 полных ответа, 44 частичных ответа, 8 случаев стабилизации заболевания) и медиана ОВ не была достигнута. У 292 (72,1%) пациентов в группе пембролизумаб+химиотерапии и у 135 (66,8%) в контрольной группе наблюдались нежелательные явления 3-5 степени.

В данном заданном протоколом финальном анализе исследования KEYNOTE-189 пембролизумаб в комбинации с химиотерапией продемонстрировал значительное преимущество в отношении ОВ, ВБП, ВБП2 и уровня объективного ответа по сравнению с плацебо в комбинации с химиотерапией при контролируемом профиле токсичности лечения. Пембролизумаб в комбинации с препаратами платины и пеметрекседом остается стандартом терапии первой линии у больных метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого.

Источник: *Abstract #9582, Poster Session: Final Analysis of KEYNOTE-189: Pemetrexed-Platinum Chemotherapy (chemo) with or Without Pembrolizumab (pembro) in Patients (pts) with Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). D. Rodriguez-Abreu.*

ASCO20 И ОДОБРЕНИЕ FDA В УСКОРЕННОМ ПОРЯДКЕ КОМБИНАЦИИ НИВОЛУМАБА, ИПИЛИМУМАБА И ХИМИОТЕРАПИИ В КАЧЕСТВЕ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО НМРЛ

26 мая 2020 года FDA одобрило комбинацию ниволумаба, ипилимумаба и двух циклов двухкомпонентной химиотерапии на основе препаратов платины в качестве первой линии терапии больных метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) без мутации EGFR или транслокации ALK.

Эффективность данной комбинации изучалась в рандомизированном, открытом исследовании 3 фазы CHECKMATE-9LA (NCT03215706). Пациенты были рандомизированы в две группы. В одной группе пациенты получали комбинацию ниволумаба (360 мг, каждые 3 недели), ипилимумаба (1 мг/кг, каждые 6 недель) и два цикла химиотерапии на основе платиновых дуплетов (n=361). Во второй группе пациенты получали 4 цикла химиотерапии на основе платиновых дуплетов (n=358). Терапия ниволумабом и ипилимумабом продолжалась до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности, но не более двух лет, если у пациентов не было прогрессирования заболевания.

В исследовании было продемонстрировано статистически значимое преимущество в общей выживаемости у пациентов, получавших комбинацию двойной иммунотерапии и химиотерапии, в сравнении с пациентами, получавшими только химиотерапию. Медиана общей выживаемости составила 14,1 месяца (95% ДИ 13,2-16,2) и 10,7 месяца (95% ДИ 9,5-12,5) в этих группах соответственно (HR=0,69).

Медина выживаемости без прогрессирования по оценке заслепленного независимого комитета была 6,8 месяца (95% ДИ 5,6-7,7) в группе комбинации ниволумаба и ипилимумаба и химиотерапии и 5 месяцев (95% ДИ 4,3-5,6) в группе химиотерапии (HR=0,70). Частота подтвержденных объективных ответов согласно оценке независимого комитета составила 38% (95% ДИ 33-43%) и 25% (95% ДИ 21-30%) соответственно. Медиана длительности ответа составила 10 месяцев в группе комбинации ниволумаба и ипилимумаба с химиотерапией и 5,1 месяца в группе химиотерапии.

Наиболее частыми нежелательными явлениями, отмеченными у ≥20% пациентов, получавших комбинацию двойной иммунотерапии и двух циклов химиотерапии, были слабость, костно-мышечные боли, тошнота, диарея, сыпь, снижение аппетита, запор и зуд.

FDA сотрудничало с Австралийской Администрацией по Терапевтическим Продуктам (Australian Therapeutic Goods Administration, TGA), регулирующими органами в Канаде (Health Canada) и Сингапурским Управлением Науки и Здоровья (Health Sciences Authority, HSA) в рассмотрении подачи данного показания как часть проекта Project Orbis. FDA одобрило данное показание на 2 месяца раньше запланированного срока. Решение FDA и HSA было практически одновременным, в Австралийской TGA и Health Canada подача данного показания еще рассматривается.

Ранее было принято решение присвоить данной комбинации статус приоритетного рассмотрения и ускоренного одобрения.

Источник: *веб-сайт FDA.*

FDA ОДОБРИЛО КОМБИНАЦИЮ НИВОЛУМАБА И ИПИЛИМУМАБА В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО PD-L1-ПОЗИТИВНОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Ниволумаб в комбинации с ипилимумабом получил одобрение Управления по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для лечения больных метастатическим или рецидивирующим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) без активирующих мутаций (EGFR, ALK) и с уровнем экспрессии PD-L1 1% и более.

Данная комбинация была одобрена на основании результатов Части 1 рандомизированного исследования 3 фазы CheckMate 227, в котором изучалась комбинация ниволумаба и ипилимумаба в сравнении с химиотерапией у пациентов с НМРЛ, ранее не получавших лекарственное лечение. Пациенты с драйверными мутациями (EGFR или ALK), аутоиммунными заболеваниями или имеющие метастазы в ЦНС и неврологические симптомы были исключены из исследования.
В исследовании 793 пациента были рандомизированы в группу ниволумаба и ипилимумаба (N=396) и в группу химиотерапии на основании платинового дуплета (N=397). Ниволумаб назначался в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг каждые 6 недель. Пациенты были стратифицированы по гистологическому варианту опухоли. Главным критерием эффективности являлась общая выживаемость (ОВ) у больных с экспрессией PD-L1.

Использование иммунотерапии продемонстрировало значительное улучшение ОВ в сравнении с химиотерапией. Так, медиана ОВ среди пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 ≥1% составила 17,1 мес. (95% ДИ 15,0-20,1) в группе комбинации ниволумаба и ипилимумаба и 14,9 мес. (95% ДИ 12,7-16,7) в группе химиотерапии (HR=0,79; P=0,0066). Во всей популяции пациентов, включающей и пациентов с PD-L1 <1%, медиана ОВ была 17,1 мес. (95% ДИ 15,2-19,9) в группе двойной иммунотерапии и 13,9 мес. (95% ДИ 12,2-15,1) в группе химиотерапии. Однолетняя ОВ составила 62,6% в группе комбинации ниволумаба и ипилимумаба и 56,2% в группе химиотерапии, 2-летняя ОВ – 40,0% и 32,8% соответственно.

Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 5,1 мес. в группе ниволумаба/ипилимумаба и 5,6 мес. в группе химиотерапии (HR=0,82). 2-летняя ВБП была 22% и 7% соответственно. Частота объективных ответов (ЧОО) в группах была 35,9% и 30,0%, при этом полные ответы отмечались в 5,8% случаев на комбинации и всего в 1,8% случаев на химиотерапии. Достигнутые ответы удерживались дольше всего у пациентов, получавших двойную иммунотерапию: медиана длительности ответов составила 23,2 мес. (95% ДИ 15,2-32,2) против 6,2 мес. (95% ДИ 5,6-7,4) на химиотерапии. Почти половина пациентов при лечении ниволумабом и ипилимумабом удерживали ответ 2 года: 49,5% пациентов по сравнению с 11,0% в группе химиотерапии.

Нежелательные реакции, связанные с лечением, репортированы у 76,7% пациентов, получавших комбинацию ниволумаба и ипилимумаба, а доля нежелательных реакций 3/4 степени составила 32,8%. Наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея (17,0%), сыпь (17,0%), слабость (14,4%) и снижение аппетита (13,2%). Терапию отменили из-за развития нежелательных реакций у 18,1% пациентов.

Таким образом, исследование CheckMate 227 является первым исследованием 3 фазы, продемонстрировавшим эффективность комбинации ингибиторов CTLA-4 и PD-1 в первой линии терапии НМРЛ. Применение комбинации ниволумаба и ипилимумаба стало новой терапевтической опцией первой линии терапии больных распространенным НМРЛ с экспрессией PD-L1, измеряемой иммуногистохимически с использованием теста DAKO 28-8.

Источники:

1. FDA approves nivolumab plus ipilimumab for first-line mNSCLC (PD-L1 tumor expression ≥1%) BMS [news release]. FDA; May 15, 2020. https://bit.ly/3cwvlo2. Accessed May 15, 2020.
2. U.S. Food and Drug Administration Approves Opdivo® (nivolumab) + Yervoy® (ipilimumab) as First-Line Treatment of Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Whose Tumors Express PD-L1 ≥1% [news release]. Princeton, NJ: Bristol Myers Squibb; May 15, 2020. https://bit.ly/3bE54CW. Accessed May 15, 2020.
3. Hellmann MD, Paz-Ares L, Carbo RB, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. N Eng J Med. 2019; 381: 2020-2031. doi:10.1056/NEJMoa1910231.

FDA ОДОБРИЛО АТЕЗОЛИЗУМАБ В КАЧЕСТВЕ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ PD-L1-ПОЗИТИВНОГО МЕТАСТАТИЧЕСКОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

18 мая 2020 года Управление по надзору над качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило атезолизумаб для первой линии терапии взрослых пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с высокой экспрессией PD-L1 (≥50% на опухолевых клетках [ОК ≥50%] или ≥10% на иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль [ИК ≥10%]), без геномных опухолевых мутаций EGFR или ALK.

Также FDA одобрило тест VENTANA PD-L1 (SP142) (Ventana Medical Systems, Inc.) в качестве сопроводительной диагностики для выделения пациентов с НМРЛ для терапии атезолизумабом.

Эффективность атезолизумаба изучалась в многоцентровом международном рандомизированном открытом исследовании IMpower110.

Пациенты, не получавшие ранее лечение по поводу метастатического заболевания, были рандомизированы (1:1) в группу атезолизумаба 1200 мг каждые 3 недели или в группу платиносодержащей химиотерапии. Лечение проводилось до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. В качестве главного показателя эффективности оценивалась общая выживаемость (ОВ).

Исследование продемонстрировало статистически значимое увеличение ОВ пациентов с высокой экспрессией PD-L1, получавших атезолизумаб, по сравнению с пациентами, получавшими платиносодержащую химиотерапию. Медиана ОВ составила 20,2 месяца (95% ДИ 16,5 – НД) для пациентов в группе атезолизумаба по сравнению с 13,1 месяца (95% ДИ 7,4-16,5) в группе химиотерапии (HR=0,59; p=0,0106). В двух других подгруппах PD-L1 (ОК ≥5% или ИК ≥5%; ОК ≥1% или ИК ≥1%) не было зафиксировано статистически значимого различия в ОВ при промежуточном и финальном анализах. Медиана выживаемости без прогрессирования по оценке исследователей составила 8,1 месяца (95% ДИ 6,8-11,0) в группе атезолизумаба и 5,0 месяцев (95% ДИ 4,2-5,7) в группе платиносодержащей химиотерапии (HR=0,63). Подтвержденная частота объективных ответов по оценке исследователей составила 38% (95% ДИ 29-48) и 29% (95% ДИ 20-39) соответственно.

Наиболее частыми нежелательными явлениями (≥20%) при терапии атезолиумабом в монорежиме были слабость/астения.
Рекомендуемое дозирование атезолизумаба при НМРЛ составляет 840 мг каждые 2 недели, 1200 мг каждые 3 недели или 1680 мг каждые 4 недели, вводимые внутривенно в течение 60 минут.

Источник: *веб-сайт FDA.*

ASCO20: ДОСТИЖЕНИЯ В ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

Нельзя сказать, что текущая сессия ASCO порадовала большим количеством знаковых и запоминающихся новостей в области лечения рака молочной железы. Из тем, выбранных для освещения в рамках доклада highlights of the day (основные моменты дня), наиболее важными и интересными нам показались следующие.

При метастатическом РМЖ (мРМЖ)

Исследование KEYNOTE-355 по оценке эффективности и безопасности пембролизумаба в комбинации с химиотерапией по выбору врача в качестве первой линии лечения распространенного трижды-негативного рака молочной железы (ТН РМЖ). Да, это большое (n=847), хорошо организованное и доказательное исследование, которое, скорее всего, приведет к регистрации и появлению в нашем арсенале еще одного (кроме атезолизумаба) ингибитора контрольных точек иммунитета, зарегистрированного для лечения распространенного ТН РМЖ. С небольшими «девиациями» в отношении способа применения – атезолизумаб испытывался и зарегистрирован в комбинации только с одним цитостатиком (наб-паклитаксел), а пембролизумаб дает возможность выбора партнера; для атезолизумаба точкой «отсечения» является экспрессия PD-L1 CPS ≥1, для пебролизумаба CPS ≥10 (38% больных от включенных в исследование). Также необходимо отметить, что в исследованиях для оценки статуса PD-L1 использовались разные клоны антител. Но, к сожалению, в целом, как и для атезолизумаба ранее, нельзя сказать, что пембролизумаб совершил чудо в лечении ТН РМЖ – плюс 4 месяца к медиане (9,7 vs 5,6 мес.) и примерно +10% (≈30 vvs ≈20%) к 2-летней выживаемости без прогрессирования, без данных об увеличении общей выживаемости. Да, для опухоли, при которой испытывается явный и многолетний дефицит лечебных опций, и это неплохо, но не более того (несопоставимо с выигрышем, получаемым при многих других нозологиях).

К нашему большому сожалению, пришли негативные результаты исследования, посвященного роли эндокринного компонента в комбинации с CDK4/6 ингибиторами. Этот вопрос представлялся достаточно важным – если все CDK4/6 очень схожи в отношении эффективности, то может быть манипуляции со второй составляющей комбинации позволит еще больше улучшить результаты. Косвенные предпосылки к этому были – как исследование FALCON, свидетельствующее о большей эффективности фулвестранта по сравнению с ингибиторами ароматазы в качестве начальной моноэндокринотерапии, так и данные, полученные в исследовании MONALEESA-3, где комбинация фулвестранта с рибоциклибом позволила добиться в подгруппе больных с ранее нелеченным мРМЖ или поздним рецидивом (спустя >12 мес. после завершения адъювантной эндокринотерапии) ранее невиданной медианы выживаемости без прогрессирования в 33,6 мес. (против 25,3 мес. в исследовании MONALEESA-2, где в схожей популяции больных тот же рибоциклиб применялся в комбинации с ингибиторами ароматазы). Увы, результаты исследования II фазы (n=486), напрямую сравнивающего комбинацию палбоциклиба с летрозолом или фулвестрантом в качестве первой линии лечения мРМЖ, не показали преимуществ последнего (медиана выживаемости без прогрессирования 32,8 vs 27,9 мес. соответственно, p=0,321).

Пожалуй, единственной «прорывной» темой в отношении лечения мРМЖ на ASCO 2020, с нашей точки зрения, можно назвать обновленные результаты исследования HER2CLIMB. Во всяком случае, в части, посвященной лечению больных с метастазами в головной мозг. Данное исследование (n=612) оценивало эффективность и безопасность новой малой молекулы – селективного HER2-ингибитора тукатиниба – в комбинации с трастузумабом и капецитабином для лечения больных HER2-позитивным мРМЖ, ранее уже получивших трастузумаб, пертузумаб и T-DM1. Больные контрольной группы получали трастузумаб и капецитабин в комбинации с плацебо. Возможно, это было бы еще одним из исследований новой анти-HER2 молекулы, если бы не две особенности – в исследование включались больные не только с контролируемыми, но и с активными (прогрессирующими) метастазами в головной мозг, и исследование показало действительно клинически ощутимое преимущество новой терапии в этой подгруппе больных (медиана общей выживаемости в группе с активными метастазами в группе тукатиниба 20,7 мес. против 11,6 мес., одногодичная выживаемость 72 мес. vs 41 мес.). Отмечено в исследовании было и значимое снижение риска развития метастазов в головной мозг у больных, получавших тукатиниб и не имевших их исходно. Таким образом, очевидно, что в настоящий момент на вопрос – есть ли значимая роль лекарственного лечения при метастазах РМЖ в головной мозг, наконец-то можно дать утвердительный ответ.

При раннем РМЖ

увы, также было больше разочарований. Во многом впечатленные результатами исследования KATHERINE, показавшего, что T-DM1 в адъювантном режиме в состоянии «исправить» прогноз больных HER2-позитивным РМЖ, не ответивших полной патоморфологической ремиссией на неоадъювантную трастузумаб-содержащую терапию, мы с нетерпением ждали результатов исследования KAITLIN (n=1846), в котором сравнивалась эффективность комбинации T-DM1/пертузумаб и трастузумаб/пертузумаб/таксаны у больных, завершивших адъювантную антрациклин-содержащую терапию. Увы, на этот раз чуда не произошло: выживаемость, свободная от инвазивного РМЖ – IDFS (первичная цель исследования), оказалась очень высокой, но почти неотличимой в обеих группах (3-летняя IDFS в группе T-DM1 92,8% vs 94,1% в контрольной группе, p=0,827). И хотя исследователи сообщили о более высоком качестве жизни в группе T-DM1, возможно, это было обусловлено тем, что значимо больше пациентов, получавших T-DM1, досрочно завершили лечение в связи с токсичностью (27% против 4% в контрольной группе). Так что данное исследование оказалось ближе не к «победоносному» KATHERINE, а к другому негативному исследованию по использованию T-DM1 при раннем РМЖ (исследование KRISTINE, не показавшее преимущества неоадъювантной терапии T-DM1/пертузумаб/химиотерапия vs трастузумаб/пертузумаб/химиотерапия). Правда, исследование KATHERINE принесло на ASCO 2020 весьма интересную с нашей точки зрения, хотя и не вошедшую в сессию highlights, информацию. В рамках конгресса были доложены результаты анализа молекулярных маркеров и их влияния на результаты лечения в рамках исследования. Интересной особенностью исследования являлось то, что анализу на молекулярные маркеры подвергалась не первичная опухоль, а хирургические образцы, полученные после неоадъювантной терапии (за исключением ≈20% больных, у которых были доступны только образцы, полученные до начала лечения). При этом авторами было отмечено, что уровень экспрессии HER2 претерпел значимое снижение в процессе неоадъювантной терапии (p<0,001), в то время как уровень остальных анализируемых маркеров, включая и «иммунные» характеристики – экспрессия PD-L1 и т.д., не изменился. Весьма неожиданным оказалось, что наличие мутации PIK3CA, которая большинством исследователей признается неблагоприятным прогностическим признаком вне зависимости от подтипа РМЖ, не оказало никакого влияния на прогноз больных и результаты лечения, в то время как низкая экспрессия PD-L1 и HER2 на прогноз и результаты лечения влияли, но весьма интересным образом. Низкая экспрессия PD-L1 и HER2 значимо (действительно значимо – АБСОЛЮТНЫЕ различия достигали ≈30%) снижала IDFS, но только в группе, получавшей в адъювантном режиме трастузумаб. Среди пациенток, получавших в адъювантном режиме T-DM1, выживаемость в зависимости от экспрессии PD-L1 и HER2 не различалась и была значимо выше, чем в группе трастузумаба. Увы, два других исследования, посвященные поиску прогностических/предсказательных факторов и возможности избежать назначения адъювантной химиотерапии (ограничившись лишь эндокринотерапией) при раннем люминальном РМЖ, хотя и вошли в highlights, но вряд ли применимы в нашей стране вследствие того, что используемые в них методы анализа неприменимы у нас.

Упоминания в highlights было удостоено еще одно из исследований – SYSUCC-01. Это исследование, правда опять на азиатской популяции (пришедшее к нам из Китая), дало подтверждение потенциальной эффективности дополнительной терапии капецитабином у больных ранним РМЖ, завершивших основную часть (нео)адъювантной терапии. В этом исследовании больные Ib-IIIc стадиями ТН РМЖ (n=443), закончившие стандартную нео(адъювантную) терапию с включением антрациклинов и/или таксанов, рандомизировались на метрономную терапию капецитабином (650 мг/м2 2 раза в сутки, непрерывно, в течение года) или наблюдение. По данным исследователей, использование капецитабина при вполне переносимой токсичности (до конца свой капецитабин «допили» 91% пациенток, 74% – без редукции дозы и интервалов) привело к увеличению 5-летней выживаемости без прогрессирования с 73% до 83% (p=0,027) и тенденции к увеличению общей выживаемости. Пожалуй, единственным фактором, который в настоящий момент останавливает нас от использования «продленного адъюванта» капецитабином (в том или ином виде) при РМЖ, является качество (и токсичность) доступных в РФ препаратов с этим МНН.

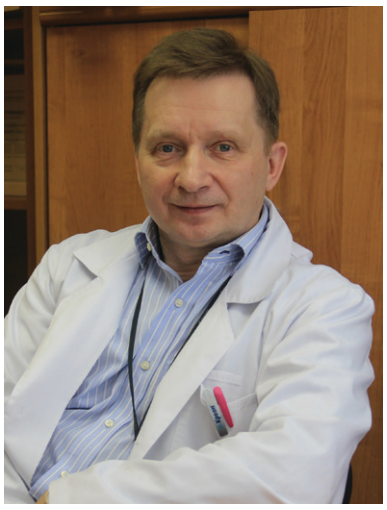
А вот вопрос в отношении роли антрациклинов при HER2-позитивном раннем РМЖ становится все более и более напряженным. Эти препараты, на протяжении многих лет являвшиеся основой (нео)адъювантной терапии при всех подтипах РМЖ, при HER2-позитивном раке, постепенно сдают свои позиции. Очередным негативным (для антрациклинов) исследованием явилось исследование TRAIN-2 (n=438), в котором сравнивалась эффективность неоадъювантной терапии 3 циклами FEC + 6 циклов карбоплатин/паклитаксел и 9 циклов карбоплатин/паклитаксел (обе группы параллельно со всеми циклами химиотерапии получали пертузумаб и трастузумаб) в лечении больных II-III стадией HER2+ РМЖ. В 2018 году в журнале Lancet были опубликованы результаты по частоте достижения полных патоморфологических ремиссий (первичная цель исследования), которая оказалась абсолютно идентична – 68% в группе, не получавшей антрациклины, и 67% в группе, получавшей их. В этом году на ASCO было показано, что и бессобытийная выживаемость никоим образом не улучшается от добавления антрациклинов (3-летняя выживаемость ≈93% в обеих группах). 3-летняя общая выживаемость в обеих группах составила около 98%.

Из того, что не вошло в highlights, но является с нашей точки зрения интересным, хотя и разочаровывающим, являются данные о том, что перенос CDK4/6 ингибиторов в лечение более ранних стадий люминального РМЖ не приносит таких же успехов, которые мы видим в лечении метастатической болезни. Хотя, стоит признать, что это как раз характерно для данного подтипа опухоли (исходя из опыта других препаратов). Но факт остается фактом, в пилотном исследовании FELINE (n=120) добавление рибоциклиба к летрозолу в рамках неоадъювантной эндокринотерапии люминального РМЖ не привело к значимому увеличению непосредственной эффективности ни в отношении объективного ответа, ни в отношении патоморфологического ответа (комбинированный показатель PEPI). В группах, получавших рибоциклиб, при биопсии, планово осуществлявшейся на 14 день лечения, отмечалась значимо большая частота полного клеточного ареста (ki-67<2,7%), однако к моменту выполнения хирургического лечения у многих больных, получавших рибоциклиб, уровень ki-67 вновь нарос, и доля больных с полным клеточным арестом в опухоли сравнялась в обеих группах. Да, в данном случае речь идет о пилотном исследовании, не оценивающем отдаленные результаты лечения и использующем суррогатные конечные точки. Однако вкупе с недавно опубликованным (вне рамок конгресса ASCO) пресс-релизом о том, что исследование PALLAS, оценивающее эффективность и безопасность палбоциклиба в адъювантном режиме, вряд ли достигнет своей первичной цели – увеличения IDFS при ранних стадиях люминального РМЖ, перспектива CDK4/6 в этой области выглядит уже не столь радужной.

Источник: *конгресс ASCO (сессия РМЖ, сессия РМЖ – лучшее).*

Еще одна новость (хотя, с учетом результатов ранее уже доложенных исследований на эту тему это вроде бы не должно было быть новостью) – отсутствие выигрыша в общей выживаемости от удаления первичной опухоли при метастатическом РМЖ. Увы, ECOG-ACRIN 2108 (n=256) оказалось еще одним исследованием, не подтвердившим теоретические предпосылки, данные ретроспективных исследований и надежды многих онкомаммологов на позитивную роль удаления первичной опухоли в лечении метастатического РМЖ. Хотя, пожалуй, правильно было бы сказать – не удалось выявить значимую, меняющую прогноз больных роль хирургии в этой области. Как было отмечено при обсуждении этой работы, почти все проспективные рандомизированные исследования (а их закончено и доложено к настоящему времени уже 4) сходятся по двум позициям: хирургическое лечение не продлевает жизнь больным (за исключением Турецкого исследования, где от проведения хирургии возможно все же выиграла очень ограниченная группа больных с солитарным метастатическим поражением костей), но при этом снижает риск локорегионального прогрессирования в дальнейшем. По данным ECOG 2108 локальное прогрессирование было отмечено почти у 26% больных, не с не удаленной первичной опухолью, против 10% из тех, кому было выполнено хирургическое лечение. Безусловно, клиницисты знают, что иногда местный процесс (особенно с вовлечением кожи и грудной стенки) может быть для пациентки гораздо мучительней и заметней, чем любые проявления висцерального метастазирования, однако насколько важно такое снижение риска локального прогрессирования (особенно с учетом отсутствия данных по улучшению качества жизни в хирургической группе) судить достаточно трудно.

ASCO20: ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПОВТОРНОЙ ЦИТОРЕДУКЦИИ ПРИ РЕЦИДИВАХ ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ



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

В марте в газете RUSSCO [1] был опубликован мой комментарий результатов исследования GOG-213 по изучению роли оперативного вмешательства у больных эпителиальным раком яичников с первым платиночувствительным рецидивом. Включив в исследование 485 больных, его авторы пришли к выводу, что выполнение вторичной циторедуктивной операции не улучшает результаты лекарственной терапии этой группы больных [2]. При медиане наблюдения за больными 48 мес. медиана общей продолжительности жизни в группе хирургического лечения и химиотерапии составила 50,6 мес. и 64,7 мес. в группе только химиотерапии, что соответствует недостоверному увеличению риска смерти на 28% в группе хирургического вмешательства (HR=1,28; p=0,08). Показатель 3-летней выживаемости составляет 67% и 74% соответственно. Медиана времени до прогрессирования составила 18,9 и 16,2 мес. в группе хирургии и только химиотерапии, что соответствует недостоверному снижению риска прогрессии на 18% в группе хирургического вмешательства. При выполнении операции полная циторедукция была достигнута у 150 (62,5%) из 224 оперированных больных. При сравнении результатов лечения больных с полной циторедукцией после операции и группой химиотерапии отмечается достоверное увеличение медианы времени до прогрессирования с 16,2 до 22,4 мес. в группе операции (достоверное снижение относительного риска прогрессирования на 38%) и отсутствие выигрыша по показателю общей выживаемости: 56,0 мес. в группе полной циторедукции и 64,7 мес. в группе химиотерапии (недостоверное увеличение относительного риска смерти на 3% при выполнении хирургического лечения?).

Эти результаты противоречили предварительному анализу исследования DESKTOP III, задачей которого являлась оценка целесообразности и возможности выполнения полной циторедукции при возникновении первого рецидива заболевания [3]. В рандомизированное исследование III фазы DESKTOP III включались больные с первым платиночувствительным рецидивом и наличием всех факторов AGO, которые предсказывают возможность выполнения полной циторедукции при возникновении платиночувствительного рецидива (полная первичная циторедукция, общий функциональный статус ECOG 0 и асцит объемом не более 500 мл) [4]. Все пациенты после хирургического лечения получали вторую линию химиотерапии с производными платины. В группе контроля пациенты получали стандартную платиносодержащую химиотерапию. В исследование было включено 407 больных, медиана времени до прогрессирования составила 19,6 мес. в группе оперативного лечения и 14,0 мес. в группе только химиотерапии (HR=0,66; p<0,001). При этом у больных с неполной циторедукцией медиана времени до прогрессирования составила 13,7 мес., а при достижении полной циторедукции – 21,2 мес., т.е. выигрыш составил 7,5 мес. по сравнению с группой, получавшей только химиотерапию, что соответствует снижению относительного риска прогрессирования на 44% (HR=0,56; pp<0,0001).

Авторы сделали вывод, что выполнение повторной циторедуктивной операции у больных с первым платиночувствительным рецидивом и наличием всех трех факторов AGO, предсказывающих выполнение полной циторедукции, достоверно увеличивает время до прогрессирования по сравнению с химиотерапией. При этом польза от комбинированного подхода отмечена только у 72,5% больных, которым удалось выполнить полную циторедукцию, что требует тщательной селекции больных по своему функциональному состоянию и наличию факторов AGO, предсказывающих ее выполнение.

Но в тот момент спор не мог быть окончен, так как нам необходимо было дождаться данных по первичной конечной точке исследования в исследования DESKTOP III – общей выживаемости. Эти данные были озвучены на виртуальном конгрессе ASCO, который состоялся онлайн 29-31 мая 2020 года [5]. Из 407 больных, включенных в исследование, 206 были рандомизированы в группу хирургии, из них операция была выполнена у 187. Полная циторедукция была достигнута у 75% оперированных больных. Медиана общей продолжительности жизни составила 53,7 мес. и 46,2 мес. в группе хирургии и без нее, что соответствует достоверному снижению относительного риска смерти на 25% (HR=0,75; p=0,03). Уточненные медианы времени до прогрессирования составили 18,4 и 14,0 мес. соответственно (HR=0,66; pp<0,001). В группе больных, которым удалось выполнить полную циторедукцию, медиана продолжительности жизни составила 60,7 мес. в сравнении с 46,2 мес. в группе только химиотерапии. И, наоборот, в группе больных с неполной вторичной циторедукции медиана общей продолжительности жизни была 28,8 мес.

Авторы делают вывод, что повторная циторедуктивная операция при первом платиночувствительном рецидиве у больных, соответствующим критериям AGO, достоверно увеличивает продолжительность времени до прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с больными, которые получают только химиотерапию. Но этот выигрыш в отдаленных результатах зарегистрирован только у больных, достигших полной циторедукции при выполнении повторной операции. Больные с неполной циторедукцией демонстрирует значимо худшие результаты по сравнению с группой химиотерапии, что еще раз подчеркивает важность тщательного отбора больных для хирургического лечения. Следует отказаться от повторной операции в случае отсутствия критериев AGO и/или сомнительности выполнения полной циторедукции, которая в этом случае серьезно ухудшает прогноз больной.

На конгрессе ASCO коллегами из Китая были представлены данные рандомизированного исследования SOC1/SGOG по оценке вторичной циторедукции с последующей химиотерапией и только химиотерапией при первом платиночувствительном рецидиве [6]. В исследование включались больные с интервалом после окончания терапии 6 месяцев и более и индексом iMODEL менее 4,7 [7]. Это цифровое значение, которое включает в себя оценку стадии FIGO (III или IV), результат первичной циторедукции (полная или неполная), медиану времени до прогрессирования (менее или более 16 мес.), ECOG статус (0-1 или 2-3), концентрацию CA-125 (менее или более 105 ед/мл) и наличие асцита (есть или нет). Больные с низким индексом iMODEL 0-4,7 имеют высокий шанс выполнения полной повторной циторедукции в сравнении с высоким индексом: 53% и 20% соответственно. Дополнительно больным выполняли ПЭТ/КТ для исключения канцероматоза.

В исследование было включено 357 больных, из которых 175 были рандомизированы в группу оперативного лечения. Частота выполнения полной циторедукции составила 76,7%. Послеоперационные осложнения 3 степени в течение 30 дней после операции наблюдались у 5,2% пациенток, летальных случаев не зарегистрировано. Медиана времени до прогрессирования в группе оперативного лечения и только химиотерапии составила 17,4 мес. и 11,9 мес., что соответствует достоверному снижению относительного риска прогрессирования на 42% (HR=0,58; pp<0,001). У больных, которым выполнена неполная циторедукция, медиана времени до прогрессирования составила 12,9 мес. Предварительный анализ общей 3-летней выживаемости демонстрирует недостоверное его увеличение в группе хирургии. Авторы делают вывод, что выполнение повторной циторедукции у тщательно отобранных больных с первым платиночувствительным рецидивом достоверно увеличивает продолжительность медианы времени до прогрессирования. Данные по общей выживаемости будут представлены позже.

Таблица 1. Результаты рандомизированных исследования по оценке роли вторичной циторедукции при первом рецидиве рака яичников.

	GOG-213	DESKTOPE III	SOC1/SGOG
Число больных	485	407	357
Критерии селекции	Мнение хирурга	AGO	iMODEL+ ПЭТ/КТ
R0 (%)	67	74,2	76,7
PFS операция (мес.) PFS химиотерапия (мес.) HR	18,2 16,5 0,88	18,4 14,0 0,66	17,4 11,9 0,58
PFS операция R0 (мес.) PFS химиотерапия (мес.) HR	21.4 16,5 0,68	21,2 14,0 0,56	19,2 11,9 0,50
OS операция (мес.) OS химиотерапия (мес.) HR	53,6 65,7 1,28	53,7 46,0 0,75	58,1 53,9 0,82
3-летняя OS операция R0 (%) 3-летняя OS химиотерапия (%)	76 75	84 62	78 66

OS – общая выживаемость, PFS – выживаемость (время) до прогрессирования, HR – относительный риск.

Все три исследования продемонстрировали тренд увеличения безрецидивной выживаемости при выполнении оперативного вмешательства в сравнении с химиотерапией. Убедительный выигрыш был получен у больных с полной циторедукцией, и, наоборот, у больных, не достигших полной циторедукции, хирургическое лечение могло приводить к ухудшению. Очевидно, что для выполнения повторной циторедукции требуется тщательная селекция больных, у которых имеется высокий шанс полной циторедукции, а также хирург, который сможет осуществить такую селекцию, обладающий необходимыми техническими навыками и желающий выполнения столь сложных операций. При наличии всех перечисленных составляющих повторная циторедукция при ее оптимальном выполнении достоверно улучшает результаты последующей химиотерапии у больных с первым платиночувствительным рецидивом и позволяет продлить жизнь больным распространенным раком яичников.

Источники:

1. Тюляндин С.А. Нужна ли нам повторная циторедукция при рецидивах эпителиального рака яичников: анализ результатов рандомизированного исследования GOG-213.
2. Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D, et al. Secondary surgical cytoreduction for recurrent ovarian cancer. N. Engl. J. Med. 2019; 381(20): 1929-1939.
3. Du Bois A, Vergote I, Ferron G, et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: the interim analysis of AFO DESKTOP III/ENGOT ov20. ASCO 2017; abstr. 5501.
4. Harter P, Sehouli J, Reuss A, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the multicenter intergroup study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. International Journal of Gynecological Cancer. 2011; 21: 289-295.
5. Du Bois A, Sehouli J, Vergote I, et al. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ ENGOT-ov20. ASCO 2020; abstr 6000.
6. Zang R, Zhu J, Shi T, et al. A randomized phase III trial of secondary cytoreductive surgery in later recurrent ovarian cancer: SOC1/SGOG-OV2. ASC0 2020; abstr. 6001.
7. Tian W-J, Chi D, Sehuli J, et al. A risk model for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: an evidence-based proposal for patient selection. Ann. Surg. Oncol. 2012; 19: 597-604.

ASCO20: ДОСТИЖЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Гладков Олег Александрович
клиника «ЭВИМЕД», Челябинск

Несмотря на пандемию коронавируса и необычный формат проведения съезда, последний оказался богатым на события как для рака ободочной, так и для рака прямой кишки. Важными и интересными были сообщения о новых исследованиях, обновленных данных по уже проведенным программам, а также по новым лекарственным препаратам.

В этом году не обошли стороной сообщения по лечению местнораспространенных форм опухоли ободочной и прямой кишки. Первым, довольно значимым событием явилось представление данных исследования IDEA. В связи с тем, что при изучении в 2018 г. результатов 6 исследовании адъювантной терапии рака ободочной кишки (TOSCA, SCOT, IDEA FRANCE, ACHIENE, HORG, CALGB/SWOG80702) не было получено статистически достоверных данных, указывающих на то, что терапия в течение 3 месяцев не уступает по общей выживаемости лечению в течение 6 месяцев [1]. Было проведено обновление данных для вторичной цели – изучения общей выживаемости (ОВ) [2]. Также проведен апдейт результатов по беспрогрессивной выживаемости (БПВ) с медианой наблюдения 6 лет, кроме того, выполнен подгрупповой анализ по этим показателям. Всего анализу подверглись 12 835 пациентов. Установлена статистически достоверная разница в снижении частоты 3-4 ст. периферической нейропатии с 16% при использовании режима FOLFOX в течение 6 месяцев до 3% при использовании CAPOX в течение 3 мес. Не выявлено разницы в 5-летней ОВ: при 3 мес. терапии она составила 82,4% против 82,8% при проведении лечения в течение 6 месяцев (HR=1,02; p=0,0583).

Были подведены итоги:

1. Отсутствовала потеря эффективности у пациентов низкого риска при проведении 3 месяцев терапии CAPOX.

2. Минимальная потеря эффективности 3 месяцев CAPOX у пациентов высокого риска и 3 месяцев FOLFOX у больных низкого риска.

3. Значимая потеря при использовании 3 месяцев FOLFOX у больных высокого риска.

Прозвучали следующие выводы: 60% пациентов с III стадией рака ободочной кишки имеют низкий риск развития рецидива и им следует проводить 3 месяца CAPOX. 40% больных имеют высокий риск, большинству из них следует предложить все тот же CAPOX 3 месяца. Для тех, кто не желает терять 1-2% в эффективности, можно рекомендовать лечение в течение 6 месяцев.

Другим интересным исследованием было изучение целекоксиба в качестве дополнительного препарата к режиму FOLFOX, используемому в адъювантной терапии больных с III ст. рака ободочной кишки (результаты исследования CALGB/SWOG80702) [3]. Несмотря на то, что было получено незначительное улучшение 5-летней выживаемости на 0,9% при проведении лечения в течение 3 месяцев и на 3,5% – в течение 6 месяцев, разница оказалась статистически недостоверной (p=0,5252). Авторы планируют продолжить исследования архивных блоков с целью попытки установления молекулярно-биологических предикторов ответа на лечение.

Изучению роли неоадъювантной химиотерапии FOLFOX с или без панитумумаба у больных с местнораспространенным раком ободочной кишки было посвящено исследование FOxTROT [4]. 1053 пациента со стадией T3-4, N0-2, M0 были рандомизированы в первую группу, с 6 неделями оксалиплатин-фторпиримидин неоадъювантной и 18 неделями послеоперационной адъювантной химиотерапии, или во вторую группу, с 24 неделями только адъювантной химиотерапии. Дополнительно 279 пациентов с RAS(wt) рандомизированы на группы с или без панитумумаба в неоадъювантной химиотерапии. Преимущество в уменьшении рецидивов болезни, опухолевой регрессии наблюдалось у пациентов с T4 опухолью, локализацией в левой половине ободочной кишки, и у больных с pMMR опухолью. Не отмечались противоопухолевые ответы у пациентов с dMMR.

Традиционно много работ было посвящено лечению метастатического колоректального рака. Среди большого многообразия работ можно выделить следующие.

Исследование II фазы PANDA [5] попыталось изучить возможность деэскалации интенсивности терапии у ранее нелеченных больных старше 70 лет с диким типом RAS/BRAF метастатического колоректального рака. В одной группе пациенты получали FOLFOX с панитумумабом, в другой – FU/LV с панитумумабом. Химиотерапия проводилась в среднем в течение 6 месяцев, в дальнейшем осуществлялась поддерживающая терапия панитумумабом. Медиана ВБП составила 9,6 мес. для FOLFOX и 9,1 мес. для FU/LV. Частота общего ответа и продолжительность ответа

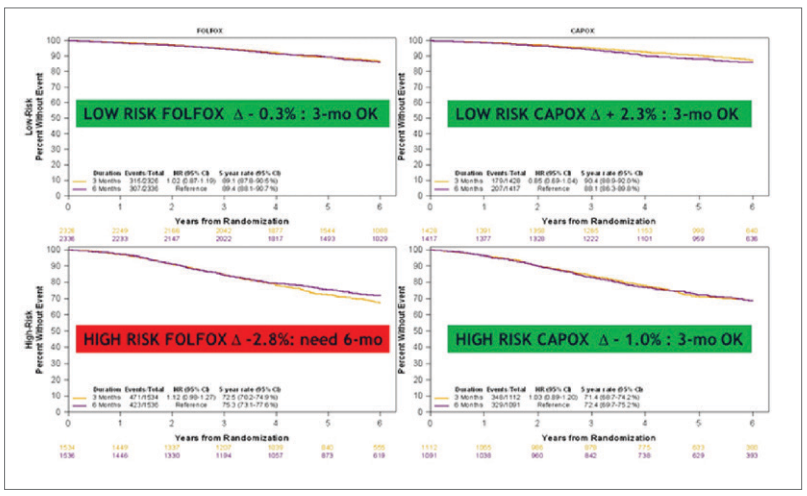


Рисунок 1.

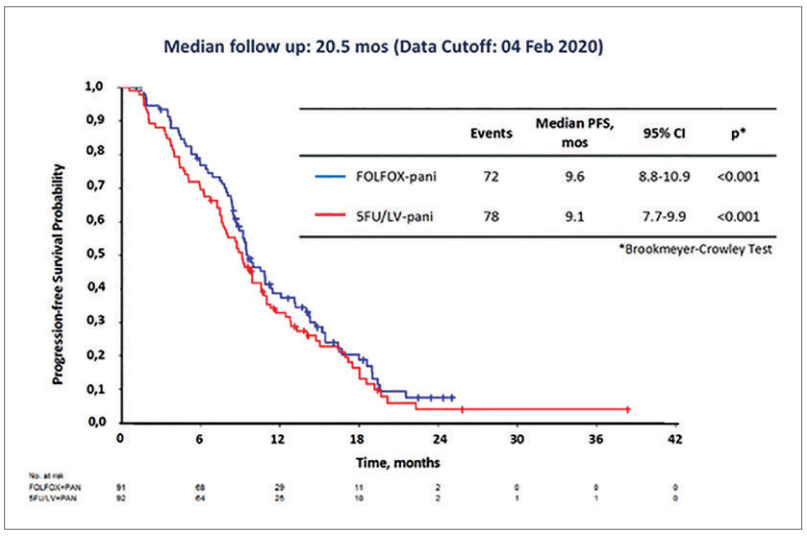


Рисунок 2.

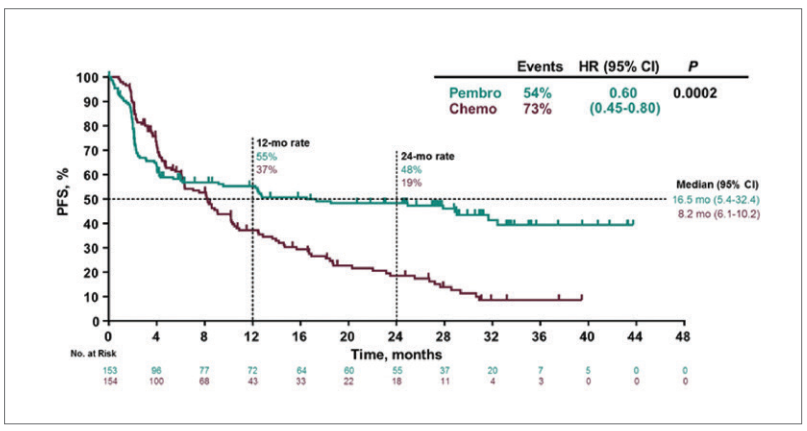


Рисунок 3.

была схожей в обеих группах при меньшей токсичности FU/LV с панитумумабом. Этот режим был выбран в качестве приемлемой опции для III фазы исследования.

Весьма интересным событием, имеющим большой практический интерес, явилась II-III фаза рандомизированного клинического исследования сравнительного анализа эффективности гепатэктомии в сравнении с гепатэктомией и последующим проведением mFOLFOX6, проведенного в Японии [6]. Существующие рекомендации применения FOLFOX после резекции метастазов печени основываются в основном на экстраполяции результатов исследования группы EORTC 40983 [6]. В японском исследовании ранее нелеченным пациентам выполнялась резекция печени, в дальнейшем одна группа больных (n=151) получала 12 циклов mFOLFOX6, в другой (n=149) проводилось динамическое наблюдение. Результаты оказались довольно неожиданными. Подгруппа больных, кому проводилась химиотерапия, имела лучшие результаты 5-летней ВБП в сравнении с только хирургическим лечением: 49,8% и 38,7% соответственно. Тогда как анализ ОВ дал противоположные результаты: 5-летняя ОВ в группе с химиотерапией составила 71,2% против 83,1% при изолированном хирургическом лечении. Пациенты с адъювантной химиотерапией в исследовании имели большую частоту изолированных метастазов в легкие, экстрапеченочные и экстрапульмонарные очаги болезни в сравнении с группой больных, получивших только хирургическое лечение. Были выдвинуты предположения, объясняющие более низкую ОВ в группе больных с химиотерапией: низкая комплаентность и более высокая частота нежелательных явлений, ограниченная возможность использования оксалиплатина при возникновении рецидива опухоли. Сделан вывод об отсутствии необходимости проведения адъювантной химиотерапии у пациентов после резекции печени.

Важным событием на ASCO 2020 явилось представление результатов рандомизированного исследования III фазы KEYNOTE-177 [7], где в первой линии лечения пациентов метастатическим колоректальным раком с MSI-H/dMMR монотерапия пембролизумабом сравнивалась со стандартной химиотерапией. Результаты этого исследования показали превосходство пембролизумаба в увеличении времени выживаемости без прогрессии: 16,5 мес. в сравнении с 8,2 мес. при проведении химиотерапии (p=0,0002). Ответ опухоли на лечение составил 43,8% на терапии пемброизумабом и 33,1% на химиотерапии.

Таким образом, пембролизумаб становится новым стандартом лечения в первой линии терапии у пациентов с MSI-H метастатическим колоректальным раком.

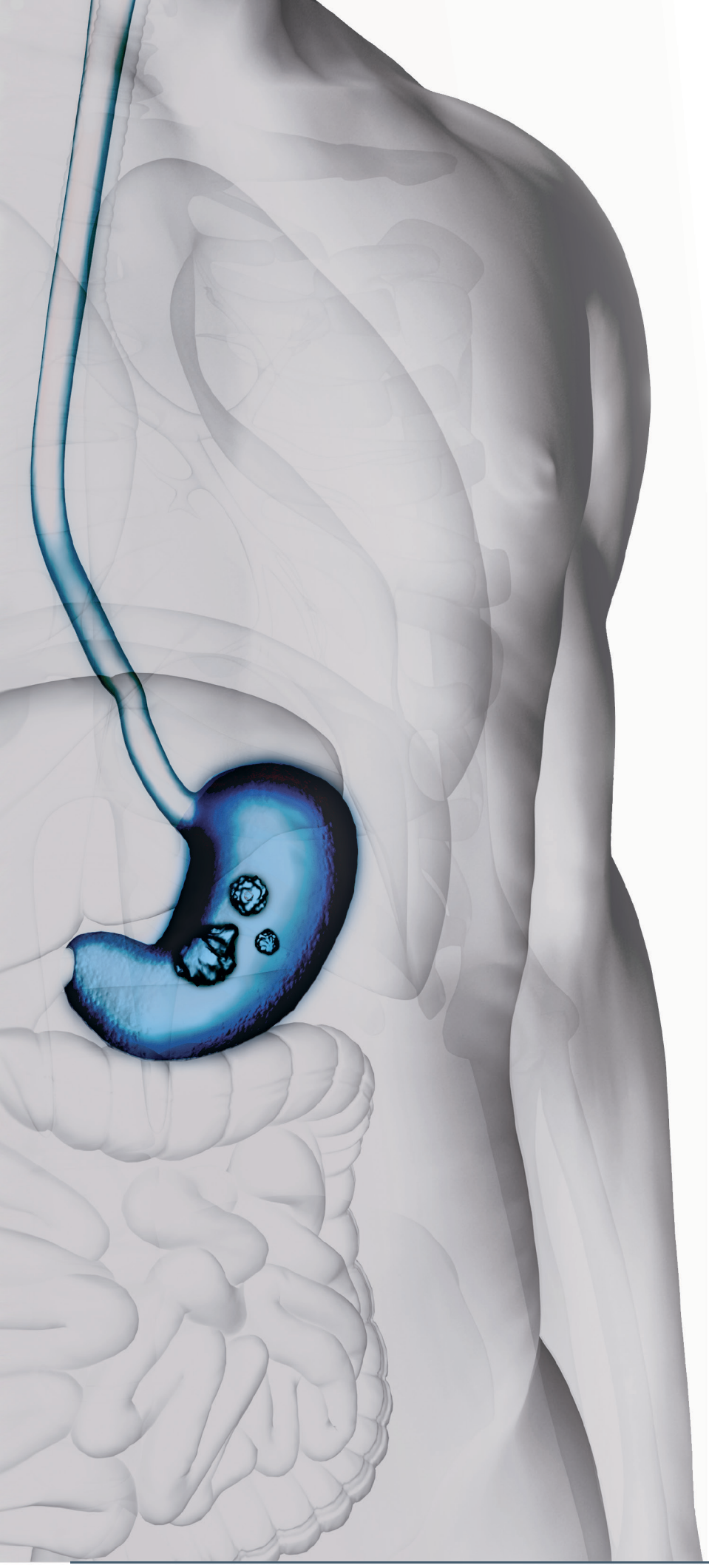
Другое исследование оценивало безопасность и эффективность комбинации регорафениба и авелумаба у пациентов после ≥1 линии системной терапии метастатического колоректального рака без MSI-H [8]. Из 40 пациентов 28% имели уменьшение размеров опухоли, 53,5% – стабилизацию опухолевого процесса. Медиана ВБП составила 3,6 мес., ОВ – 10,8 мес., что является более значимыми результатами в сравнении с группой исторического контроля. Длительные ответы наблюдались у больных с увеличенной инфильтрацией опухоли CD8+ к 1 дню 2-го цикла.

Еще одним лекарственным препаратом пополнился арсенал лечебных средств, используемых при лечении рефрактерных пациентов с метастатическим колоректальным раком, имеющих IHC 3+, IHC 2+/ISH+. Препарат трастузумаб дерукстекан (T-DXd), представляющий из себя конъюгат лекарственного противоопухолевого препарата ингибитора топоизомеразы I и гуманизированного анти-Her2 моноклонального антитела, продемонстрировал высокую эффективность в исследовании DESTINY-CRC01 [9]. Использование T-DXd в дозе 6,4 мг/кг 1 раз в 21 день у пациентов, рефрактерных к стандартной терапии, позволило получить 45,3% общего противоопухолевого ответа на лечение и медиану выживаемости до прогрессии 6,9 мес. Интересно, что 30,2% больных уже ранее, до начала исследования, получали анти-Her2 терапию, тем не менее, у большинства из них была получена резорбция опухоли.

Долгожданным событием в лечении пациентов с метастатическим колоректальным раком можно считать появление нового лекарственного препарата AMG 510 – малой молекулы необратимого ингибитора KRASG12C [10]. В исследование включались пациенты, ранее получавшие лекарственную терапию. Объективный противоопухолевый эффект составил 12%, контроль болезни – 80%. Нежелательные явления наблюдались у 47,6%.

В этом году были представлены предварительные результаты исследования OPRA из MSKCC (США) [11]: применение органосохраняющего подхода у ранее нелеченных пациентов II/III ст. рака прямой кишки. После включения в исследование 324 пациента рандомизировались на 2 группы. Первая группа получала на первом этапе химиолу-

Продолжение на стр. 9



ЦИРАМЗА®

рамуцирумаб
концентрат для приготовления раствора
для инфузий (10 мг/мл)

НАЦЕЛЕНА НА РЕЗУЛЬТАТ

УСТАНОВЛЕН НОВЫЙ СТАНДАРТ

ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ РАКА ЖЕЛУДКА[1-7]

ИССЛЕДОВАНИЕ RAINBOW: ЦИРАМЗА®+ПАКЛИТАКСЕЛ[8]

Статистически значимое увеличение общей выживаемости в группе **ЦИРАМЗА® + паклитаксел** по сравнению с группой плацебо + паклитаксел[8]

9,6 **МЕСЯЦА МЕДИАНА ОВ** ЦИРАМЗА®+ ПАКЛИТАКСЕЛ (95% ДИ: 8,5–10,8)

30% УВЕЛИЧЕНИЕ МЕДИАНЫ ОВ

VS

7,4 МЕСЯЦА МЕДИАНА ОВ ПЛАЦЕБО+ ПАКЛИТАКСЕЛ (95% ДИ: 6,3–8,4)

ОР 0,807 (95% ДИ: 0,678-0,962); P=0,017

ЦИРАМЗА® – первый таргетный препарат, доказавший эффективность во второй линии терапии рака желудка поздних стадий и зарегистрированный на территории РФ[8,9]

ОВ – общая выживаемость; ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков

1. Referenced with permission from The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Gastric Cancer V.1.2020. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015. All rights reserved. Accessed March 19, 2020. To view the most recent and complete version of the guidelines, go online to http://www.nccn.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc. **2.** Referenced with permission from The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers V.1.2020. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015. All rights reserved. Accessed March 18, 2020. To view the most recent and complete version of the guidelines, go online to http://www.nccn.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc. **3.** European Society for Medical Oncology. ESMO pocket guidelines: Upper gastrointestinal cancer 2015.Resource distributed at: European Cancer Congress 2015; 25-29 September 2015; Vienna, Austria. **4.** Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016;27 (suppl 5): v38-v49. **5.** Бесова Н.С., Калинин А.Е., Неред С.Н., Трякин А.А., Гамаюнов С.В., Козлов Н.А., Стилиди И.С., Карачун А.М., Кононец П.В., Малихова О.А., Рябов А.Б., Хомяков В.М., Феденко А.А., Болотина Л.В., Фалалеева Н.А., Невольских А.А., Иванов С.А., Хайлова Ж.В., Геворкян Т.Г., Бутенко А.В., Гильмутдинова И.Р., Еремушкин М.А., Иванова Г.Е., Кондратьева К.О., Кончугова Т.В., Крутов А.А., Обухова О.А., Семиглазова Т.Ю., Филоненко Е.В., Хуламханова М.М., Романов А.И. Клинические рекомендации- рак желудка. Министерство Здравоохранения Российской Федерации, 2020г. **6.** Бесова Н.С., Калинин А.Е., Неред С.Н., Трякин А.А., Гамаюнов С.В., Козлов Н.А., Стилиди И.С., Карачун А.М., Кононец П.В., Малихова О.А., Рябов А.Б., Хомяков В.М., Феденко А.А., Болотина Л.В., Фалалеева Н.А., Невольских А.А., Иванов С.А., Хайлова Ж.В., Геворкян Т.Г., Бутенко А.В., Гильмутдинова И.Р., Еремушкин М.А., Иванова Г.Е., Кондратьева К.О., Кончугова Т.В., Крутов А.А., Обухова О.А., Семиглазова Т.Ю., Филоненко Е.В., Хуламханова М.М., Романов А.И. Клинические рекомендации – рак желудка. Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России" 2020 г. **7.** Бесова Н.С., Болотина Л.В., Калинин А.Е., Кононец П.В., Малихова О.А., Проценко С.А., Рябов А.Б., Стилиди И.С., Тер-Ованесов М.Д., Трякин А.А., Хомяков В.М. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 г (том 9). С.308-323. **8.** Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al; for the RAINBOW Study Group. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma(RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(11):1224-1235. **9.** Государственный реестр лекарственных средств: https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx, Дата обращения 2 июня 2020 г

Более подробная информация представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ЦИРАМЗА®.

Регистрационный номер: ЛП-004518. **Торговое название препарата:** ЦИРАМЗА®. **Международное непатентованное название (МНН):** рамуцирумаб. **Показания к применению.** • Рак желудка или аденокарцинома гастроэзофагеального перехода поздних стадий в составе комбинированной терапии с паклитакселом или в качестве монотерапии у пациентов с прогрессированием заболевания после предшествующего проведения химиотерапии на основе препаратов платины и фторпиримидина. • Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) в составе комбинированной терапии с доцетакселом у пациентов с прогрессированием заболевания после предшествующего проведения химиотерапии на основе препаратов платины. • Метастатический колоректальный рак (мКРР) в составе комбинированной терапии с иринотеканом, кальция фолинатом и фторурацилом у пациентов с прогрессированием заболевания при проведении или после предшествующей терапии бевацизумабом, оксаиплатином и фторпиримидином. • Гепатоцеллюлярная карцинома в качестве монотерапии у пациентов с уровнем альфа-фетопротеина ≥ 400 нг/мл с непереносимостью или прогрессированием заболевания после предшествующей терапии сорафенибом. **Противопоказания.** • Гиперчувствительность к действующему или любому из вспомогательных компонентов препарата. • Пациенты с НМРЛ при наличии инвазии опухолью крупных кровеносных сосудов или распада опухоли. • Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). • Беременность. • Период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы.** Для внутривенных инфузий. Рак желудка или аденокарцинома гастроэзофагеального перехода поздних стадий. *Комбинированная терапия с паклитакселом.*Рекомендуемая доза препарата Цирамза® составляет 8 мг/кг в 1-ый и 15-ый дни 28-дневного цикла в виде внутривенной инфузии в течение около 60 мин до проведения инфузии паклитаксела. Рекомендуемая доза паклитаксела составляет 80 мг/м2 в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут в 1-ый, 8-й и 15-ый дни 28-дневного цикла. *Применение препарата Цирамза® в качестве монотерапии.* Рекомендуемая доза препарата Цирамза® при проведении монотерапии составляет 8 мг/кг, каждые 2 недели в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут, максимальная скорость инфузии 25 мг/мин. Местнораспространенный или метастатический НМРЛ. Рекомендуемая доза препарата Цирамза® составляет 10 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут в 1-й день 21-дневного цикла перед инфузией доцетаксела. Доцетаксел в дозе 75 мг/м^2 необходимо вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут в 1-й день 21-дневного цикла. Метастатический колоректальный рак. Рекомендуемая доза препарата Цирамза® составляет 8 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут каждые две недели перед проведением комбинированной химиотерапии по схеме FOLFIRI. Монотерапия гепатоцеллюлярной карциномы с уровнем АФП более 400 нг/мл после терапии сорафенибом. Рекомендуемая доза препарата Цирамза® при проведении монотерапии составляет 8 мг/кг, каждые 2 недели в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут. Терапию препаратом Цирамза® следует продолжать до появления признаков прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. **Особые указания.** При возникновении серьезного артериального тромбоэмболического осложнения терапию рамуцирумабом следует полностью прекратить. При возникновении желудочно-кишечной перфорации терапию рамуцирумабом следует полностью прекратить. При возникновении кровотечения 3 или 4 степени тяжести терапию рамуцирумабом следует полностью прекратить. У пациентов с предрасположенностью к кровотечениям, а также у пациентов, одновременно получающих лечение антикоагулянтами или другими лекарственными препаратами, повышающими риск кровотечения, необходимо контролировать клинический анализ крови и параметры свертываемости. Пациенты с плоскоклеточным гистологическим типом НМРЛ подвержены повышенному риску развития серьезных легочных кровотечений. Однако увеличения частоты случаев легочного кровотечения 5 степени выраженности среди пациентов с плоскоклеточным типом опухоли, получавших терапию рамуцирумабом, в рамках клинического исследования отмечено не было. Пациенты с НМРЛ, у которых в анамнезе имелось легочное кровотечение в недавнем прошлом (>2,5 мл или артериальная кровь), а также пациенты с признаками образования полости распада в опухоли (вне зависимости от гистологического типа) на исходном этапе и пациенты с любыми признаками инвазии опухолью крупных кровеносных сосудов или прорастания опухоли вблизи крупных кровеносных сосудов не допускались к участию в клинических исследованиях. При возникновении инфузионных реакций 3 или 4 степени тяжести терапию рамуцирумабом следует незамедлительно и полностью прекратить. При возникновении тяжелой артериальной гипертензии терапию рамуцирумабом следует временно приостановить до нормализации состояния с помощью антигипертензивной терапии. При развитии клинически значимой артериальной гипертензии, которая не поддается контролю при помощи антигипертензивных лекарственных средств, терапию рамуцирумабом следует полностью прекратить. В случае возникновения у пациента осложнений, связанных с заживлением ран, терапию рамуцирумабом следует прекратить до полного заживления ран. За 4 недели перед плановым хирургическим вмешательством терапию рамуцирумабом следует временно приостановить. Решение о возобновлении терапии рамуцирумабом после хирургического вмешательства следует принимать на основании клинического заключения о достаточном заживлении ран. Рамуцирумаб следует с осторожностью назначать пациентам с циррозом печени тяжелой степени (класс B или C по классификации Чайлд-Пью), циррозом с печеночной энцефалопатией, клинически значимым асцитом вследствие цирроза и гепаторенальным синдромом. В случае образования фистулы терапию рамуцирумабом следует прекратить. Если уровень белка в моче составляет ≥2+, следует провести анализ суточной мочи. Если уровень белка в моче составляет ≥2 г/24 часа, терапию рамуцирумабом следует временно прекратить. После снижения уровня белка в моче до <2 г/24 часа, терапию следует возобновить с уменьшением дозы. В случае повторного повышения уровня белка до ≥2 г/24 часа рекомендуется повторное снижение дозы. Если уровень белка в моче составляет >3 г/24 часа, либо в случае развития нефротического синдрома терапию рамуцирумабом следует полностью прекратить. В случае развития стоматита следует незамедлительно начать симптоматическое лечение. Терапию рамуцирумабом следует прекратить на неопределенный срок в случае развития тяжелых артериальных тромбоэмболических осложнений; желудочно-кишечных перфораций; кровотечения 3 или 4 степени тяжести согласно критериям NCI CTCAE; спонтанного образования фистул. **Побочное действие.** Побочные эффекты, связанные с монотерапией рамуцирумабом при раке желудка, изложены ниже в соответствии со следующей частотой: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000): *Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* часто - гипокалиемия, гипонатриемия. *Нарушения со стороны нервной системы:* часто - головная боль. *Нарушения со стороны сосудов:* очень часто - артериальная гипертензия. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто - боль в животе, диарея. Наиболее клинически значимые нежелательные реакции, отмеченные у ≥1% и <5% пациентов, включали: нейтропению, артериальные тромбоэмболические осложнения, непроходимость кишечника, носовое кровотечение и сыпь. Наиболее клинически значимые нежелательные реакции (включая реакции ≥3 степени), связанные с проведением антиангиогенной терапии, наблюдаемые у пациентов, получавших лечение препаратом Цирамза® при проведении различных клинических исследований: желудочно-кишечные перфорации, инфузионные реакции и протеинурия. **Форма выпуска.** Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 10 мл (100 мг/10 мл) или 50 мл (500 мг/50 мл) препарата в бесцветном стеклянном флаконе типа I. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачке картонной. **Условия хранения.** В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8°С. Приготовленный раствор хранить не более 24 часов при температуре от 2 до 8°С или не более 4 часов при комнатной температуре ниже 30°С. Не замораживать и не встряхивать! Хранить в местах, недоступных для детей, в оригинальной упаковке для защиты от света. **Срок годности.** 2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

ООО «Лилли Фарма»
Москва, 123317
Ул. Пресненская набережная, 10
Тел.: +7 495 258 5001

на правах рекламы

PP-RB-RU-0310 03.06.2020

Начало на стр. 7

чевое лечение (ХЛТ) → 2 цикла химиотерапии FOLFOX/CAPEOX 4 месяца, второй группе начинали лечение с FOLFOX/CAPEOX 4 месяца → ХЛТ. Лучевую терапию СОД = 50 Гр сочетали с приемом капецитабина 825 мг/м2 или непрерывной инфузией ФУ 225 мг/м2/день. В дальнейшем проводилось рестадирование с помощью эндоскопического обследования с биопсией и МРТ. В случае отсутствия полной резорбции пациентам выполняли хирургическое лечение, при наличии полной ремиссии проводилось тщательное динамическое наблюдение. Дополнительно проводилось сравнение больных с историческим контролем (ХЛТ → хирургическое лечение → ХТ). При медиане наблюдения 2,26 года не было получено различий в ВБП и выживаемости свободной от отдаленных метастазов в группах сравнения. Однако отмечено увеличение количества больных без последующего хирургического лечения в группе, где проводилось (ХЛТ) → 2 цикла химиотерапии (p=0,007). Не было получено разницы в историческом контроле в сравнении с группой пациентов без хирургического лечения.

Еще одна работа, в которой объектом исследования были пациенты с раком прямой кишки, – исследование III фазы PRODIGE 23 [12]. Целью исследования было сравнение эффективности неоадъювантной терапии с mFOLFIRINOX и предоперационного курса ХЛТ у больных местнораспространенным раком прямой кишки. Часть больных получала ХЛТ в дозе 50,4 Гр в сочетании с приемом капецитабина 1600 мг в сутки → тотальная мезоректумэктомия (ТМЭ) → 12 циклов mFOLFOX6. Другая часть пациентов начинала лечение с проведения 6 циклов mFOLFIRINOX (без болюсного введения ФУ) → ХЛТ → ТМЭ → 6 циклов mFOLFIRINOX.

Частота полных патоморфологических ответов (ypT0N0) была выше в группе с неоадъювантной химиотерапией mFOLFIRINOX – 27,8% в сравнении с ХЛТ – 12,1% (p≤0,001). 3-летняя ВБП и 3-летняя выживаемость, свободная от отдаленных метастазов, также были достоверно выше в группе с неоадъювантной химиотерапией в сравнении с ХЛТ – 75,7% и 68,5%, 78,8% и 71,7% соответственно.
Авторами предложено рассматривать неоадъювантную терапию mFOLFIRINOX в качестве новой опции в лечении пациентов с T3-T4 ректальным раком.

Рандомизированное исследование III фазы RAPIDO попыталось ответить на вопрос, как можно уменьшить частоту появления отдаленных метастазов без увеличения локальных рецидивов у пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки с высоким риском (T4a/b, N2) [13]. Пациентам в стандартной группе проводили на первом этапе лучевую терапию 5,5 недель, через 8 недель выполнялось хирургическое лечение, в дальнейшем проводилась адъювантная терапия FOLFOX/CAPEOX в течение 24 недель. В экспериментальной группе вначале также проводили лучевое лечение, но более коротким режимом – 5×5 Гр, далее проводили FOLFOX/CAPEOX в течение 18 недель, затем выполняли хирургическое лечение.

Было получено снижение риска рецидива болезни, связанного с лечением, на 7%, риска появления отдаленных метастазов на 7%, увеличение частоты полных патоморфологических ответов с 14% до 28%, весь период лечения был менее продолжительным при проведении экспериментального варианта. Однако этот режим лечения не оказал влияния на 3-летнюю ОВ: в обеих группах она составила 89%.

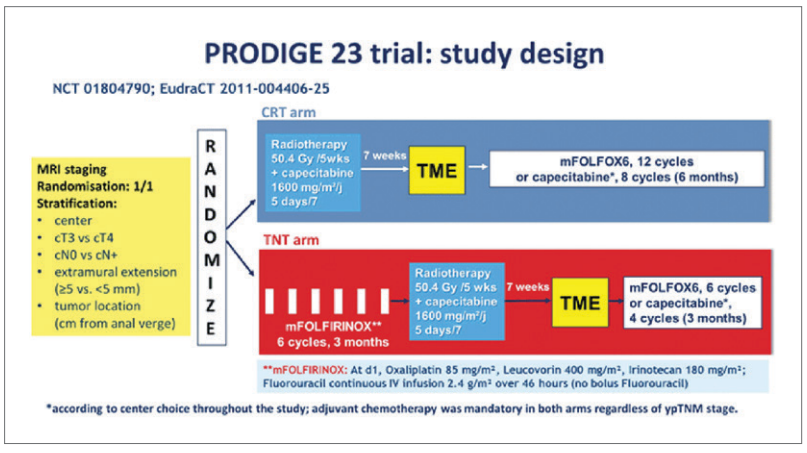


Рисунок 4.

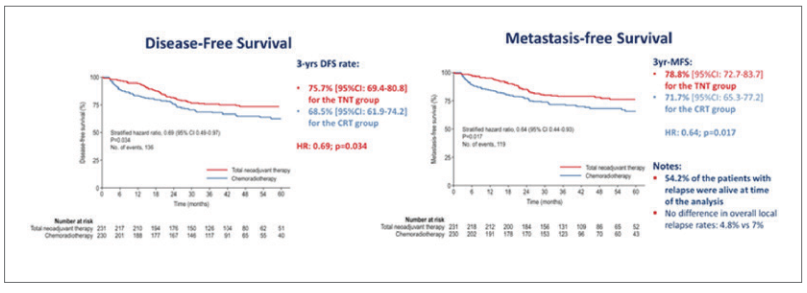


Рисунок 5.

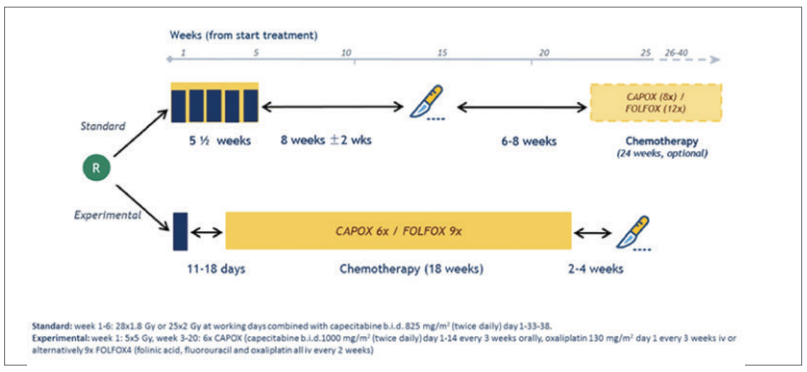


Рисунок 6.

Литература:

1. *Grothey A, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. N Engl J Med. 2018; 378: 1177-1188.*
2. *Sobrero A, et al. Overall survival (OS) and long-term disease-free survival (DFS) of three versus six months of adjuvant (adj) oxaliplatin and fluoropyrimidine-based therapy for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): Final results from the IDEA (International Duration Evaluation of Adj chemotherapy) collaboration. ASCO 2020, abstr. 4004.*
3. *Meyerhardt J, et al. Celecoxib in addition to standard adjuvant therapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin (FOLFOX) in stage III colon cancer: Results from CALGB/SWOG 80702. ASCO 2020, abstr. 4003.*
4. *Seligmann J, et al. FOxTROT: neoadjuvant FOLFOX chemotherapy with or without panitumumab (Pan) for patients (pts) with locally advanced colon cancer (CC). ASCO 2020, abstr. 4013.*
5. *Lonardi S, et al. First-line FOLFOX plus panitumumab versus 5FU plus panitumumab in RAS-BRAF wild-type metastatic colorectal cancer elderly patients: The PANDA study. ASCO 2020, abstr. 4002.*
6. *Kanemitsu Y, et al. A randomized phase II/III trial comparing hepatectomy followed by mFOLFOX6 with hepatectomy alone for liver metastasis from colorectal cancer: JCOG0603 study. ASCO 2020, abstr. 4005.*
7. *Andre T, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 study. ASCO 2020, abstr. LBA4.*
8. *Cousin S, et al. REGOMUNE: A phase II study of regorafenib plus avelumab in solid tumors – Results of the non-MSI-H metastatic colorectal cancer (mCRC) cohort. ASCO 2020, abstr. 4019.*
9. *Siena S, et al. A phase II, multicenter, open-label study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients (pts) with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (mCRC): DESTINY-CRC01. ASCO 2020, abstr. 4000.*
10. *Fakih M, et al. CodeBreak 100: Activity of AMG 510, a novel small molecule inhibitor of KRASG12C, in patients with advanced colorectal cancer. ASCO 2020, abstr. 4018.*
11. *Garcia-Aguilar J, et al. Preliminary results of the organ preservation of rectal adenocarcinoma (OPRA) trial. ASCO 2020, abstr. 4008.*
12. *Conroy T, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: Final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. ASCO 2020, abstr. 4007.*
13. *Hospers G, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before TME in locally advanced rectal cancer: The randomized RAPIDO trial. ASCO 2020, abstr. 4006.*

НОВЫЙ ХИМИОПРЕПАРАТ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ ТРИФЛУРИДИН/ТИПИРАЦИЛИН (FTD/TPI, TAS-102): ОТ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ ДО РЕГИСТРАЦИИ

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

Возможности системной терапии неоперабельного метастатического рака толстой кишки ограничены числом химио и таргетных препаратов и к 3-4 линии зачастую все лекарственные средства уже применены. В тоже время порядка 30-40% пациентов продолжают лечение, находясь в соматически удовлетворительном состоянии и с желанием продолжать терапию. Поэтому появление любых новых опций в такой химиорефрактерной популяции является значимым достижением в онкологии. А сам факт проведения любого противоопухолевого лечения в 3 линии в данной группе пациентов, которые смогут перенести его, значимо улучшает выживаемость больных в сравнении в его отсутствием [1].
Новый препарат трифлуридин/типирацилин (FTD/TPI, TAS-102) состоит из аналога тимидина – трифлуридина (FTD) и ингибитора тимидилат фосфорилазы типирацилина гидрохлорида (TPI) в отношении 1:0.5 М [2]. Период полу-жизни FTD составляет всего 18 минут, за счет быстрой деградации с образованием своего основного метаболита 5-трифторметил-2,4(1H,3H)-пиримидиндиона в результате действия тимидин-фосфорилазы в печени и тонкой кишке [3]. Данный фермент также вовлечен в процессы ангиогенеза и является маркером резистентности к 5-фторурацилу [5]. Именно поэтому пероральный прием FTD у обезьян приводит к низкой концентрации препарата в плазме, а I и II фаза исследования внутривенного введения FTD, инициированные в 60 года прошлого века, показали, что значимая противоопухолевая активность препарата достигалась только путем введения FTD каждые 3 часа в течении 8-13 дней [6], что делало малоприменимым его использование в клинической практике.
Добавление TPI, ингибируя тимидин фосфорилазу, препятствует превращению FTD и повышает его биодоступность. При этом типирацилин не влияет на активность других ферментов, метаболизирующих пиримидины (уридинфосфорилазу, тимидинкиназу, оротатфосфорибозилтрансферзу и дегидропиримидиндегидрогеназу) [4]. Оптимальное отношение FTD и TPI для перорального приема было определено с помощью фармакокинетических и фармакодинамических исследований на животных моделях. Так, на ксенографтных мышиных моделях рака толстой кишки максимальная противоопухолевая активность комбинированного препарата наблюдалась при отношении его компонентов 1 к 0.5 М. Более того, именно при данном отношении был достигнут оптимальный баланс между проявлением противоопухолевой активности препарата и его переносимости, так как добавление TPI позволяло снизить токсичность FTD, в сравнении с монотерапией FTD [2].

Механизм действия и предклинические эксперименты

Механизм действия трифлуридина/типирацилина (FTD/TPI или TAS-102) зависит от режима приема. Степень внедрения в цепочки ДНК было выше при двухкратном в сутки приеме препарата. С другой стороны, ингибирование тимидинсинтетазы было выше при постоянной внутривенной инфузии FTD [7.].
В сравнительных предклинических экспериментах через 4 часа после введения, концентрация FTD в ДНК клеточных линий HeLa и HCT 116 превышала в несколько сот раз концентрацию фторурацила и FdUrd [8-9]. А после 7 часов с момента обработки, - концентрация FTD в ДНК была аналогична уровню тимидина и составляла 80% введенной дозы [7]. При этом преимущественно препарат встраивается в ДНК опухолевых клеток, нежели ДНК клеток нормальных тканей [10]. Возможно, это связано с большей активностью пиримидинового метаболического пути именно в опухоли.
Следует отметить, что ферменты, препятствующие внедрению метаболитов

Продолжение на стр. 9

Мы всецело посвящаем себя заботе о пациентах с онкологическими заболеваниями.

Ради настоящего и будущего.

В компании «Сервье» мы разрабатываем инновационные терапевтические решения, чтобы продлить жизнь пациентов.

Мы — **независимая компания** под управлением некоммерческого фонда. Этот уникальный статус позволяет нам свободно инвестировать в развитие инноваций для пациентов. Наша независимость дает возможность помогать пациентам, открыто смотреть вперед и принимать в долгосрочной перспективе самостоятельные и эффективные организационные решения, которые позволят значительно улучшить результаты лечения в будущем.

Мы инвестируем в онкологическое направление **более трети нашего бюджета** на научно-исследовательскую деятельность. Наши лекарственные препараты для терапии онкологических заболеваний доступны **более чем в 50 странах,** а портфель разработок подтверждает нашу приверженность терапии злокачественных новообразований.

Мы работаем, чтобы дать надежду пациентам с онкологическим заболеваниями во всем мире.

«СЕРВЬЕ» ОНКОЛОГИЯ — МЫ ДЕЛАЕМ ЗАВТРАШНИЙ ДЕНЬ ЛУЧШЕ

Узнайте больше на **https://servier.ru** и страницах компании в социальных сетях **Facebook** и **ВКонтакте**

SERVIER

Начало на стр. 9

фторурацила в ДНК, не действуют на метаболиты ЕФЫ-102 [7]. При этом на клеточных линиях рака желудка, резистентных к фторурацилу, FTD демонстрировал значимую противоопухолевую активность [11]. В другом эксперименте, уж на клеточной линии рака толстой кишки, FTD показал большую цитотоксичность в сравнении со фторурацилом и действовал независимо от активности процессов аутофагии. Тогда, как для фторурацила активация процессов аутофагии обуславливала резистентность к его действию [12]. Таким образом, можно прийти к выводу, что механизмы резистентности ко фторурацилу и FTD различные.

TPI кроме увеличения биодоступности FTD, по-видимому, также обладает и собственной противоопухолевой активностью. Так, ингибируя активность тимидилат фосфорилазы, подавляются и процессы ангиогенеза, связанные с деятельностью данного фермента, который поддерживает миграцию эндотелиальных клеток [13, 14].

Результаты I-II фаз клинических исследований

Эффективность монотерапии FTD в ранее проведённых исследованиях I фазы с препаратом FTD была минимальна и ограничивалась стабилизациями [15, 16]. В тоже время в исследовании II фазы с FTD был зарегистрирован 1 объективный эффект при раке толстой кишки и 8 – при раке молочной железы [6].

Результаты исследования I фазы комбинированного препарата FTD/TPI на популяции пациентов США были опубликованы в 2006 году. Первоначально, исходя из данных, полученных на животных моделях, дозовый режим препарата на 1 дозовом уровне составил 100 мг/м2 в сутки 1-14 дни 1 неделя перерыв. Однако, после включения первых 2 пациентов, лечение у обоих осложнилось развитием гематологической токсичности 3-4 степени. В связи с чем, в дальнейшем доза препарата была снижена до 50 мг/м2 в сутки. Попытки увеличения дозы до 60 мг/м2 в сутки также привели к развитию дозолимитирующей гематологической токсичности. Авторы пришли к выводу, что доза FTD/TPI для II фазы исследования должна быть 50 мг/м2 в сутки в режиме 1-14 дни приема 1 неделя перерыв. В данной работе не было зарегистрировано ни одного объективного эффекта [16]. Фармакокинетическое исследование показало, что TPI увеличивал период полу-жизни FTD в среднем до 1.37-1.57 часов в 1 день и 1.55-2.51 часа к 14 дню, что соответствует аналогичному показателю для пероральных форм фторпиримидинов (S1, UFT). Среднее время полужизни самого TPI находилось в интервале 3.05-6.68 часов в 1 день и 1.5-7.46 – в 14 день приема. Следует отметить, что средний AUC для FTD к 14 дню на всех дозовых уровнях (50 мг/м2, 60 мг/м2, 100 мг/м2) был значимо выше, чем в 1 день, что говорит о аккумуляции препарата при многократном приеме, чего не наблюдалось в фармакокинетических исследованиях у животных [16]. Вероятно, это и объясняет повышение частоты гранулоцитопении в процессе терапии. Такие находки определили необходимость проведения дополнительных исследований I фазы с другим режимом приема препарата FTD/TPI.

В японской популяции пациентов в рамках исследования I фазы изучен режим приема FTD/TPI 2 раза в день 1-5, 8-12 дни 1 раз в 4 недели. В исследование был включен 21 больной в 5 дозовых когорт от 30 мг/м2 в сутки до 70 мг/м2 в сутки. Именно последняя дозовая когорта содержала максимально переносимую дозу препарата – 35 мг/м2 х 2 раза в день (70 мг/м2 в сутки). Дозолимитирующая токсичность – лейкопения 4 степени, нейтропения 4 степени, тромбоцитопения 4 степени, наблюдалась у 2 пациентов на дозе 30 мг/м2 в сутки и 70 мг/м2 в сутки. Частота достижения контроля болезни составила 50%, с медианой выживаемости без прогрессирования – 2.4 месяца среди 18 больных химиорефрактерным метастатическим раком толстой кишки [17]. Подтверждающее исследование на североамериканской популяции пациентов было также представлено в 2012 году. Bendell с соавторами включили в работу 27 больных метастатическим раком толстой кишки и также пришли к выводу, что в режиме приема 2 раза в день 1-5 и 8-12 дни 1 раз в 4 недели, рекомендуемой суточной дозой для изучения в исследованиях II фазы явилась доза 70 мг/м2. Среди нежелательных явлений 3-4 степени превалировала нейтропения – у 71%, анемия – у 25%. При этом стабилизация болезни, длящаяся более 6 недель отмечена у 70% больных, при медиане выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости – 5.3 и 7.5 месяцев, соответственно [18, 19].

Именно результаты последних двух исследований легли в основу дальнейшего изучения препарата, а доза FTD/TPI 35 мг/м2 х 2 раза в день 1-5 и 8-12 дни 1 раз в 4 недели стала стандартом терапии. Применение данного режима в рандомизированном исследовании II фазы у 169 пациентов с метастатическим раком толстой кишки, с резистентностью или непереносимостью оксалиплатина, иринотекана и фторпиримидинов в сравнении с плацебо (2:1), обеспечило достижение медианы общей выживаемости в 9 месяцев в группе FTD/TPI против 6.6 месяцев в группе плацебо (ОР 0.56, 95% ДИ 0.39-0.81, p=0.0011), а медианы выживаемости без прогрессирования – в 2 и 1 месяц, соответственно (ОР 0.41, 95% ДИ 0.28-0.59, p<0.0001). В группе FTD/TPI у 1 пациента был зарегистрирован объективный ответ; контроль болезни – у 43% против 11% в группе плацебо. Среди нежелательных явлений 3-4 степени в группе исследуемой терапии превалировали нейтропения (50%), лейкопения (28%), анемия (17%), слабость (6%), диаррея (6%). Редукция дозы препарата потребовалась 20% больных, дополнительный перерыв в лечении (в среднем в течение 7 дней) – 31%. После прогрессирования последующая линия терапии была назначена 46% пациентов, как после FTD/TPI, так и после плацебо. То есть прием препарата не уменьшал число пациентов, которым возможно будет назначить системное лечение в будущем [20].

Отдельно провели исследования и в специфических субпопуляциях пациентов, например, с нарушениями функции почек и печени. В 2019 году были опубликованы результаты фармакокинетического анализа приема FTD/TPI в когорте пациентов с нарушением функции печени: 8 больных с нормальной функцией, 10 – с незначительной дисфункцией (общий билирубин от 1 до 1.5 норм, повышение уровня АСТ выше нормы) и 6 пациентов – с умеренным нарушением функции органа (уровень общего билирубина от 1.5 до 3 норм, при любом уровне АСТ). В группе с умеренным нарушением функции печени у 5 из 6 больных отмечен рост билирубина 3-4 степени. При легкой и умеренной степени печеночной недостаточности отмечалось снижение AUC FTD на 18-22%, а прекращение терапии в связи с токсичностью - у 83.3%. Не отмечено изменений фармакокинетики TPI в зависимости от функции печени. Авторы пришли к выводу, что начиная с умеренного нарушения функции печени не следует принимать TAS-102 [21]. В исследовании RECOURSE у 33% пациентов отмечалось нарушение функции почек легкой степени (КК 60-89 мл/мин) или средней степени тяжести (КК 30-59 мл/мин). Авторы отметили необходимость более частого мониторинга анализов крови в данной субпопуляции больных, так как отмечен повышенный риск развития нежелательных явлений 3-4 степени и чаще приходилось снижать дозу препарата или выполнять отсрочку начала очередного курса лечения. Исследователи не рекомендовали принимать FTD/TPI при КК менее 30 мл/мин, хотя такие пациенты в исследование и не включались [22].

Исследования III фазы и пострегистрационные исследования

В проспективном рандомизированном исследовании III фазы RECOURSE в сравнении с плацебо и наилучшей поддерживающей терапией у химиорефрактерных больных (после оксалиплатина, иринотекана, фторпиримидина, анти-VEGF и анти-EGFR препаратов при отсутствии мутаций в последнем случае) метастатическим раком толстой кишки, применение нового химиопрепарата увеличило медиану продолжительности жизни с 5.2 до 7.2 месяцев (ОР 0.69, p<0.0001), а одногодичную общую выживаемость - с 16.6% до 27.3%. При этом популяция больных, включенных в исследование, отличалась значимой предлеченностью – 60% пациентам проведено 4 и более линий системной терапии, у 18% проведено только 2 линии предшествующего лечения [23]. Отдельно проведен анализ в зависимости от региона жительства пациентов. И хотя медиана общей выживаемости была выше среди пациентов из Японии, наибольшее снижение риска смерти в сравнении с плацебо зарегистрировано для больных из США, Европы, а затем уже из Японии: ОР 0.56 (95% ДИ 0.34-0.94), ОР 0.62 (95% ДИ 0.48-0.80) и ОР 0.75 (95% ДИ 0.57-1.0), соответственно. Аналогичные тенденции были получены и в отношении выживаемости без прогрессирования. При этом в японской популяции пациентов чаще встречалась анемия 3-4 ст (14,1% против 13% в США и 23% в Европе), но реже нейтропения (31.3% против 29.3% против 1.7%, соответственно) [24]. Наиболее часто же среди всех пациентов встречались, как и ожидалось, гематологические нежелательные явления 3-4 степени: нейтропения (38% против 0% в группе плацебо), фебрильная нейтропения (4% против 0%), анемия (18% против 3%) и тромбоцитопения (%% против <1%); среди не гематологических осложнений – диарея (3% против <1%), тошнота (2%против 1%), рвота (2% против <1%). Медиана времени до надира (максимального падения) на 1 курсе составила 28 дней (17-31) для нейтропении 3-4 степени, 22 дня (9-39) для анемии 3-4 степени, 18 дней (9-33 дня) для тромбоцитопении 3-4 степени. Если взять весь период лечения, то медиана времени до надира для нейтропении составила 63 дня (17-446), для анемии – 69 дней (9-442), для тромбоцитопении - 92 (9-338) дня [25]. Анализ динамики функционального статуса ECOG пациентов и нежелательных явлений позволил прийти к заключению, что проведение терапии препаратом FTD/TPI не влияет на данные параметры в сравнении с плацебо [26]. А при анализе выживаемости без симптомов болезни или осложнений применение TAS-102 значимо выигрывало у плацебо (5.48 против 3.98 месяцев) [27]. Однако, у предлеченной популяции пациентов, на момент начала терапии FTD/TPI в рутинной клинической практике, качество жизни может быть уже снижено, независимо от функционального статуса (ECOG 0/1) [28]. И даже в таких условиях само лечение FTD/TPI в обычной клинической практике не ухудшало качество жизни пациентов - оно поддерживалось на уровне, которое было на момент начала терапии, за исключением потери аппетита среди пациентов в возрасте ≥ 65 лет и в группе ECOG 0 к 5 курсу терапии [29]. Еще одно рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы (TERRA) проведено отдельно на азиатской популяции пациентов с аналогичными критериями включения. Основным отличием от исследования RECOURCE было то, что разрешалось включать пациентов даже, если они ранее не получали таргетных препаратов (анти-VEGF или анти-EGFR). В исследование было набрано 406 больных и только 46% из них получили анти-VEGR или анти-EGFR таргетную терапию. Применение FTD/TPI значимо снизило риск смерти в сравнении с плацебо (ОР 0.79, 95% ДИ 0.62-0.99, p=0.035), при этом медиана общей выживаемости составила 7.8 месяцев (95% ДИ 7.1-8.8) в группе TAS-102 и 7.1 месяцев (95% ДИ 5.9-8.2) в группе плацебо. Аналогично улучшились и показатели выживаемости без прогрессирования: 2 месяца (95% ДИ 1.9-2.8) против 1.8 месяцев (95% ДИ 1.9-2.2), соответственно (ОР 0.43, 95% ДИ 0.34-0.54, p=0.001). Частота объективных эффектов в группе FTD/TPI составила 1.1%, а контроль болезни – 44.1%, против 14.6% в группе плацебо (p=0.001). В группе исследуемой терапии среднее число курсов составило 3.5, редукция дозы зарегистрирована у 8.5%, отсрочка начала очередного курса на 4 и более дней – у 33.2%. Прекращение лечения в связи с токсичностью отмечено у 10% в группе TAS-102 и 9.6% в группе плацебо, а частота развития нежелательных явлений составила 90% и 51.9%, соответственно. Частота серьезных нежелательных явлений не различалась между исследовательским препаратом и плацебо (23.2% против 23.7%). Среди осложнений 3-4 степени лидировали нейтропения (33.2%) и анемия (17.7%) [30].

После регистрации препарата для применения в клинической практике в мире, в большом числе стран были инициированы программы раннего доступа и постмаркетинговые исследования. Все они доказывают переносимость лечения и схожую эффективность монотерапии вне зависимости от региона [31-38].

Применение FTD/TPI в комбинациях с другими препаратами

Одним из наиболее часто применяемых в комбинациях таргетных препаратов при раке толстой кишки является бевацизумаб. По данным предклинических экспериментов комбинация FTD/TPI с бевацизумабом продемонстрировала синергетический эффект на моделях рака толстой кишки [39]. В 2017 году были опубликованы результаты исследования I/II фазы (C-TASK FORCE) по применению данной комбинации у пациентов с химиорефрактерным колоректальным раком. Авторы работы достигли показателей 16-недельной выживаемости без прогрессирования на уровне 42.9%. При этом наиболее часто регистрируемыми нежелательными явлениями 3-4 степени были нейтропения (72%), лейкопения (44%), анемия (16%) и тромбоцитопения (12%). Дозы препаратов, рекомендованных для последующего исследования, были стандартными: бевацизумаб 5 мг/м2 в/в капельно 1 день 1 раз в 2 недели, FTD/TPI 35 мг/м2 х 2 раза в день 1-5, 8-12 дни 1 раз в 28 дней [40]. Ретроспективное сравнение эффективности комбинации FTD/TPI и бевацизумаба и монотерапии FTD/TPI было в пользу режима с моноклональным антителом [41-44], в том числе и у пациентов старше 70 лет, среди которых контроль болезни был достигнут у 86.5% [45].

Полученные находки позволили инициировать сравнительное рандомизированное исследование II фазы по сравнению FTD/TPI с и без бевацизумаба в 3 и последующих линиях лечения. Авторы работы из Дании включили 93 пациента. Модификация дозы FTD/TPI потребовалась 12% больным в группе монотерапии и 37% в группе комбинации. Основной причиной редукции дозы явилась гематологическая токсичность. При этом частота серьезных нежелательных явлений в сравниваемых группах не различалась и составила 45% при монотерапии и 41% в группе с двумя препаратами. Отсрочка начала хотя бы 1 курса лечения была зарегистрирована у 11% в группе монотерапии и в 13% в группе бевацизумаба. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе монотерапии составила 2.6 месяцев против 4.6 месяцев в группе комбинации (ОР 0.45, 95% ДИ 0.29-0.72, p=0.001), а общей выживаемости – 6.7 против 9.4 месяцев соответственно (ОР 0.55, 95% ДИ 0.32-0.94, p=0.028) [46].

Части пациентам в первой линии невозможно назначить оксалиплатин или иринотекана в полной дозе и им, в большинстве случаях, проводится терапия комбинацией капецитабина и бевацизумаба. В связи с чем было проведено рандомизированное не сравнительное исследование II фазы (TASCO1) по оценке эффективности и переносимости данного стандартного режима и схемы FTD/TPI с бевацизумабом в описанной сложной популяции пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе капецитабина составила 7.8 месяцев, а в группе FTD/TPI – 9.2 месяцев. Среди осложнений 3-4 степени в группе FTD/TPI превалировали нейтропения (46.8% против 5.2%), анемия (10.4% против 0%), артериальная гипертензия (13% против 1.3%); тогда как в

Продолжение на стр. 9

Начало на стр. 11

группе с капецитабином – ладонно-подошвенный синдром (11.8% против 0%) и диарея (7.9% против 1.3%). При этом, несмотря на различия в частоте нежелательных явлений, качество жизни пациентов по шкале общего здоровья значимо не отличалось между сравниваемыми режимами [46]. В настоящее время ведется набор в исследование SOLSTICE – рандомизированное исследование III фазы по сравнению режимов капецитабина и бевацизумаба и FTD/TPI и бевацизумаба в первой линии у пациентов с метастатическим раком толстой кишки, которым не по¬ка¬зано проведение интенсивной химиотерапии [48].

В настоящее время проводятся исследования с комбинациями TAS-102 и с другими противопухолевыми препаратами, применяемых в лечении метастатического рака толстой кишки и лучевой терапией.

Предикторы эффективности и прогноза

Наиболее часто, в качестве предиктора эффективности препарат FTD/TPI выступает развитие нейтропении 3-4 степени на ранних этапах лечения. В трех нерандомизированных исследованиях показана данная зависимость [49-51]. В исследовании RECOURSE также была отмечена ассоциация между ранним развитием нейтропении 3-4 степени и улучшением показателей общей выживаемости: 16.4 месяца против 9.7 месяцев при нейтропении 1 степени [52]. Причина такой взаимосвязи до конца не известна, возможно это связано с ранней редукцией дозы препарат и проведением большего числа курсов терапии и пока так же не понятно, как это имплементировать в клиническую практику.

В качестве прогностических факторов в исследовании RECORSE также выделены время с момента выявлениями метастазов в органах, функциональный статус пациентов и число органов с метастазами [22]. Выделенные на основании данного анализа прогностические группы хорошего (индолентное течение болезни и небольшая распространённость) и неблагоприятного прогноза показали значимые различия в выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости независимо от возраста пациента, статуса ECOG, мутационных характеристик опухоли и наличии метастазов в печени. Отсутствие метастазов в печени явилось наиболее значимым благоприятным фактором в процессе терапии TAS-102: медианы общей выживаемости составили 16.4 против 7.6 месяцев, соответственно [53]. В исследовании Tanaka с соавторами получены перекликающиеся с исследованием RECOURSE результаты: низкий функциональный статус, 18 и менее месяцев с момента диагностирования метастатической болезни, предшествующая линии химиотерапии с длительностью периода без прогрессирования ≥ 2 месяцев – все эти признаки были ассоциированы с минимальными показателями выживаемости в процессе терапии FTD/TPI [54]. Montes с соавторами не подтвердили полученные результаты в двух предыдущих работах [55].

В некоторых исследованиях в качестве негативных прогностических факторов в отношении выживаемости во время приема TAS-102 указываются наряду с функциональным статусом, мутационный статус гена KRAS, лейкоцитоз, повышенный уровень ЛДГ и ЩФ [33]. В других, - высокое значение маркеров воспаления (нейтрофильно-лимфоцитарного, тромбоцитарно-лимфоцитарного и лимфоцитарно-моноцитарного отношения) в том числе и при применении комбинации FTD/TPI с бевацизумабом [56, 57].

Перечисленные факторы лишь определяли прогноз и не являлись предикторами эффективности терапии, так как ассоциируются с короткой продолжительностью жизни не только для FTD/TPI, но и регорафениба. Таким образом трудно рекомендовать к рутинному применению клинические предикторы эффективности препарата FTD/TPI, однако можно руководствоваться в своей повседневной практике общеклиническими факторами неблагоприятного прогноза и короткой продолжительности жизни.

Заключение

Появление нового препарата в лечении больных метастатическим раком толстой кишки позволяет каждые раз прибавлять к общей выживаемости больных дополнительные месяцы жизни. Новый противоопухолевый препарат FTD/TPI (TAS-102) показывает улучшение выживаемости при приемлемом уровне нежелательных явлений, чей спектр в основном представлен гематологическими осложнениями, к которым химиотерапевты привыкли и знают, как бороться. А возможность комбинации с бевацизумабом значительно расширяют потенциальные возможности препарата. После получение регистрации и в РФ, препарат может быть рекомендован для включения в клинические рекомендации по лечению метастатического рака толстой кишки, как в монорежиме, так, возможно, и в комбинации с бевацизумабом в 3 и последующих линиях лечения.

Литература

1. Chiang CL, Choi HC, Lam KO, *et al. Real-world treatment patterns and outcomes in refractory metastatic colorectal cancer. Asia-Pac J Clin Oncol. 2019;1–9.*
2. *Emura T, Suzuki N, Fujioka A, et al. Potentiation of the antitumor activity of alpha, alpha, alpha-trifluorothymidine by the coadministration of an inhibitor of thymidine phosphorylase at a suitable molar ratio in vivo. Int J Oncol 2005;27:449–55.*
3. *Dexter DL, Wolberg WH, Ansfield FJ, et al. The clinical pharmacology of 5-trifluoromethyl-20-deoxyuridine. Cancer Res 1972;32:247–53.*
4. *Fukushima M, Suzuki N, Emura T, et al. Structure and activity of specific inhibitors of thymidine phosphorylase to potentiate the function of antitumor 20-deoxyribonucleosides. Biochem Pharmacol 2000;59:1227–36.*
5. *Salonga D, Danenberg KD, Johnson M, et al. Colorectal tumors responding to 5-fluorouracil have low gene expression levels of dihydropyrimidine dehydrogenase, thymidylate synthase, and thymidine phosphorylase. Clin Cancer Res 2000;6:1322–7.*
6. *Ansfield FJ, Ramirez G. Phase I and II studies of 20-deoxy-5-(trifluoromethyl)-uridine (NSC-75520). Cancer Chemother Rep 1971;55:205–8.*
7. *Oguchi K, Sakamoto K, Kazuno H, et al. TAS-102 treatment results in high trifluridine incorporation into DNA with pyrimidine metabolic pathway markedly up-regulated in cancer. Eur J Cancer 2014;50(Suppl. 6) [abstract 27].*
8. *Suzuki N, Emura T, Fukushima M. Mode of action of trifluorothymidine (TFT) against DNA replication and repair enzymes. Int J Oncol 2011;39:263–70.*
9. *Matsuoka K, Iimori M, Niimi S, et al. Trifluridine induces p53-dependent sustained G2 phase arrest with its massive misincorporation into DNA and few DNA strand breaks. Mol Cancer Ther 2015;14:1004–13.*
10. *Emura T, Nakagawa F, Fujioka A, et al. An optimal dosing schedule for a novel combination antimetabolite, TAS-102, based on its intracellular metabolism and its incorporation into DNA. Int J Mol Med 2004;13:249–55.*
11. *Matsuoka K, Kobunai T, Takechi T. Efficacy of trifluridine for 5-fluorouracilresistant human gastric cancer cell lines and their mechanisms. Cancer Res 2014;74(Suppl. 19) [abstract 781].*
12. *Bijnsdorp IV, Peters GJ, Temmink OH, et al. Differential activation of cell death and autophagy results in an increased cytotoxic potential for trifluorothymidine compared to 5-fluorouracil in colon cancer cells. Int J Cancer 2010;126:2457–68.*
13. *Matsushita S, Nitanda T, Furukawa T, et al. The effect of a thymidine phosphorylase inhibitor on angiogenesis and apoptosis in tumors. Cancer Res 1999;59:1911–6.*
14. *Takao S, Akiyama SI, Nakajo A, et al. Suppression of metastasis by thymidine phosphorylase inhibitor. Cancer Res 2000;60:5345–8.*
15. *Yagoda A, Helson L, Krakoff IH, et al. Phase I trials of F3TDR (trifluoromethyl-2'-deoxyuridine). 10th Int Cancer Congress, Houston, 1970;793:490–491.*
16. *Hong DS, Abbruzzese JL, Bogaard K, et al. Phase I study to determine the safety and pharmacokinetics of oral administration of TAS-102 in patients with solid tumors. Cancer 2006;107:1383–90.*
17. *Doi T, Ohtsu A, Yoshino T, et al. Phase I study of TAS-102 treatment in Japanese patients with advanced solid tumours. Br J Cancer 2012;107:429–34.*
18. *Patel MR, Bendell JC, Mayer RJ, et al. A phase I dose-escalation study of TAS-102 in patients (pts) with refractory metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 2012;30(Suppl.) [abstract 3631].*
19. *Bendell JC, Rosen LS, Mayer RJ, et al. Phase 1 study of oral TAS-102 in patients with refractory metastatic colorectal cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2015 Nov;76(5):925-32.*
20. *Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Oncol 2012;13:993–1001.*
21. *Saif MW, Rosen L, Rudek MA, et al. Open-label study to evaluate trifluridine/tipiracil safety, tolerability and pharmacokinetics in patients with advanced solid tumours and hepatic impairment. Br J Clin Pharmacol. 2019 Jun;85(6):1239-1246.*
22. *Mayer R, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2015; 372:1909-1919.*
23. *Mayer RJ, Ohtsu A, Yoshino T, et al. TAS-102 versus placebo plus best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: final survival results of the phase III recourse trial [abstract 634]. J Clin Oncol 2016; 34, no. 4_suppl:634-634.*
24. *Van Cutsem E, Mayer RJ, Laurent S, et al. The subgroups of the phase III RECOURSE trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo with best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer. 2018 Feb;90:63-72.*
25. *Cutsem EV, Ohtsu A, Busto NL, et al. Time to grade ≥3 adverse events in pts receiving trifluridine/tipiracil (TAS-102). J Clin Oncol 35, 2017 (suppl 4S; abstract 788).*
26. *Van Cutsem E, Falcone A, Garcia-Carbonero R, et al. Proxies of quality of life in metastatic colorectal cancer: analyses in the RECOURSE trial. ESMO Open. 2017 Nov 23;2(5):e000261.*
27. *Tabernero J, Van Cutsem E, Ohtsu A, et al. QTWiST analysis of the RECOURSE trial of trifluridine/tipiracil in metastatic colorectal cancer. ESMO Open. 2017 Nov 23;2(5):e000284.*
28. *Falcone A, Taieb J, Price TJ, et al. Quality of life at baseline in the international open-label early-access program of trifluridine/tipiracil in previously treated metastatic colorectal cancer (phase IIIb). Journal of Clinical Oncology 36, no. 4_suppl (February 01, 2018) 803-803.*
29. *Taieb J, Timothy JP, Ciardiello F, et al. Health-related quality of life in the early-access phase IIIb study of trifluridine/tipiracil in pretreated metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from PRECONNECT study. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl 4; abstr 638).*
30. *Xu J, Kim TW, Shen L, et al. Results of a randomized, double-blind, placebo controlled, phase III trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) monotherapy in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer: the TERRA study. J Clin Oncol. 2018; 36(4):350-358.*
31. *Iveson T, Carter AM, Shiu KK, et al. Review of metastatic colorectal cancer treatment pathways and early clinical experience of trifluridine/tipiracil in the UK named patient programme. BMC Cancer. 2020 Feb 3;20(1):91.*
32. *Mayer RJ, Hochster HS, Cohen SJ, et al. Safety of trifluridine/tipiracil in an open-label expanded-access program in elderly and younger patients with metastatic colorectal cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2018;82:961–9.*
33. *Kwakman JJM, Vink G, Vestjens JH, et al. Feasibility and effectiveness of trifluridine/tipiracil in metastatic colorectal cancer: real-life data from The Netherlands. Int J Clin Oncol. 2018 Jun;23(3):482-489.*
34. *Cremolini C, Rossini D, Martinelli E, et al. Trifluridine/tipiracil (TAS-102) in refractory metastatic colorectal cancer: a multicenter register in the frame of the Italian Compassionate Use Program. Oncologist 2018;23:1178–87.*
35. *Masuishi T, Taniguchi H, Hamauchi S, et al. Regorafenib versus trifluridine/tipiracil for refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective comparison. Clin Colorectal Cancer. 2017 Jun;16(2):e15-e22.*
36. *Moriwaki T, Fukuoka S, Taniguchi H, et al. Propensity score analysis of regorafenib versus trifluridine/tipiracil in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy (REGOTAS): a Japanese society for cancer of the colon and rectum multicenter observational study. Oncologist. 2018;23:7–15.*
37. *Arita S, Shirakawa T, Matsushita Y, et al. Efficacy and safety of TAS-102 in clinical practice of salvage chemotherapy for metastatic colorectal cancer. Anticancer Res. 2016;36:1959–1966.*
38. *O'Brien C, Callaghan S, Papaxoinis G, et al. TAS 102 in refractory metastatic colorectal cancer: UK expanded access programme experience. J Clin Oncol. 2017;35(Suppl):e15043.*
39. *Tsukihara H, Nakagawa F, Sakamoto K, et al. Efficacy of combination chemotherapy using a novel oral chemotherapeutic agent, TAS-102, together with bevacizumab, cetuximab, or panitumumab on human colorectal cancer xenografts. Oncol Rep. 2015;33:2135–42.*
40. *Kuboki Y, Nishina T, Shinozaki E, et al. TAS-102 plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies (C-TASK FORCE): an investigator-initiated, open-label, single-arm, multicenter, phase 1/2 study. Lancet Oncol. 2017;18:1172–81.*
41. *Kotani D, Kuboki Y, Horasawa S, et al. Retrospective cohort study of trifluridine/tipiracil (TAS-102) Plus bevacizumab versus trifluridine/tipiracil monotherapy for metastatic colorectal cancer. BMC Cancer. 2019 Dec 27;19(1):1253.*
42. *Kagawa Y, Nose Y, Hata T, et al. Safety and efficacy of trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) plus bevacizumab in clinical practice for patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: A retrospective comparative study. J Clin Oncol 38, 2020 (suppl 4; abstr 112).*
43. *Nakamura M, Satake H, Oba K, et al. Final results of multicenter phase Ib/ II study of biweekly trifluridine/tipiracil with bevacizumab combination for patients with mCRC refractory to standard therapies (BiTS study). J Clin Oncol 38, 2020 (suppl 4; abstr 121).*
44. *Kazama K, Nakamura M, Tanaka R, et al. JFMC51-1702-C7: Phase II study investigating efficacy and safety of trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) plus bevacizumab (BEV) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) refractory or intolerant to standard chemotherapies. Annals of Oncology (2019) 30 (suppl_5): v198-v252.*
45. *Oki TE, Makiyama A, Miyamoto Y, et al. rifluridine/tipiracil plus bevacizumab in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (KSCC1602): A multicenter, phase II clinical trial. J Clin* Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 3548).
46. Pfeiffer P, Yilmaz M, Möller S, et al. TAS-102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator-initiated, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2020 Mar;21(3):412-420.
47. Moiseyenko V, Saunders MP, Wasan HS, et al. QoL from TASCO1: Health-related quality of life of trifluridine/tipiracil-bevacizumab and capecitabine-bevacizumab as first-line treatments in metastatic colorectal cancer patients not eligible for intensive chemotherapy—Results from the TASCO1 phase II study. Journal of Clinical Oncology 37, no. 4_suppl (February 01, 2019) 676-676.
48. André T, Saunders M, Kanehisa A, et al. First-line Trifluridine/Tipiracil Plus Bevacizumab for Unresectable Metastatic Colorectal Cancer: SOLSTICE Study Design. Future Oncol. 2020 Feb;16(4):21-29.
49. Montes AF, Rivera FV, Lago NM, et al. Efficacy and safety of trifluridine/tipiracil in third line and beyond for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer in routine clinical practice: patterns of use and prognostic nomogram. Clinical and Translational Oncology. 2020; vol.22: P.351–359.
50. Kimura M, Usami E, Iwai M, et al. Severe neutropenia: a prognosticator in patients with advanced/recurrent colorectal cancer under oral trifluridine-tipiracil (TAS-102) chemotherapy. Pharmazie. 2017;72:49–52.
51. Hamauchi S, Yamazaki K, Masuishi T, Kito Y, Komori A, Tsushima T, et al. Neutropenia as a predictive factor in metastatic colorectal cancer treated with TAS-102. Clin Colorectal Cancer. 2017;16:51–7.
52. Ohtsu A, Yoshino T, Falcone A, et al. Onset of neutropenia as an indicator of treatment response in the phase 3 RECOURSE trial of trifluridine/Tipiracil (TAS-102) versus placebo in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2017;34:775.
53. Tabernero J, Sobrero AF, Borg C, et al. Exploratory analysis of the effect of FTD/TPI in patients treated in RECOURSE by prognostic factors. J Clin Oncol. 2019;37:(suppl 4; abstr 677).
54. Tanaka A, Sadahiro S, Suzuki T, et al. Retrospective study of regorafenib and trifluridine/tipiracil efficacy as a third-line or later chemotherapy regimen for refractory metastatic colorectal cancer. Oncol Lett. 2018;16:6589–97.
55. Montes AFF, Rivera FV, Lago NM, et al. Identification of the optimal patients for trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) treatment in mCRC: A Spanish real-world analysis. J Clin Oncol 38, 2020 (suppl 4; abstr 146)
56. Matsuda A, Yoshida Y, Kamiyama H, et al. The pretreatment lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) to predict treatment efficacy and prognosis in metastatic colorectal cancer treated with the combination of TAS-102 and bevacizumab (TAS-CC3 Study). J Clin Oncol 38, 2020 (suppl 4; abstr 224).
57. Argiles G, Yoshino T, Ohtsu A, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) on overall survival (OS), progression free survival (PFS) and disease control rate (DCR) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) from the RECOURSE study. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl 4S; abstr 744).

Статья предоставлена компанией-Сервье. Публикуется в редакции авторов.

ASCO20: МЕЛАНОМА

ПЕМБРОЛИЗУМАБ ПОДТВЕРДИЛ СВОЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ В АДЪЮВАНТНОМ РЕЖИМЕ У БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ ВЫСОКОГО РИСКА. РЕЗУЛЬТАТЫ 3-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИИ EORTC 1325/KEYNOTE-054

EORTC 1325/KEYNOTE-054 – двойное слепое исследование 3 фазы по оценки эффективности пембролизумаба по сравнению с плацебо у пациентов с резецированной меланомой III стадии и высоким риском рецидива. Согласно классификации AJCC-7 в исследование были включены пациенты следующими стадиями: IIIA (15%), IIIB (46%) и IIIC (39%). Рандомизация 1019 больных была проведена в группу терапии пембролизумабом в фиксированной дозе 200 мг (N=514) или в группу плацебо (N=505); лечение проводилось каждые 3 недели, всего 18 введений (~1 год), или до рецидива заболевания или неприемлемой токсичности. Стратификация осуществлялась по стадиям и регионам. Первичные конечные точки исследования включали безрецидивную выживаемость (БРВ) в общей популяции и БРВ в группе с PD-L1-положительными опухолями.

Ранее, при медиане наблюдения 1,25 года, пембролизумаб показал увеличение БРВ на 43% по сравнению с плацебо (отношение рисков (HR) 0,57; P<0,0001) (Eggermont, NEJM 2018). Эти результаты позволили FDA и EMA одобрить применение пембролизумаба в качестве адъювантной терапии меланомы.

На ASCO20 авторы представили результаты обновленного анализа БРВ, основанные на длительном последующем наблюдении.

	3-летняя безрецидивная выживаемость		Стратификация по стадии при рандомизации		
	Число пациентов	Пембролизумаб	Плацебо	HR	CI (HR)*
Общая групп пациентов	1019	64%	44%	0,56	0,47-0,68
PD-L1 позитивные	853	65%	46%	0,57	0,43-0,74
PD-L1 негативные	116	57%	33%	0,45	0,23-0,90
Стадия IIIA	152	81%	66%	0,50	0,22-1,16
Стадия IIIB	472	66%	47%	0,56	0,39-0,81
Стадия IIIC	395	54%	32%	0,57	0,40-0,81
BRAF-мутация	440	62%	37%	0,51	0,36-0,73
BRAF- дикий тип	448	62%	47%	0,66	0,46-0,95

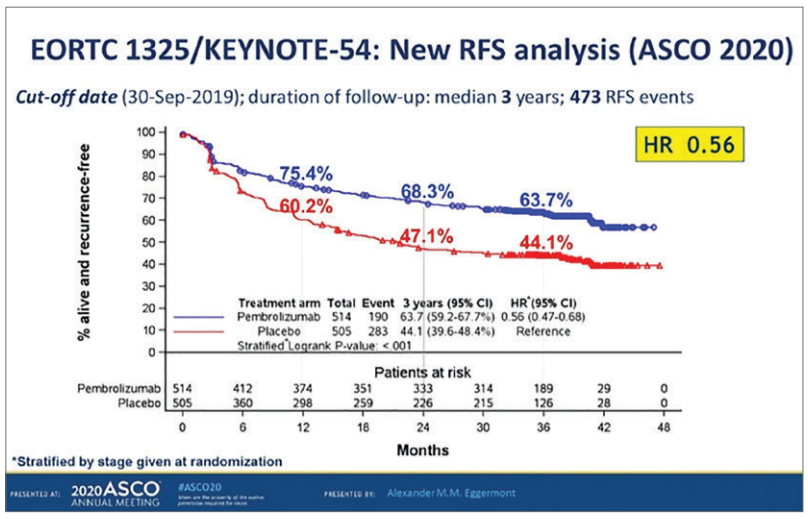


Рисунок 1. Кривые безрецидивной выживаемости в общей группе

При медиане наблюдения 3,05 года на терапии пембролизумабом зарегистрировано меньшее число случаев рецидивов по сравнению с плацебо (190 против 283). Терапия пембролизумабом позволила увеличить БРВ не только в общей группе, но и в подгруппе PD-L1-позитивных опухолей (см. таблицу). Преимущество пембролизумаба было показано независимо от BRAF-V600 E/K мутационного статуса и для всех стадий. В общей популяции 3-летняя кумулятивная частота отдаленных метастазов, являющихся первым рецидивом, составила 22,3% (группа пембролизумаба) против 37,3% (группа плацебо) (HR=0,55).

Авторы заключают, что пембролизумаб в фиксированной дозе 200 мг каждые 3 недели в течение 1 года в качестве адъювантной терапии обеспечивал при медиане наблюдения 3 года устойчивое и клинически значимое улучшение безрецидивной выживаемости у пациентов с резецированной меланомой III стадии высокого риска рецидива. Это улучшение было отмечено во всех подгруппах пациентов.

Источник: *Alexander M. Eggermont, Christian U. Blank, Mario Mandalà, et al. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 10000).*

КОМБИНАЦИЯ ДАБРАФЕНИБА И ТРАМЕТИНИБА ПОДТВЕРДИЛА СВОЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ В АДЪЮВАНТНОМ РЕЖИМЕ У БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ ВЫСОКОГО РИСКА С МУТАЦИЕЙ V600 ГЕНА BRAF. РЕЗУЛЬТАТЫ 5-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИИ COMBI-AD

Предыдущие результаты исследования COMBI-AD (NCT01682083) показали значимое увеличение безрецидивной выживаемости (БРВ) при проведении адъювантной терапии в течение 12 мес. по схеме дабрафениб и траметиниб по сравнению с плацебо у пациентов с меланомой III стадии высокого риска с мутацией V600E/K гена BRAF после хирургического лечения. В первичном анализе 3-летние показатели БРВ при применении комбинации в сравнении плацебо составили 58% и 39% (отношение рисков [HR] = 0,47; p<0,001). В промежуточном анализе общей выживаемости (ОВ) 3-летняя ОВ составила 86% при применении таргетной терапии и 77% в группе плацебо (HR=0,57). На ASCO20 авторы представили данные 5-летнего анализа, включая долгосрочную БРВ и обновленную модель частоты излечения.

COMBI-AD – это рандомизированное исследование III фазы по оценке 12-месячной адъювантной терапии по схеме дабрафениб 150 мг два раза в сутки + траметиниб 2 мг один раз в сутки в сравнении с двумя соответствующими плацебо у пациентов с меланомой III стадии с мутацией V600E/K гена BRAF, которым было проведено хирургическое лечение. Пациентов стратифицировали на основании статуса гена BRAF и стадии заболевания (согласно критериям AJCC-7). Первичной конечной точкой в исследовании была БРВ; вторичные конечные точки включают ОВ и выживаемость без отдаленных метастазов (ВБОМ). Для оценки доли пациентов, у которых не разовьется рецидив в долгосрочной перспективе, использовали смешанную модель частоты излечения Вейбулла. Поскольку все пациенты завершили лечение к моменту проведения первичного анализа, обновленные анализы безопасности не выполняли.

В последнем анализе медиана наблюдения составила 60 месяцев в группе комбинации и 59 месяцев в группе плацебо. На момент окончания сбора данных (8 ноября 2019 г.) у 190 из 438 пациентов в группе комбинации и у 262 из 432 пациентов в группе плацебо было зафиксировано прогрессирование болезни. Медиана БРВ не была достигнута (НД; 95% ДИ 47,9 мес. – НД) в группе дабрафениба с траметинибом и составила 16,6 мес. (95% ДИ 12,7-22,1 мес.) в группе плацебо (HR=0,51).

Показатели 4- и 5-летней БРВ составили 55% и 52% в группе таргетной терапии по сравнению с 38% и 36% в группе плацебо. Эти результаты соответствуют оценкам, полученным с помощью модели частоты излечения. Преимущество в отношении БРВ при применении комбинированного режима было очевидно при всех стадиях по системе AJCC-7 (HR: IIIA – 0,61; IIIB – 0,50; IIIC – 0,48). Медиана ВБОМ ни в одной из групп не была достигнута, однако значения свидетельствовали в пользу дабрафениба и траметиниба (HR=0,55).

Таким образом, результаты 5-летнего наблюдения подтверждают долгосрочное преимущество адъювантной терапии по схеме дабрафениб и траметиниб у больных меланомой III стадии с мутацией V600E/K гена BRAF после хирургического лечения.

Источник: *Axel Hauschild, et al. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 10001).*

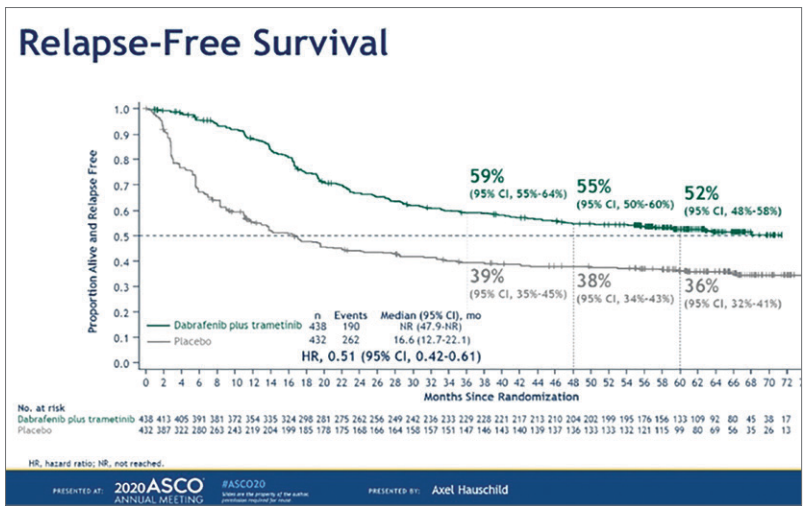


Рисунок 1. Кривые безрецидивной выживаемости в общей группе

ASCO20: ПРОРЫВ В ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

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

Завершившийся 1 июня конгресс ASCO 2020 прошел в непривычном для этого события виртуальном формате. Организаторы конгресса достаточно успешно адаптировались к современным реалиям и смогли в условиях сложной эпидемиологической обстановки в мире, причиной которой явилось распространение коронавирусной инфекции COVID-19, максимально сохранить возможность для обмена научной информацией среди ученых, исследователей и практикующих специалистов-онкологов со всего мира. Традиционно конгресс ASCO был богат на значимые события, которые закладывают основу для дальнейших научных и клинических исследований в онкологии и меняют существующую практику лечения злокачественных новообразований. Я хотел бы более подробно остановиться на одном из них, так как его результаты имеют крайне важное значение и, по всей видимости, внесут кардинальные изменения в тактику лечения пациентов с распространенным или метастатическим раком мочевого пузыря. В России ежегодно от данного заболевания умирают 6000 пациентов [1].

Профессор **T. Powles** представил результаты первичного анализа многоцентрового рандомизированного контролируемого двойного-слепого исследования фазы III Javelin Bladder 100 [2]. Название исследования: «Поддерживающая терапия авелумабом в сочетании с наилучшей поддерживающей терапией в сравнении с только наилучшей поддерживающей терапией после применения платиносодержащей химиотерапии в качестве первой линии лечения у пациентов с распространенным уротелиальным раком». В данном исследовании 700 пациентов с распространенным уротелиальным раком без признаков прогрессирования после завершения 4-6 курсов платиносодержащей химиотерапии первой линии были рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы: в первой пациенты получали терапию авелумабом в комбинации с наилучшей поддерживающей терапией по выбору врача, а во второй – только наилучшую поддерживающую терапию. Терапия проводилась до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Первичной целью исследования Javelin Bladder 100 была оценка общей выживаемости (ОВ), вторичные конечные точки включали выживаемость без прогрессирования (ВБП), частоту объективных ответов (ЧОО) в соответствии с критериями RECIST v. 1.1, безопасность и переносимость. При рандомизации пациентов стратификационными факторами являлись эффективность платиносодержащей химиотерапии (полный ответ, частичный ответ, стабилизация) и локализация метастазов (висцеральные/не висцеральные). На момент публикации результатов медиана наблюдения за пациентами составила 19,6 месяца в группе, получавшей авелумаб, и 19,2 месяца в группе, получавшей только наилучшую поддерживающую терапию. 24% из 350 пациентов в первой группе продолжают получать терапию, в то время как во второй группе только 7% из 350 пациентов продолжили лечение [2].

Исследование Javelin Bladder 100 достигло своей первичной цели. Поддерживающая терапия авелумабом достоверно и клинически значимо увеличила общую выживаемость у пациентов с уротелиальным раком. **Медиана общей выживаемости составила 21,4 мес. в группе авелумаба** и 14,3 мес. в группе пациентов, получавших только наилучшую поддерживающую терапию (ОР 0,69 [95% ДИ 0,56-0,86], p<0,001). Терапия авелумабом способствовала увеличению 1,5-летней выживаемости с 44% до 61%. Улучшение показателей общей выживаемости наблюдалось как в общей популяции пациентов, так и в подгруппе PD-L1+ пациентов. В данной подгруппе медиана общей выживаемости в группе авелумаба достигнута не была, в то время как в группе сравнения она составила 17,1 мес. (ОР 0,56 [95% ДИ 0,40-0,79], p<0,001). В подгруппе PD-L негативных пациентов также отмечено улучшение показателей выживаемости при данных сроках наблюдения [2].

Анализ результатов вторичных конечных точек исследования также подтвердил преимущество авелумаба. В общей популяции пациентов медиана ВБП и 1-летняя выживаемость без прогрессирования в группе авелумаба составила 3,7 мес. и 30%, в то время как в группе пациентов, получавших наилучшую поддерживающую терапию, данные показатели составили 2,0 мес. и 13% (ОР 0,62 [95% ДИ 0,52-0,75], p<0,001) соответственно. В популяции PD-L1+ пациентов в группе авелумаба также наблюдалось значимое увеличение как медианы ВБП, так и 1-летней выживаемости без прогрессирования с 2,1 до 5,7 мес. и с 15% до 36% соответственно (ОР 0,56 [95% ДИ 0,43-0,73], p<0,001) [2].

Нежелательные явления чаще отмечались на фоне лечения авелумабом: 98% vs 77,8%. При этом у 12% пациентов в группе авелумаба терапия была отменена по причине нежелательных явлений (НЯ). Частота иммуноопосредованных нежелательных явлений также была выше в группе авелумаба (29,4% vs 7,0%), однако НЯ 4-5 степени тяжести зарегистрировано не было. Два случая летальных исходов были зафиксированы в группе пациентов, получавших авелумаб в сочетании с наилучшей поддерживающей терапией. Один пациент погиб от сепсиса на 10-м цикле, а второй скончался от ишемического инсульта на 100-й день после однократного введения дозы авелумаба. В целом по профилю безопасности группы авелумаба автор резюмировал, что терапия данным препаратом соответствует ранее установленному в других клинических исследованиях профилю токсичности, который представляется благоприятным и управляемым [2].

По окончании своего выступления профессор T. Powles заключил, что исследование Javelin Bladder 100 достигло своей первичной конечной точки. Авелумаб в сочетании с наилучшей поддерживающей терапией продемонстрировал преимущество по показателю общей выживаемости во всех предопределенных подгруппах пациентов. У пациентов с распространенным раком мочевого пузыря без признаков прогрессирования после завершения платиносодержащей химиотерапии первой линии добавление авелумаба в качестве поддерживающей терапии на сегодняшний день становится стандартом лечения [2].

Источники:

1. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова, Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019, илл., 250 с. ISBN 978-5-85502-251-3.

2. Thomas Powles, et. Al. Maintenance avelumab + best supportive care (BSC) versus BSC alone after platinum-based first-line (1L) chemotherapy in advanced urothelial carcinoma (UC): JAVELIN Bladder 100 phase III interim analysis. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr LBA1).

ASCO20: ДОСТИЖЕНИЯ В ТЕРАПИИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАК

Тимофеев Илья Валерьевич Институт онкологии Хадасса Москва, Бюро по изучению рака почки, Москва

Традиционно на конгрессе ASCO демонстрируются главные события в лечении почечно-клеточного рака (ПКР). В этом году было представлено более 70 устных и постерных докладов по результатам исследований в этой области. В настоящем обзоре приводятся наиболее значимые исследования, которые были отобраны Оргкомитетом к освещению на устной сессии.

Рак почки с генетическими и молекулярными изменениями

Одним из наиболее сложных для выбора лечения вариантов является ПКР, ассоциированный с генетическими и молекулярными изменениями, что зачастую определяется гистологическим подтипом. Сложность заключается в том, что опухоль имеет, как правило, агрессивное течение, и крупных исследований в силу редкой встречаемости патологии не проводилось. Поэтому результаты трех исследований у больных с редкими типами ПКР на ASCO20 вызвали интерес и были отобраны к докладам.

В первом сообщении были представлены результаты рандомизированного исследования 3 фазы SAVOIR [1], в котором пациенты с папиллярным MET-положительным ПКР получали ингибитор MET саволитиниб или ингибитор VEGFR сунитиниб как препарат сравнения. В связи с тем, что набор пациентов проводился крайне медленно, исследование было остановлено преждевременно. Всего было скринировано 254 пациента, у 60 больных определялись изменения в MET, из них 33 и 27 больных получили терапию саволитинибом и сунитинибом соответственно. Главным критерием эффективности была выживаемость без прогрессирования (ВБП), медиана которой составила 7,0 мес. в группе саволитиниба и 5,6 мес. в группе сунитиниба. Несмотря на отсутствие статистических различий в ВБП (HR=0,71; P=0,313), саволитиниб снижал риск смерти по сравнению с сунитинибом (медиана – не достигнута и 13,2 мес. в этих группах, HR=0,51). Частота объективных ответов также была в абсолютных цифрах лучше в группе саволитиниба – 27% против 7% в группе сунитиниба. Лечение MET-ингибитором сопровождалось токсичностью 3 степени и выше у 42% больных, у половины из которых предполагалась связь с терапией (24%). Исследователи сделали вывод, что препарат продемонстрировал удовлетворительную эффективность и должен быть доизучен.

Другой разновидностью папиллярного ПКР является рак, ассоциированный с наследственным лейомиоматозом, в основе которого лежат изменения в гене фумарат гидратазы. Генетические изменения приводят к активности HIF. В свою очередь фактор гипоксии активирует пути VEGF и EGFR. Авторы исследования 2 фазы предположили, что комбинация бевацизумаба и эрлотиниба – блокаторов соответствующих мишеней – способна повлиять на этот патогенетический механизм [2]. Исследование включало 2 когорты больных – с наследственным лейомиоматозом и папиллярным ПКР (N=43) и только со спорадическим папиллярным ПКР (N=40). Большинство (67,5%) больных не получали ранее лекарственную терапию. Всем пациентам назначались бевацизумаб (10 мг/кг, каждые 2 недели) и эрлотиниб (150 мг, ежедневно). Первичной конечной точкой была частота объективных ответов. В общей когорте была зафиксирована беспрецедентная частота – 54,2% (2,4% полных ответов). В группе наследственного лейомиоматоза частота повысилась до 72,1% (4,7% полных ответов). Следует отметить, что сокращение опухолевой массы наблюдалось в 95% случаев. В группе спорадического ПКР 35% больных ответили на терапию. Ответ развивался быстро – через 2 месяца, и длился долго (медиана – 19,3 мес. и 17,5 мес. при лейомиоматозе и спорадическом раке соответственно). Комбинация была эффективна вне зависимости от предшествующего лечения и факторов прогноза по критериям IMDC, что привело к выразительным цифрам медианы ВБП – 21,1 мес. у пациентов с наследственным синдромом и 8,8 мес. у больных спорадическим ПКР. Нежелательные явления ≥3 степени были выявлены в 49% случаев. Таким образом, на сегодня это самое крупное исследование, свидетельствующее об эффективности и умеренной токсичности комбинации бевацизумаба и эрлотиниба у больных метастатическим папиллярным ПКР, как с наследственным лейомиоматозом, так и со спорадическим раком.

Еще одной причиной гипоксии в клетке является мутация в гене VHL через активацию фактора HIF-2α. У пациентов с наследственной болезнью фон Гипелля-Линдау происходит инактивация VHL и развитие светлоклеточного ПКР, а также гемангиобластом, нейроэндокринных опухолей и других образований. В исследовании 2 фазы изучалась эффективность и токсичность ингибитора HIF-2α с кодовым названием MK-6482 у пациентов с метастатическим ПКР как следствие болезни VHL [3]. 61 больной получал препарат в дозе 120 мг перорально ежедневно. Частота объективных ответов была главным критерием в исследовании и составила 27,9%, при этом 89,6% больных имели сокращение опухолевой массы. Медиана продолжительности ответа не была достигнута, 95% больных до

Продолжение на стр. 15

Начало на стр. 14

сих пор остаются на терапии. Наиболее частым «таргетным» нежелательным явлением была анемия (89,6%). Таким образом, результаты подтверждают эффективность ингибитора HIF-2α в этой сложной группе пациентов.

Иммуноонкология – новые сведения

Новые данные, описывающие эффективность различных иммуноонкологических подходов, были показаны как в устной, так и в постерной сессиях. Если говорить о первой линии терапии метастатического светлоклеточного ПКР, то в настоящее время наибольший успех имели 3 исследования, выводы которых привели к одобрению FDA комбинаций пембролизумаба/акситиниба, ниволумаба/ипилимумаба и авелумаба/акситиниба.

На ASCO20 авторы представили анализ обновленных результатов исследования KEYNOTE-426, полученных в группе пембролизумаба/акситиниба и в группе сунитиниба при минимальном сроке наблюдения 23 месяца [4]. Медиана общей выживаемости (ОВ) так и не была достигнута в группе комбинации, при этом достоверные преимущества в ее пользу сохранялись (HR=0,68; P<0,001). В общей когорте пациентов 2-летняя ОВ составила 74% при использовании пембролизумаба/акситиниба и 68% – сунитиниба. 2-летняя ВБП была 38% и 27% соответственно (HR=0,71). Частота объективных ответов увеличилась во времени. 60,2% больных имели ответы на лечение комбинацией и 39,9% – сунитинибом. Важно отметить, что у 8,8% больных пембролизумаб и акситиниб приводили к полным ответам. У пациентов с благоприятным прогнозом согласно критериям IMDC 2-летняя ОВ, 2-летняя ВБП и частота ответов в группе комбинации и группе сунитиниба составили 85% и 88%, 45% и 35%, 69,6% и 50,4% соответственно. Частота полных ответов была 11% и 6%. У пациентов с промежуточным и неблагоприятным прогнозом 2-летняя ОВ, 2-летняя ВБП и частота ответов в группе комбинации и группе сунитиниба были 69% и 56%, 34% и 23%, 55,8% и 35,2%, а частота полных ответов – 8% и 2%. Глубина ответа влияла на ОВ, особенно при терапии сунитинибом, для которого наиболее выраженные ответы коррелировали с долгой продолжительностью жизни. Токсичность 3 степени и выше в группах была приблизительно такой же, как и при первом анализе (66,9% и 62,4%). Исследователи отмечают, что комбинация пембролизумаба и акситиниба продолжает демонстрировать эффективность во времени.

Комбинация ниволумаба и ипилимумаба является признанным стандартом терапии первой линии больных ПКР с промежуточным и плохим прогнозом. Авторы исследования 2 фазы OMNIVORE предположили, что добавление ингибитора CTLA-4 в первой линии может потребоваться не всем пациентам [5]. Кроме того, оптимальная продолжительность поддерживающей терапии ниволумабом у ответивших больных также неизвестна. В своем исследовании с адаптивным дизайном они оценили эффективность последовательного добавления двух доз ипилимумаба у пациентов, не ответивших сразу на терапию только ниволумабом, а также продолжительность лечения ниволумабом у ответивших больных. Все пациенты (N=83) на первом этапе получили ниволумаб в течение 6 месяцев с последующими оценкой ответа и принятием решения. Большинство пациентов имело благоприятный статус по шкале ECOG, светлоклеточный ПКР, промежуточный/плохой прогноз согласно модели IMDC. Половина пациентов не получали ранее лекарственное лечение. Через 6 месяцев индукционная терапия ниволумабом привела к подтвержденному частичному ответу у 14% больных (12/83; 17% (7/42) у нелеченных пациентов, 12% (5/41) у получавших терапию). Этим пациентам терапия ниволумабом была приостановлена, и у 45% больше не возобновлялась в течение года, так как ответ сохранялся. Из 57 (69%) пациентов, которым было добавлено 2 дозы ипилимумаба, у двух, ранее имевших прогрессирование болезни на монотерапии ниволумабом, развился частичный ответ (4%). Однако 40% больных имели прогрессирование болезни при добавлении ипилимумаба. 18-месячная ОВ составила 79%. Нежелательные явления 3-4 степени, связанные с лечением, имели место в 7% случаев при индукции ниволумабом и в 23% при последующем добавлении ипилимумаба. Исследователи считают, что в настоящее время рекомендовать описанную стратегию в рутинной практике преждевременно. Отсроченное добавление ипилимумаба привело к появлению ответа лишь у 4% больных, также в исследовании не было полных ответов, развитие которых хорошо известно при одновременном использовании комбинации ниволумаба и ипилимумаба. Несмотря на возможность пациентов иметь продолжающийся ответ после индукции ниволумабом, в половине случаев пришлось возобновлять терапию.

В очень похожем исследовании 2 фазы HCRN GU16-260 звучат более оптимистичные выводы [6]. 123 пациента всех прогностических групп (благоприятный прогноз – 25%, промежуточный – 65%, плохой – 10%) получили в первой линии монотерапию ниволумабом в дозе 240 мг каждые 2 недели (6 доз), затем 360 мг каждые 3 недели (4 дозы) с последующим продолжением 480 мг каждые 4 недели до прогрессирования болезни или неприемлемой токсичности. Частота объективных ответов составила 31,7%, в том числе полный ответ – 5,7% (13,3% в группе благоприятного прогноза). Медиана длительности ответа была 19,3 мес., медиана ВБП – 8,3 мес. У больных с благоприятным прогнозом медиана ВБП увеличивалась до 19,3 мес. 65 больных с прогрессированием или стабилизацией болезни на монотерапии ниволумабом подлежали терапии ипилимумабом (1 мг/кг каждые 3 недели, 4 дозы) с продолжением поддерживающей терапии ниволумабом (3 мг/кг каждые 2 недели). Однако 31 больной не смог быть переведен на эту терапию из-за иммуноопосредованных нежелательных явлений, симптомного прогрессирования болезни или начала другого лечения. Добавление ипилимумаба привело к развитию ответа (все частичные) у 13,3% пациентов и стабилизации болезни у 23,3%, частота нежелательных явлений ≥3 составила 40%. 81% больных были живы на момент последней оценки. Исследователи заключают, что монотерапия ниволумабом может использоваться у некоторых пациентов, например, при потенциальной непереносимости ипилимумаба или ингибиторов тирозинкиназы в первой линии, а также у пациентов с благоприятным прогнозом. Тем не менее, комбинация ниволумаба и ипилимумаба остается наиболее предпочтительной из-за высокой частоты объективных ответов, в том числе полных, более долгих ответов и продолжительной ВБП.

Насколько комбинация ниволумаба и ипилимумаба может быть эффективной у пациентов с прогрессированием на предшествующем лечении ингибиторами контрольных точек? Ответ на этот вопрос был получен в исследовании 2 фазы FRACTION-RCC, в котором 46 больных с прогрессированием на ингибиторах CTLA-4, PD-1, PD-L1, LAG-3 получили комбинацию ниволумаба и ипилимумаба в стандартном режиме [7]. Также в 80% случаев пациенты ранее получали ингибиторы тирозинкиназы. Частота объективных ответов, которая была первичной конечной точкой, составила 15,2%, контроль над болезнью был достигнут у 52,2% пациентов. Медиана ВБП была 16,1 мес. 28% больных отметили нежелательные явления 3-4 степени токсичности, чаще всего наблюдалась диарея (9%). Только у трех больных понадобилось прервать терапию из-за токсичности. Проф. Toni Choueiri заключил, что хотя эффективность ниволумаба и ипилимумаба при прогрессировании на терапии ингибиторами контрольных точек не была столь же успешной, как это наблюдалось у пациентов, не получавших лечение в исследовании CheckMate 214, эти результаты помогают заполнить пробел в данных относительно последовательной терапии. В целом, исследование FRACTION-RCC предлагает новую эффективную стратегию оценки методов лечения в иммуноонкологии у серьезно предлеченных пациентов с метастатическим ПКР.

И, наконец, еще одно исследование, оценивающее эффективность последовательной терапии при прогрессировании на ингибиторах контрольных точек, было представлено доктором Lee и соавторами [8]. В нем 104 пациента с прогрессированием болезни на анти-PD-1/PD-L1/CTLA-4 терапии получили комбинацию пембролизумаба (200 мг, каждые 3 недели) и ленватиниба (20 мг, ежедневно). 62% больных имели ранее 2 и более линии терапии, 37% – ниволумаб+ипилимумаб, 65% – дополнительно таргетный препарат. Позитивный статус PD-L1 был выявлен в 42%. Частота объективных ответов по критериям irRECIST и RECIST составила 55% и 52% соответственно. Наименьшая частота была зафиксирована после комбинации ниволумаба и ипилимумаба (47%), наибольшая – после ингибиторов PD-1/PD-L1 и таргетного препарата в анамнезе (59%). Длительность ответов в общей группе описывалась медианой 12 месяцев. Медиана ВБП составила 11,7 мес. при оценке по критериям irRECIST и 11,3 мес. – по стандартным критериям RECIST. Однолетняя ОВ была 77%. В 15% случаев пациенты прекратили терапию из-за токсичности. Несмотря на удовлетворительные результаты последовательной терапии, авторы сообщили, что комбинация пембролизумаба и ленватиниба продолжит изучаться в первой линии терапии метастатического светлоклеточного ПКР в исследовании 3 фазы. Также они подчеркнули, что различий в оценке ответа и ВБП по иммунологическим и стандартным критериям RECIST не существует.

Источники:

1. *Choueiri TK, Heng D, Lee JL, et al. SAVOIR: A phase III study of savolitinib versus sunitinib in pts with MET-driven papillary renal cell carcinoma (PRCC). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 5002).*
2. *Srinivasan R, Gurram S, Harthy MA, et al. Results from a phase II study of bevacizumab and erlotinib in subjects with advanced hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) or sporadic papillary renal cell cancer. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 5004).*
3. *Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, et al. Phase II study of the oral HIF-2α inhibitor MK-6482 for Von Hippel-Lindau disease-associated renal cell carcinoma. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 5003).*
4. *Plimack E, Rini B, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma (RCC): Updated analysis of KEYNOTE-426. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 5001).*
5. *McKay R, Xie W, McGregor B, et al. Optimized management of nivolumab (Nivo) and ipilimumab (Ipi) in advanced renal cell carcinoma (RCC): A response-based phase II study (OMNIVORE). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 5005).*
6. *Atkins M, Jegede O, Haas N, et al. Phase II study of nivolumab and salvage nivolumab + ipilimumab in treatment-naïve patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC) (HCRN GU16-260). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 5006).*
7. *Choueiri TK, Kluger HM, George S, et al. FRACTION-RCC: Innovative, high-throughput assessment of nivolumab + ipilimumab for treatment-refractory advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 5007).*
8. *Lee C, Shah AY, Hsieh JJ, et al. Phase II trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) for disease progression after PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitor (ICI) in metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 5008).*

Начало на стр. 1

перечня помощи в ЦАОПах, проведение хирургического лечения только по экстренным показаниям, отмена регулярных визитов пролеченных больных (по 1 ответу). Ранее этот перечень был более скудным и заключался в сокращении продолжительности курсов лучевой терапии, внедрении телемедицинских консультаций, выписке препаратов на несколько месяцев вперед (по 1 ответу из 248 в апреле).

С тем, что COVID-19 представляет угрозу для жизни пациентов, снова оказались согласны большинство респондентов, хоть и чуть меньше, чем ранее – 89,9% против 91,6%. С точки зрения опасения за собственное здоровье уже 68,2% ответивших считают COVID-19 угрозой для своей жизни (против 58,5% в апреле), но при этом чуть более 20% (в сравнении с 23,4%) по-прежнему считают, что угрозы нет, и 10,8% (против 18,1% ранее) сомневаются в этом.

В новый опросник был внесен вопрос в отношении обеспеченности средствами индивидуальной защиты (СИЗ), которого не было ранее. Треть респондентов (33,1%) отметили лишь минимальную обеспеченность СИЗ, при этом число полностью обеспеченных средствами защиты участников опроса оказалось таким же (32,4%); остальные респонденты ответили, что обеспечены СИЗ частично (34,5% ответов).

Выводы: повторный опрос специалистов-онкологов, работающих в различных регионах России и ближнего зарубежья, показал, что усугубление эпидемической ситуации по пандемии COVID-19, увеличение числа подтвержденных случаев и смертности, в том числе и среди медиков, изменило и отношение к проблеме. В большинстве центров продолжается лечение онкологических больных, но предприняты организационные меры как по предотвращению распространения заболевания, так и по изменению характера оказания помощи. Будем надеяться, что уже опубликованные многочисленные рекомендации профессиональных онкологических сообществ по лечению пациентов в условиях пандемии, а также нарастание собственной настороженности медиков вместе с осознанием представителей администраций учреждений потребности адекватно защищать сотрудников, позволят не прерывать лечебный процесс у наших пациентов и благополучно справиться со сложной ситуацией.

Н.В. Деньгина, член Правления RUSSCO,
д.м.н., зав. радиологическим отделением
ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер»,
доцент кафедры лучевой диагностики и онкологии
медицинского факультета Института медицины, экологии
и физической культуры Ульяновского государственного университета

Т. Митин, Университет Здоровья и Науки Орегона,
отделение радиационной медицины, Портленд, США

ASCO20: ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

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

Состоявшийся в виртуальном формате конгресс ASCO 2020 содержал на удивление большое количество исследований, включавших лучевую терапию. Поскольку даже упомянуть их все не представляется возможным в одном обзоре, остановимся только на наиболее крупных – они однозначно могут заинтересовать практикующих радиотерапевтов.

Рак молочной железы

Одно из наиболее интересных исследований ставило своей задачей оценить роль локальных методов в лечении больных с первичным метастатическим РМЖ, который, согласно статистике, диагностируется примерно в 6% случаев. До сих пор достоверных данных о том, имеют ли операция и/или лучевая терапия в добавление к системному лечению какие-либо преимущества в плане улучшения выживаемости, не было: доступные для анализа исследования носили преимущественно ретроспективный характер, а единственное проспективное исследование от индийских авторов [1] продемонстрировало улучшение локального контроля при добавлении локорегионального лечения при отсутствии влияния на общую выживаемость.

Мультицентрическое рандомизированное исследование III фазы от ECOG-ACRIN включало 256 больных с РМЖ IV стадии, рандомизированных на 2 группы: оптимальной системной терапии (ОСТ) и ОСТ с добавлением локорегионального лечения [2]. Авторы ожидали получить 19% преимущества в 3-летней ОВ при проведении комплексного лечения (операции с адъювантной лучевой терапией). В итоге не было получено разницы ни в общей выживаемости (68,4% в группе ОСТ+ЛРЛ против 67,9% в группе ОСТ, p=0,63, HR=1,09), ни в выживаемости без прогрессирования (p=0,40). Подгрупповой анализ показал значительное ухудшение ОВ у пациенток с трижды негативным РМЖ, получавших комплексное лечение по сравнению с люминальными или HER2+ подтипами (HR=3,5). Но при этом частота локорегионального прогрессирования оказалась в 2,5 раза выше у пациенток, не получавших локальное лечение (25,6% против 10,2% локальных рецидивов за 3 года, p=0,003). Эти результаты, тем не менее, нельзя рассматривать как однозначно негативные. Во-первых, среди больных с первичным метастатическим РМЖ всегда будет когорта, в которой удастся контролировать метастатический процесс, а первичная опухоль будет продолжать прогрессировать. Не стоит описывать, насколько важен локальный контроль у подобных пациенток, как сильно страдают и они сами, и их родственники от наличия растущей распадающейся опухоли в молочной железе или лимфоузлах. Если добавление локальных методов дает реальный шанс улучшить локальный контроль – как минимум у части таких больных комплексное лечение может и должно быть применено. Во-вторых, для пациенток с IV стадией РМЖ не 19% разницы в ОВ, а даже 5-7% имели бы клиническое значение, поэтому, возможно, результаты могли быть несколько иными при изначально более скромных ожиданиях исследователей.

Представить себе лечение больных с HER2-позитивным РМЖ без трастузумаба в настоящее время уже невозможно. Одно время имелись сомнения, можно ли сочетать таргетную терапию с адъювантным облучением, не слишком ли токсичной будет подобная комбинация, но в настоящее время такое лечение проводится широко и более актуальным выглядит вопрос: насколько эффективно именно одновременное применение лучевой терапии и трастузумаба для снижения риска рецидива и улучшения других отдаленных результатов. Исследование III фазы NSABP B-43 сравнило результаты одновременной «таргетно-лучевой» терапии и только адъювантного облучения (в конвенциональном или гипофракционированном режиме) у 2014 больных HER2+ DCIS после органосохраняющей операции, рандомизированных в период с 2008 по 2014 гг.; средний период наблюдения превысил 79 месяцев [3]. Встречаемость ранних осложнений, а также частота выраженной токсичности III-IV степени была примерно одинакова в обеих группах. Общая выживаемость и безрецидивная выживаемость оказались практически идентичны за 5 лет (99,0% и 98,8% ОВ в группах ЛТ+Т и только ЛТ соответственно и 90,6% и 88,4% БРВ соответственно). Достичь ожидаемой редукции на 36% по частоте ипсилатеральных локальных рецидивов авторам также не удалось, но эта разница все же была, хоть и более скромная – 19%, без достижения статистической достоверности. При этом наибольшее значение эта комбинация имела для пациенток с опухолями высокой степени злокачественности и тех, кому не планировалось проведение гормональной терапии. Исследование еще раз подтвердило безопасность использования одновременного применения трастузумаба на фоне лучевой терапии.

Рак пищевода

Рак пищевода продолжает оставаться насущной проблемой, требующей поиска новых решений. Тримодальное лечение (химиолучевая терапия на неоадъювантном этапе с последующей операцией через 5-8 недель) является стандартом и показано большинству пациентов с местнораспространенными опухолями. Результаты лечения больных с аденокарциномами пищевода хуже, чем при плоскоклеточных опухолях, при этом у части пациентов выявляется гиперэкспрессия HER2/neu. Авторы рандомизированного исследования III фазы NGR/RTOG 1010 сравнили результаты лечения 2 групп больных с местнораспространенными аденокарциномами пищевода, получавших 3-модальное лечение (50,4 Гр на фоне карбоплатина с паклитакселом и последующей операцией) с добавлением трастузумаба или без него. Были проанализированы данные 194 пациентов со средним периодом наблюдения 5 лет [4]. В итоге ни по одному из показателей не удалось продемонстрировать какой-либо значимой разницы при добавлении трастузумаба: ни в отношении выживаемости без прогрессирования (HR=0,97), ни в плане улучшения ОВ (HR=1,01) или увеличения частоты развития полного патоморфологического регресса (27% в группе трастузумаба против 29% в стандартной группе). Хотя и было показано, что трастузумаб на фоне ХЛТ не увеличивает частоту сердечных осложнений, подобная опция на данный момент не имеет большого смысла.

Рак прямой кишки

Две аббревиатуры – W&W и TNT – наиболее часто упоминаются в отношении местнораспространенного рака прямой кишки, и две эти стратегии в настоящее время рассматриваются как наиболее перспективные новые парадигмы лечения в сравнении с традиционным тримодальным подходом.

Разработка стратегии TNT (тотальной неоадъювантной терапии), когда и химиолучевое лечение, и оптимальная химиотерапия практически полностью выводятся на предоперационный этап, разрабатывается многими учеными. О результатах голландского исследования RAPIDO мы уже сообщали в одной из недавних публикаций, они были представлены на ASCO на устной сессии по колоректальному раку.

Результаты французского мультицентрического рандомизированного исследования III фазы PRODIGE 23 еще раз продемонстрировали определенные преимущества этого подхода [5]. В анализ был включен 431 больной с местнораспространенным раком прямой кишки, с рандомизацией на 2 группы: TNT (6 курсов mFOLFIRINOX, химиолучевое лечение 50,4 Гр на фоне капецитабина в дни лучевой терапии с последующей операцией через 7-8 недель и адъювантной ХТ в течение 3 месяцев) или CRT (химиолучевая терапия, операция и 6 месяцев адъювантной ХТ). Авторы ожидали увидеть 10%-ное преимущество в 3-летней выживаемости без прогрессирования при интенсификации неоадъювантного этапа; в итоге разница оказалась меньше (7,2%), но статистическая достоверность соблюдена (p=0,034, HR=0,69). Кроме того, авторы продемонстрировали достоверно лучшую выживаемость без метастазов (78,8% в группе TNT против 71,7% в контрольной группе, HR=0,64, p=0,017), значительное увеличение частоты полных патоморфологических ответов (ypT0N0 зарегистрирован у 27,5% больных из группы TNT и у 11,7% из стандартной группы, p<0,001) при хорошей переносимости лечения, отсутствии разницы в качестве жизни и явной тенденции к увеличению ОВ. Поддержка стратегии Watch&Wait прослеживалась в исследовании из Memorial Sloan Kettering Cancer Center: авторы поставили задачу оценить и подтвердить безопасность и эффективность такого подхода [6]. Триста семь пациентов с РПК II-III стадий были рандомизированы на 2 группы: в первой проводилась индукционная ХТ (4 месяца FOLFOX или CAPOX) с последующим химиолучевым лечением (54 Гр на фоне 5-фторурацила или капецитабина), во второй химиотерапевтический компонент переносился на этап консолидации после ХЛТ. Оценка эффекта и рестадирование проводились через 8-12 недель после TNT с применением пальцевого и эндоскопического исследования, а также МРТ. При обнаружении полного или практически полного клинического ответа пациенты продолжали наблюдаться, при неполном – шли на оперативное лечение. Оказалось, что выявление полного клинического ответа реально позволит пациентам жить полноценно, с сохранением органа, без негативного влияния на выживаемость. При этом более раннее начало ХЛТ, без предварительной индукции, но с последующей ХТ, увеличивает вероятность реализации подхода W&W в сравнении с комбинацией индукция-ХЛТ (сохранение органа в 43% при индукции против 58% с консолидацией, p=0,01).

Рак шейки матки

Свое видение оптимального адъювантного лечения рака шейки матки IB1-IIA2 стадий с негативными прогностическими факторами представили китайские авторы [7]. Наиболее частым вариантом лечения после операции гистерэктомии является лучевая терапия. В рандомизированном исследовании III фазы STARS 1048 пациенток с различными морфологическими вариантами опухолей были разделены на 3 группы: адъювантного облучения в дозе 50 Гр на малый таз, одновременной химиолучевой терапии (с цисплатином 30-40 мг/м2 еженедельно) и последовательной ХЛТ (цисплатин и паклитаксел, 2 курса до облучения и 2 после). В качестве факторов риска были определены метастазы в лимфоузлах, позитивный край резекции, лимфоваскулярная инвазия и глубокая инвазия стромы.

Вариант последовательного химиолучевого лечения прооперированных пациенток с 1 и более негативными факторами прогноза был расценен как наиболее эффективный при хорошей переносимости, обеспечив более высокие показатели выживаемости без прогрессирования за 3 года (первичная конечная точка) в сравнении с только облучением (90,0% против 82,0%; HR=0,52) и одновременной ХЛТ (90,0% против 85,0%; HR=0,65) и наиболее низкий риск рецидива, как локального, так и отдаленного. Последовательное добавление двухкомпонентной схемы ХТ к адъювантному облучению позволило увеличить и общую выживаемость по сравнению с только лучевой терапией: 92,0% против 88,0% за 5 лет и при этом достоверно не ухудшало качество жизни пациенток. Несмотря на относительно небольшую разницу в результатах, подобный вариант адъювантного лечения стоит взять на заметку, особенно для пациенток с 1 или более факторами негативного прогноза.

Опухоли головы и шеи

Лучевая терапия является одним из главных методов лечения больных с плоскоклеточным раком головы и шеи, поэтому данный метод присутствует в большинстве исследований по ОГШ.

Японские авторы вслед за китайскими и индийскими исследователями продолжают сравнивать два варианта химиолучевого лечения – с еженедельным введением цисплатина или 1 раз в 3 недели – но уже на адъювантном этапе, и это первое проспективное рандомизированное исследование в подобном аспекте [8]. В рандомизированном исследовании II/III фазы JCOG1008 прооперированные пациенты с плоскоклеточным раком ОГШ (261 человек, преимущественно с опухолями полости рта или гортаноглотки) с негативными факторами прогноза (позитивный край резекции и/или экстракапсулярное распространение опухоли) были рандомизированы в группу ХЛТ с цисплатином 100 мг/м2 раз в 3 недели (группа А) или группу еженедельного введения цисплатина в дозе 40 мг/м2 (группа В) на фоне облучения до 66 Гр. То, что еженедельный цисплатин в небольших дозах не хуже более традиционного введения раз в 3 недели, было полностью подтверждено: во-первых, более предпочтительными показателями токсичности (нейтропения 3 степени и выше, повышение креатинина, нарушение слуха и мукозиты 2 и более степени отмечены в 48,8%, 8,5%, 7,8% и 55,0% в группе А и в 35,3%, 5,7%, 2,5% и 59,0% в группе В соответственно), во-вторых, лучшими показателями как 3-летней безрецидивной выживаемости (53,0% против 64,5% в пользу еженедельного введения, HR=0,71), так и общей выживаемости за 3 года (59,1% против 71,6%, HR=0,69). Авторы настаивают на том, что именно еженедельное введение цисплатина должно стать стандартом как минимум для адъювантного химиолучевого лечения.

Тема различных вариантов деэскалации для ВПЧ-позитивных больных с ОГШ продолжает интересовать умы многих исследователей. Группа ECOG-ACRIN предложила 4-рукавное сравнительное исследование [9], чтобы понять, можно ли безопасно снизить дозу лучевой терапии у прооперированных методом TORS ВПЧ-позитивных пациентов с промежуточными факторами риска (близкие границы резекции менее 3 мм, 2-4 вовлеченных лимфоузла, экстранодальное распространение 1 мм и менее и наличие периневральной и лимфоваскулярной инвазии). Такие пациенты на адъювантном этапе получали лучевую терапию методом IMRT в дозе 50 Гр (группа В) или 60 Гр (группа С). В сравнение включены были также пациенты без факторов риска, которые просто наблюдались

Продолжение на стр. 17

Начало на стр. 16

(группа A), и больные с выраженным риском рецидива (позитивный край резекции, выход за пределы капсулы узла более 1 мм, 5 и более вовлеченных лимфоузлов), которые получали адъювантное химиолучевое лечение (группа D). Было решено, что дальнейшее продолжение исследования целесообразно, если в группе деэскалации удастся достичь исторических показателей 2-летней безрецидивной выживаемости в 90% – так оно и вышло. БРВ превысила 90% во всех 4 группах A-D: 93,9%, 95,0%, 95,9%, 90,5% соответственно. Для пациентов групп промежуточного риска (B и C) сравнительное исследование будет продолжено в III фазе; для группы A ВПЧ-позитивных пациентов был сделан вывод, что при адекватном хирургическом вмешательстве при отсутствии факторов риска (негативный край резекции, N0-1 и отсутствие экстранодального распространения) динамического наблюдения достаточно. А мы в очередной раз убеждаемся, что деэскалация может быть реальна и что иметь информацию о ВПЧ статусе пациентов чрезвычайно важно.

Британское исследование из Royal Marsden [10] заставляет нас задуматься о качестве жизни наших пациентов после радикальных курсов лучевого или химиолучевого лечения по поводу ОГШ – лечения, приводящего к серьезным отсроченным осложнениям у большинства больных. Стойкое нарушение глотания относится к наиболее частым из них, резко снижающих качество жизни; оно связано с превышением дозы на констрикторах глотки при облучении чаще всего опухолей ротоглотки. Внедрение технологии IMRT позволяет ограничить дозу на констрикторах, но не ликвидировать риск стойких дисфагий. Исследователи разработали методику оптимизации IMRT для ограничения дозы на верхние и средние констрикторы глотки менее 50 Гр и оценили эффективность данного подхода в сравнении со стандартной IMRT (без исключения этой области). В рандомизированное исследование III фазы было включено 112 больных с опухолями рото- или гортаноглотки T1-4N0-3, которым требовалось билатеральное облучение шеи в процессе радикального курса ХЛТ. В итоге подобная модификация плана IMRT никак не сказалась на отдаленных результатах (частота локальных рецидивов не отличалась между группами), но по прошествии 12 месяцев число пациентов, у которых полностью восстановилась функция глотания, было на 25% выше в исследуемой группе, а разница по шкале MDADI (шкала учета дисфагий от MD Anderson) составила 7,2 балла (p=0,037). Стремление к перфекционизму всегда должно присутствовать в творческой работе радиотерапевта, и это исследование еще раз подтверждает необходимость скрупулезной работы команды врачей и физиков.

Олигометастатический немелкоклеточный рак легкого

Пациенты с раком легкого всегда требуют пристального внимания онколога: даже после удачно проведенного лечения по поводу первичной опухоли с прошествием времени процент больных с выявленными отдаленными метастазами будет высок. Выявление пациентов на стадии олигометастатического поражения (до 5) в настоящее время не является поводом для глубокого уныния, поскольку несколько проспективных исследований продемонстрировали важную роль локальных методов, в частности, стереотаксической лучевой терапии, в улучшении отдаленных показателей, включая общую выживаемость. Рандомизированное исследование китайских авторов SINDAS [11] еще раз продемонстрировало это на пациентах с олигометастазами НМРЛ с выявленной EGFR мутацией. В исследуемой группе 68 больных получали SBRT на область метастатических очагов в дозе 25-40 Гр за 5 фракций, затем таргетную терапию ингибиторами тирозинкиназы, тогда как в группе сравнения (65 пациентов) облучение очагов не проводилось, только таргетная терапия. Явные и достоверные преимущества были получены в отношении и выживаемости без прогрессирования (HR=0,618, p<0,001), и общей выживаемости (HR=0,682, p<0,001), при этом токсичность была сопоставима. Разница в медиане выживаемости в пользу комбинации SBRT и TKI (17,4 месяца против 25,5 месяца) еще раз убеждает, что добавление локального лучевого воздействия на олигометастазы имеет жизненно важное значение, и в ближайшие годы мы увидим немалое число результатов исследований в подтверждение этому.

Источники:

1. *Badwe R, Hawaldar R, Nair N, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2015; 16: 1380-1388.*
2. *Khan SA, et al. A randomized phase III trial of systemic therapy plus early local therapy versus systemic therapy alone in women with de novo stage IV breast cancer: A trial of the ECOG-ACRIN Research Group (E2108). J Clin Oncol. 38: 2020 (suppl; abstr LBA2).*
3. *Cobleigh MA, et al. Primary results of NRG Oncology / NSABP B-43: Phase III trial comparing concurrent trastuzumab (T) and radiation therapy (RT) with RT alone for women with HER2-positive ductal carcinoma in situ (DCIS) after lumpectomy. J Clin Oncol. 38: 2020 (suppl; abstr 508).*
4. *Safran H, et al. Trastuzumab with trimodality treatment for esophageal adenocarcinoma with HER2 overexpression: NRG Oncology/RTOG 1010. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 4500).*
5. *Conroy T, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: Final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. J Clin Oncol. 38: 2020 (suppl; abstr 4007).*
6. *Garcia-Aguilar J, et al. Preliminary results of the organ preservation of rectal adenocarcinoma (OPRA) trial. J Clin Oncol. 38: 2020 (suppl; abstr 4008).*
7. *Huang H, et al. Sequential chemoradiation versus radiation alone or concurrent chemoradiation in adjuvant treatment after radical hysterectomy for stage IB1-IIA2 cervical cancer (STARS Study): A randomized, controlled, open-label, phase III trial. J Clin Oncol. 38: 2020 (suppl; abstr 6007).*
8. *Kiyota N, et al. Phase II/III trial of post-operative chemoradiotherapy comparing 3-weekly cisplatin with weekly cisplatin in high-risk patients with squamous cell carcinoma of head and neck (JCOG1008). J Clin Oncol. 38: 2020 (suppl; abstr 6502).*
9. *Ferris RL, et al. Transoral robotic surgical resection followed by randomization to low- or standard-dose IMRT in resectable p16+ locally advanced oropharynx cancer: A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E3311). J Clin Oncol. 38: 2020 (suppl; abstr 6500).*
10. *Nutting C, et al. Results of a randomized phase III study of dysphagia-optimized intensity modulated radiotherapy (Do-IMRT) versus standard IMRT (S-IMRT) in head and neck cancer. J Clin Oncol. 38: 2020 (suppl; abstr 6508).*
11. *Wang X, et al. First-line tyrosine kinase inhibitor with or without aggressive upfront local radiation therapy in patients with EGFRm oligometastatic non-small cell lung cancer: Interim results of a randomized phase III, open-label clinical trial (SINDAS) (NCT02893332). J Clin Oncol. 38: 2020 (suppl; abstr 9508).*

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ
RUSSCO

2–3 октября 2020

Москва
Кортъярд Марриотт

КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO
ОНКО-ГИНЕКО-ЛОГИЯ

www.rosoncoweb.ru

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 6. 2020 – тираж 5000 экз. Заказ 1000.

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов необходимо получить разрешение редакции.

COVID-19 И РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: О ЧЕМ ДОЛЖЕН ЗНАТЬ ОНКОЛОГ?

Колядина Ирина Владимировна
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

В марте 2020 года жизнь каждого из нас разделилась на «до и после», где «до» – рабочие и праздничные дни, мечты и планы на будущее, а «после» – тревога и сомнение, что весь этот кошмар под названием COVID-19 никогда не закончится и мы снова не будем жить в привычном нам ритме жизни…

В конце декабря в китайской провинции Ухань у рабочих рынка морепродуктов стала выявляться пневмония с особым течением, о чем 31 декабря 2019 года власти Китая проинформировали Всемирную организацию здравоохранения. Китайские ученые идентифицировали возбудителя пневмонии – одноцепочечный РНК-содержащий вирус, представитель рода Betacoronavirus, который на более чем 70% генетически схож с вирусом атипической пневмонии (SARS-CoV). Спустя месяц, 11 февраля, ВОЗ дала официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 (Coronavirus disease 2019). Международный комитет по таксономии вирусов присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2, а сама болезнь получила сразу два кода в номенклатуре болезней: код МКБ-10 – B 34.2, «Коронавирусная инфекция неуточненная», и код ВОЗ – U07.1 COVID-19 (коды, используемые только в чрезвычайных ситуациях). И спустя еще месяц, 11 марта, ВОЗ официально объявляет вспышку COVID-19 пандемией, подчеркивая чрезвычайность ситуации для всего мира.

Следует отметить, что история человечества уже сталкивались с коронавирусами дважды: в 2002 году была зарегистрирована вспышка атипичной пневмонии у более чем 8000 человек, возбудителем которой был первый изученный коронавирус SARS-CoV, летальность от которого составила около 10%. Спустя 10 лет, в 2012 году, от ближневосточного респираторного синдрома, возбудителем которой стал еще один коронавирус – MERS-CoV, умерло 34% от числа заболевших. Однако, даже несмотря на столь высокую летальность, обе вспышки этих коронавирусных заболеваний ранее не приобретали всемирного масштаба.

Классическая картина COVID-19 включает наличие таких симптомов, как повышение температуры тела (>90% больных), кашель сухой или с небольшим количеством мокроты (80%), одышка (55%), миалгия и слабость (44%), заложенность и боль в грудной клетке (20%). Однако все чаще появляются данные о так называемых «нетипичных» признаках коронавирусной инфекции; пациенты отмечают насморк, боль в горле, потерю обоняния, признаки конъюнктивита, диарею и даже сыпь.

У COVID-19 есть две отличительные особенности, которые затрудняют борьбу с инфекцией: длительный инкубационный период, который в среднем равен 5-7 дням, но может длиться до 14 дней (и возможно, даже больше), и большое число бессимптомных носителей – около 50% инфицированных COVID-19 пациентов не имеют клинических симптомов заболевания, что чрезвычайно опасно для дальнейшего заражения окружающих. Ввиду высокой частоты бессимптомного носительства показатели заболеваемости и смертности от COVID-19 в мире, вероятно всего, искажены, и истинная картина пандемии станет понятна после внедрения широкомасштабного тестирования населения не только на наличие инфицирования SARS-CoV-2, но и на наличия антител к нему. Между тем, по данным официальной статистики, к середине мая в мире уже насчитывается более 4,4 млн. заболевших (носителей и больных с клиническими симптомами) и почти 300 тысяч умерших (6,7%); выздоровевшими от заболевания считаются 1,6 млн. человек, что составляет около 37% от общего числа пациентов с COVID-19. По количеству зараженных SARS-CoV-2 всего за пару месяцев Россия вошла в тройку мировых стран, уступая только США и Испании; к середине мая выявлено уже более 240 000 зараженных COVID-19, умерло более 2 200 пациентов (0,9%), а выздоровели почти 50 000, что составляет 19,8% от всех больных с коронавирусом. Таким образом, около 80% заболевших COVID-19 в России болеют (или инфицированы) в настоящий момент и опасны для окружающих.

Сайт Международного Центра по борьбе с COVID-19 (Center for Disease Control and Prevention, CDC) аккумулирует все важные данные, касающиеся коронавирусной инфекции. Были выделены факторы высокого риска заражения и смерти от тяжелого течения заболевания, такие как возраст старше 65 лет, ожирение (ИМТ ≥40), наличие сахарного диабета, хронических заболеваний сердца, почек или печени. Кроме того, в эту группу вошли и пациенты с онкопатологией, получающие противоопухолевое лечение; по данным наших китайских коллег, риск развития тяжелого течения COVID-19 у пациентов с онкопатологией выше в 4 раза по сравнению с больными без злокачественных новообразований.

В рекомендациях ESMO среди пациентов с онкозаболеваниями выделены группы высокого риска инфицирования и развития тяжелых осложнений COVID-19:

1. пациенты, получающие химиотерапию или получившие ее в течение последних трех месяцев;
2. пациенты, получающие лучевую терапию;
3. пациенты, перенесшие трансплантацию костного мозга в последние 6 месяцев, а также те, кто получает иммуносупрессивную терапию;
4. пациенты с онкогематологическими заболеваниями.

Однако особое место среди пациентов с онкологической патологией в период пандемии занимают больные раком молочной железы (РМЖ), на что есть несколько причин:

1. РМЖ – лидирующая онкопатология среди женского населения, поэтому вероятность инфицирования выше именно у женщин с РМЖ ввиду их многочисленности;
2. «пик» заболеваемости РМЖ приходится на женщин старше 60 лет, а это именно та возрастная когорта больных, которая имеет высокий риск развития осложнений и смерти от COVID-19. Так, по данным CDC, нуждается в госпитализации из-за тяжелого течения коронавирусной инфекции 31-59% больных старше 65 лет, нуждается в реанимационных мероприятиях – 11-31% больных старше 65 лет и, наконец, 8 из 10 больных, умерших от COVID-19, старше 65 лет;
3. в отличие от большинства других солидных опухолей, лечение РМЖ почти всегда является комплексным, больные нуждаются не только в хирургическом лечении, но и в лекарственной и лучевой терапии. Такой подход требует частого посещения онкологических учреждений и увеличивает риск инфицирования коронавирусной инфекцией;
4. в отличие от большинства солидных опухолей лечение агрессивных подтипов даже ранних стадий требует адъювантной/неоадъювантной химиотерапии, которая вызывает иммуносупрессию.

Таким образом, сочетание таких факторов, как пожилой возраст (+ сопутствующие заболевания), активное противоопухолевое лечение и необходимость частого посещения онкологических учреждений, создает предпосылки для высокого риска инфицирования и тяжелого течения COVID-19 у больных РМЖ. Однако наши больные по сравнению с популяцией без злокачественных новообразований имеют важное психологическое преимущество: пережив фазу шока после постановки диагноза «рак молочной железы», они приобрели стрессоустойчивость; кроме того, лечение основного заболевания для них является приоритетным.

Пациентки РМЖ всегда настроены на оптимальное лечение основного заболевания, однако пандемия COVID-19 внесла свои коррективы в режим работы онкологических учреждений всего мира. Перепрофилирование онкологических клиник под лечение больных с коронавирусной инфекцией, сокращение коечного фонда и штата онкологов, занимающихся лечением онкозаболеваний, привели к необходимости селекции больных для хирургического, лекарственного и лучевого лечения.

Не стоит забывать, что и врачи-онкологи также подвержены высокому риску инфицирования после непосредственного контакта с больными COVID-19, что потребует отстранения их от работы, перераспределения кадровых ресурсов и передислокации медперсонала. По данным Джеймса Спайсера из Guy's and St Thomas' London Hospital, пандемия COVID-19 в Великобритании привела к трансформации всех аспектов лечения рака, независимо от вида лечения, стационарного или амбулаторного, радикального или паллиативного. Около 20% онкологов в Великобритании в апреле 2020 года не могли выполнять свои профессиональные функции ввиду нахождения на карантине (после контакта с инфицированными больными или родственниками); все это не может не отражаться на качестве и объеме оказания медицинской помощи онкобольным.

В условиях пандемии COVID-19 онкологические сообщества мира (NCCN, ASCO, ESMO, RUSSCO) выпустили специальные рекомендации по лечению РМЖ, касающиеся как диагностических мероприятий, так и организации хирургического, лекарственного и лучевого этапа. Рекомендации основаны на разделении пациентов на три приоритета (высокий, средний и низкий), на основании которого разрабатывается лечебно-диагностический алгоритм в каждом конкретном случае.

Высокий приоритет: состояние пациента непосредственно угрожает жизни, клиническая картина РМЖ нестабильна, требуется проведение/сохранение противоопухолевого лечения, отсрочка лечения невозможна.

Умеренный приоритет: состояние пациента стабильное, но задержка противоопухолевого лечения на срок более 6-8 недель может привести к ухудшению течения и прогноза онкозаболевания.

Низкий приоритет: состояние пациента достаточно стабильное и противоопухолевое лечение может быть отложено без последствий для выживаемости и качества жизни.

Диагностические обследования больных РМЖ в условиях пандемии ограничены; по рекомендациям ESMO высокий приоритет (обследование должно быть выполнено) остается для беременных с РМЖ, новых случаев инвазивного РМЖ, а также при появлении новых симптомов, подозрительных в отношении прогрессирования. Во всех остальных случаях пациенткам рекомендовано отложить визиты к онкологу или, при необходимости, воспользоваться онлайн-консультациями.

По рекомендациям ESMO, рентгенологическое дообследование и биопсия опухоли должны быть выполнены у пациенток с клиническими или рентгенологическими признаками злокачественной опухоли, а также при подозрении на прогрессирование. Могут быть отложены (низкий приоритет) повторные обследования у пациенток с ранними стадиями, а также выполнение дополнительных обследований (ЭКГ, ЭхоКГ, сканирование костей), если отсутствуют какие-либо клинические симптомы. У пациенток с метастатическими стадиями рекомендовано ориентироваться на наличии клинических симптомов; при необходимости ЭКГ, ЭхоКГ и другие обследования могут быть отложены или выполнены с удлиненными интервалами. Программы ранней диагностики и скрининга должны быть закрыты до окончания пандемии.

Интересно, что выполнение данных рекомендаций в странах с организованными программами маммографического скрининга РМЖ уже показало первые результаты. Так, в Нидерландах, которые могут похвастаться одной из самых высокоорганизованных и продуктивных программ скрининга РМЖ, с наступлением пандемии COVID-19 отмечено резкое снижение выявления новых случаев раннего РМЖ. По мнению голландской организации Netherlands Comprehensive Cancer Organisation, основателя Национального канцер-регистра Нидерландов, закрытие программ маммографического скрининга в условиях пандемии может привести к росту клинически значимых и распространенных стадий в будущем, что неблагоприятным образом отразится на ситуации с РМЖ в Нидерландах. Однако в условиях пандемии остановка программ скрининга является вынужденной мерой, позволяющей не только снизить риск инфицирования потенциально здоровых женщин, но и мобилизовать ресурсы медперсонала для борьбы с COVID-19.

Хирургическое лечение РМЖ в условиях пандемии COVID-19

Первыми изменения в рекомендации по хирургическому лечению РМЖ внесли Американское общество хирургов и Американское общество пластических хирургов, данные рекомендации получили активную поддержку NCCN. Было предложено выделить три фазы развития коронавирусной инфекции в соответствии с количеством зараженных COVID-19, резервов хирургических коек и аппаратов ИВЛ.

Фаза I: единичные больные с COVID-19, имеются резервы интенсивной терапии, нет быстрого нарастания пандемии → хирургические вмешательства проводятся только больным, которые в случае отсутствия операции будут иметь неблагоприятные последствия для жизни в ближайшие 3 месяца.

Фаза II: много больных с COVID-19, резервы интенсивной терапии ограничены, быстрое нарастание пандемии → хирургические вмешательства проводятся только больным, которые в случае отсутствия операции будут иметь неблагоприятные последствия для жизни в ближайшие несколько дней.

Фаза III: все резервы направлены на лечение больных с COVID-19 → хирургические вмешательства проводятся только больным, которые в случае отсутствия операции будут иметь неблагоприятные последствия для жизни в ближайшие несколько часов.

Как видно из критериев определения фаз, только в фазу I больным выполняется хирургическое лечение по поводу основного заболевания, а в фазу II-III – проводятся только ургентные операции по поводу осложнений (кровотечения, абсцессы молочной железы и др.), а все пациентки вне зависимости от биологических подтипов опухоли переводятся на лекарственное лечение и при необходимости – на лучевую терапию.

Но и для фазы I разработана селекция больных в соответствии с приоритетами лечения. По мнению Американского общества хирургов и NCCN, к высокому приоритету (операция должна быть выполнена) относятся: пациентки, заканчивающие неоадъювантную химиотерапию, больные с тройным негативным или HER2+ РМЖ (если принято решение не проводить неоадъювантную терапию); больные с локальными рецидивами (если при-

нято решение не проводить системную терапию up front) и пациентки с неоднозначными результатами биопсии опухоли, на основании которой нельзя исключить злокачественного процесса.

В фазу I рекомендуется отложить операцию: при доброкачественной патологии молочной железы, при наличии показаний в профилактической хирургии, в случае наличия показаний к ре-резекции молочной железы (опухолевые клетки в краях резекции), у больных с карциномой in situ, у пациенток с положительным ответом на неоадъювантную гормонотерапию (им можно продолжить предоперационное лечение), а также планируемые реконструктивные операции.

Вопрос о проведении НАХТ или операции на 1 этапе при первично-операбельном РМЖ решается строго индивидуально, не только с учетом биологического подтипа опухоли, но и с учетом резервов лечебного учреждения (наличия хирургических коек и аппаратов ИВЛ, возможностей лекарственной терапии, а также риска развития жизнеугрожающих осложнений в случае инфицирования COVID-19). В случае необходимости экономии коек все пациентки с ранним люминальным HER2-негативным РМЖ могут быть переведены на предоперационную эндокринотерапию.

Рекомендации ESMO по хирургическому лечению РМЖ также придерживаются рекомендованной селекции больных в соответствии с приоритетом (высокий, умеренный и низкий) и подчеркивают, что к группе высокого приоритета (операция должна быть выполнена) относятся следующие категории: пациентки с осложнениями после ранее выполненной операции (кровотечения, абсцессы, ишемизированные лоскуты), пациентки, закончившие неоадъювантную химиотерапию или имеющие прогрессирование на неоадъювантном лечении, пациентки с инвазивным РМЖ с непланируемой предоперационной системной терапией. Кроме того, в группу высокого приоритета должны быть включены беременные женщины с инвазивным РМЖ, которым показано хирургическое лечение.

При выборе объема операции, если позволяет стадия и возможности лечебного учреждения, следует отдать предпочтение органосохраняющему лечению с биопсией сигнального лимфоузла или лимфодиссекцией, а не радикальной мастэктомии ± реконструкции, прежде всего, ввиду сокращения времени операции (и увеличения пропускной возможности операционного блока), уменьшения сроков госпитализации (и увеличения числа оборота койки), сокращения числа осложнений и периода реабилитации, что уменьшит число визитов пациентки в лечебное учреждение и снизит риск инфицирования COVID-19.

Как отмечают эксперты ASCO, обязательным условием для госпитализации всех больных перед операцией должны быть отрицательный результат ПЦР-тестирования на наличие SARS-CoV-2 и компьютерная томография легких.

Лекарственная терапия РМЖ в условиях пандемии COVID-19

РМЖ, в отличие от большинства солидных опухолей, является исключительной онкопатологией, при которой с успехом применяются все виды существующей лекарственной терапии (химиотерапия, эндокринотерапия, таргетная терапия и иммунотерапия); данные методы лечения нашли своих «идеальных» пациенток при разных биологических подтипах опухоли и заняли свои ниши. Поэтому сокращение какого-либо компонента лечения в условиях пандемии коронавирусной инфекции чревато потерей эффективности терапии и ухудшением прогноза заболевания. Возможно, именно из-за этого ни одно из онкологических сообществ не смогло найти режимы лекарственной терапии и клинические ситуации, которые можно было бы отнести к низкому приоритету (можно отложить), за исключением введения бисфосфонатов в тех ситуациях, когда это не является клинически необходимым. Все остальные показания к лекарственной терапии при РМЖ были разделены на абсолютный или умеренный приоритет.

По данным NCCN, к абсолютному приоритету (лечение должно быть выполнено) относятся: адъювантная/неоадъювантная химиотерапия при THP и HER2+ раке, анти-HER2 терапия в адъювантном, неоадъювантном режиме и при лечении метастатического HER2+ рака, моноэндокринотерапия при люминальных карциномах (с овариальной супрессией – у больных в пременопаузе), а также ранние линии химиотерапии при распространенных стадиях, особенно в ситуации висцерального криза. К высокому приоритету относятся больные, которые уже получают неоадъювантную/адъювантную химиотерапию, в том числе и по поводу люминального HER2-негативного рака, лечение данных больных должно быть проведено в запланированном объеме.

Кроме того, NCCN считает абсолютно приоритетным профилактическое назначение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов – Г-КСФ – у больных, получающих химиотерапию, для минимизации нейтропении, снижения риска инфицирования и развития тяжелых осложнений от COVID-19. Причем рекомендации поддерживают использование Г-КСФ с профилактической целью для схем химиотерапии с <20% вероятностью развития фебрильной нейтропении, в таких ситуациях ранее Г-КСФ не использовались. Предпочтительно использование пролонгированных форм Г-КСФ для сокращения количества визитов в клинику и снижения риска заражения COVID-19.

К вышеперечисленнным абсолютным приоритетам в лекарственной терапии РМЖ рекомендации ESMO добавляют еще применение новых постнеоадъювантных режимов терапии у пациенток с остаточной опухолью: капецитабина при тройном негативном РМЖ и T-DM1 при резидуальном HER2+ раке. У пациенток с метастатическим РМЖ при жизненно важных показаниях по решению мультидисциплинарной команды ESMO рекомендует рассмотреть возможность назначения/сохранения комбинированной эндокринотерапии с CDK4/6 ингибиторами (для улучшения профиля безопасности лечения возможно применение редуцированной дозы) и иммунотерапии (атезолизумаба) в комбинации с наб-паклитакселом при тройном негативном мРМЖ.

Таким образом, практически все опции лечения раннего и распространенного РМЖ международные онкологические сообщества относят к абсолютно приоритетным; в качестве режимов с умеренным приоритетом ESMO выделяет только терапию второй, третьей и последующих линий лечения мРМЖ при отсутствии у больных висцерального криза и непосредственной угрозы для жизни.

При этом онкологические сообщества разработали схемы оптимизации лекарственной терапии в условиях пандемии COVID-19, а именно:

- переход с еженедельных режимов химиотерапии на 3-недельные режимы;
- переход на пероральные и подкожные формы препаратов (при наличии и возможности);
- профилактическое назначение Г-КСФ, предпочтительно пролонгированных форм, и избегание назначения глюкокортикоидов;
- переход на пролонгированные формы введения лекарственных препаратов
- (гозерелин 10,8 мг, 1 раз в 3 месяца для пациенток в пременопаузе, получающих эндокринотерапию);
- для пациенток с тройным негативным мРМЖ рассмотреть режим назначения атезолизумаба 1 раз в 4 недели;
- для пациенток с HER2+ РМЖ рассмотреть режим введения трастузумаба/пертузумаба 1 раз в 4 недели;
- для пациенток с I стадией HER2+ РМЖ возможно обсуждение назначения T-DM1 в адъювантном режиме вместо стандартной химиотерапии паклитаксел + трастузумаб для снижения риска развития нейтропении.

Следует отметить, что и NCCN, и ESMO призывают с осторожностью принимать решение о деэскалации терапии трастузумабом даже при раннем РМЖ; если это необходимо, то только у отдельных пациентов, получивших не менее 6 месяцев анти-HER2 терапии. И конечно, перед каждым циклом химиотерапии пациентки РМЖ нуждаются в ПЦР-тестировании на наличие SARS-CoV-2; проведение лекарственной терапии возможно только при отрицательном результате.

Лучевая терапия РМЖ в условиях пандемии COVID-19

Онкологические сообщества также разделили показания к лучевой терапии при РМЖ на абсолютный, умеренный и низкий приоритет. По рекомендациям NCCN, к абсолютному приоритету для проведения лучевой терапии относятся пациенты с уже начатым лучевым лечением, больные с местнораспространенным РМЖ (при невозможности проведения других методов лечения или при прогрессировании на неоадъювантной системной терапии), а также пациенты с жизнеугрожающими симптомными метастазами.

Рекомендации ESMO в категорию абсолютного приоритета включают еще и адъювантную лучевую терапию у пациенток высокого риска (отечно-инфильтративная форма на момент диагностики РМЖ, N+ статус, тройной негативный или HER2+ подтипы, остаточная опухоль после неоадъювантной терапии, возраст моложе 40 лет); в данных случаях лучевая терапия должна быть проведена в запланированном режиме.

В группу умеренного приоритета (лучевая терапия может быть отложена) включены пациенты, нуждающиеся в адъювантной лучевой терапии с низким/промежуточным риском: моложе 65 лет с люминальным HER2-негативным РМЖ I-II стадии. Проведение лучевой терапии, при необходимости, может быть задержано до 16-20 недель после оперативного лечения при условии, что в этот период ожидания будет проводиться эндокринотерапия.

В группу низкого приоритета (адъювантная лучевая терапия, при необходимости, может не выполняться) включены пациентки старше 65 лет с низким риском рецидива, получающие адъювантную эндокринотерапию (с размером опухоли до 3,0 см, с «чистыми» краями резекции, люминальным А подтипом РМЖ), а также больные, перенесшие органосохраняющие операции по поводу протоковой карциномы in situ, DCIS. Отказ от лучевой терапии в данных когортах может увеличить риск развития локальных рецидивов, но не отразится на показателях общей выживаемости.

Перед началом лучевой терапии всем больным необходимо ПЦР-тестирование на наличие SARS-CoV-2; проведение лучевой терапии возможно только при отрицательном результате. Онкологические сообщества рекомендуют, при возможности, проводить лучевую терапию в режиме гипофракционирования, что позволит уменьшить сроки проведения лучевого лечения, сократить число визитов больных в лечебное учреждение и оптимизировать работу радиологической службы в период пандемии COVID-19.

Какова судьба больных с онкопатологией при заражении COVID-19?

С момента начала пандемии было представлено уже три исследования течения COVID-19 у больных со злокачественными новообразованиями различных локализаций; число инфицированных больных РМЖ в этих исследованиях было различным, но некоторые выводы можно сделать уже сегодня.

Первый анализ был представлен китайскими авторами (Liang W и соав.) в феврале 2020 года; среди 1590 больных COVID-19 было 18 пациентов с онкопатологией: 5 случаев рака легкого, 4 – рака ободочной или прямой кишки, 3 – РМЖ, 2 – рака мочевого пузыря, также у больных отмечено по одному случаю рака почки, надпочечника, щитовидной железы и лимфомы. В данном анализе впервые было показано, что пациенты со злокачественными новообразованиями имеют 4-кратный риск тяжелого течения COVID-19 (требующего подключения к ИВЛ и приводящего к смерти) по сравнению с популяцией без онкозаболеваний; более того, время до развития тяжелых осложнений существенно короче у пациентов с онкопатологией (13 vs 43 дня, p<0,0001). Кроме того, наличие операции или химиотерапии в последний месяц перед инфицированием SARS-CoV-2 увеличивало риск тяжелых осложнений в 5,4 раза (p=0,0026). Таким образом, авторы сделали вывод, что именно наличие онкологического заболевания и активное противоопухолевое лечение является важнейшим фактором риска тяжелого течения коронавирусной инфекции и смерти от ее осложнений.

9 апреля 2020 года в журнале Annals of Oncology было опубликовано исследование онкологов Нью-Йорка по лечению коронавирусной инфекции у пациентов с различными злокачественными новообразованиями; из 334 больных, включенных в анализ, 57 пациентов имели рак молочной железы, 56 – рак простаты, 23 – рак легкого, 18 – уротелиальный рак и 16 – колоректальный рак. По сравнению с больными без злокачественных новообразований пациенты с онкопатологией старше 65 лет имели более высокий риск необходимости подключения к ИВЛ (выше в 1,76 раза), что, однако, не отразилось на повышении риска смерти от COVID-19. В противоположность этому, пациенты с онкопатологией моложе 50 лет имели существенно более высокий риск смерти (выше в 5 раз) по сравнению с аналогичной возрастной группой без онкопатологии, что, по мнению авторов, является следствием иммуносупрессии после активного лечения основного заболевания.

И, наконец, на глобальном вебинаре экспертов ASCO, состоявшемся 14 апреля 2020 года, профессор Мадридского института рака Jesús García-Foncillas представил результаты лечения 237 пациентов с онкопатологией с вероятностной картиной COVID-19 (в 83% случаев ПЦР-тестирование подтвердило наличие SARS CoV-2). Госпитализация для интенсивного лечения потребовалась 47% больных, причем в 65% случаев – сроком более чем на 2 недели. Примечательно, что доля больных с госпитализацией в связи с тяжелым течением коронавирусной инфекции напрямую зависела от линии химиотерапии (при первой линии – всего 24%, при второй линии – 28%, при третьей и последующих линиях – 48%), что подтверждает факт более тяжелого течения COVID-19 у предлеченных онкологических пациентов с иммуносупрессией. Кроме того, доля госпитализаций с коронавирусной инфекцией зависела и от вида противоопухолевой системной терапии: была минимальна (всего 20%) у пациентов, получающих иммунотерапию, составила 24% у больных, получающих таргетное лечение, и достигла 56% в случае проведения химиотерапии. В результате смертность от COVID-19 составила 17%, что безусловно выше, чем среднемировой показатель (6,8%), но эти данные вполне сопоставимы со смертностью в общей неонкологической популяции больных с COVID-19 в ряде стран Европы (Бельгия – 16,3%, Франция – 15,1%, Великобритания – 14,4%). Более того, к моменту проведения анализа 36% онкобольных с COVID-19 уже выздоровели и продолжили противоопухолевое лечение у своих онкологов.

Таким образом, первые результаты в отношении течения COVID-19 у пациентов с онкопатологией являются вполне обнадеживающими; заражение коронавирусной инфекцией не является сегодня абсолютно фатальной ситуацией для наших пациентов. Однако крайне важно своевременно диагностировать инфицирование SARS-CoV-2, при первых признаках подозрения на COVID-19 остановить любое противоопухолевое лечение, рекомендовать проведение всего спектра диагностических мероприятий, включая ПЦР-тестирование и КТ легких, а при подтверждении заражения и необходимости – рекомендовать госпитализацию в инфекционный стационар для получения максимально эффективной терапии.

Список литературы представлен на сайте RosOncoWeb.

ПРЕПАРАТ ДЛЯ ИММУНОТЕРАПИИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО НМРЛ III СТАДИИ

УВЕЛИЧИВАЕТ МЕДИАНУ ВЫЖИВАЕМОСТИ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ХЛТ[1]

ИМФИНЗИ®
дурвалумаб
для в/в введения 50 мг/мл

ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Нерезектабельный местнораспространенный немелкоклеточный рак легкого у взрослых пациентов, у которых не выявлено прогрессирование заболевания после химиолучевой терапии на основе препаратов платины.[1]

ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ

В исследовании PACIFIC наиболее распространенными нежелательными реакциями (≥20%) любой степени тяжести при применении препарата ИМФИНЗИ® были: кашель, утомляемость, одышка и лучевой пневмонит.[2] Применение препарата ИМФИНЗИ® часто связано с возникновением иммуно-опосредованных нежелательных реакций, которые включают: иммуно-опосредованный пневмонит, гипотиреоз, сыпь или дерматит, колит или диарею, эндокринные нарушения, миокардит, миозит, полимиозит и панкреатит. Также могут возникать реакции, связанные с внутривенным введением препарата.[3,4]

ХЛТ – химиолучевая терапия, НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого

Ссылки: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Имфинзи® (дурвалумаб) ЛП-005664-180719 от 18.07.2019. **2.** Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al; PACIFIC Investigators. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC [published online September 25, 2018]. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa1809697. **3.** Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al; PACIFIC Investigators. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919-1929. **4.** IMFINZI EU SmPC, Sept 2018.

Краткая инструкция по медицинскому применению

Торговое наименование: Имфинзи®. **Регистрационный номер:** ЛП-005664-180719. **Международное непатентованное название:** дурвалумаб. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, антитела моноклональные. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав:** в 1 мл концентрата содержится: действующее вещество: дурвалумаб 50 мг; вспомогательные вещества: L-гистидин 2 мг, L-гистидина гидрохлорида моногидрат 2,7 мг, α,α-трегалозы дигидрат 104 мг, полисорбат 80 0,2 мг, вода для инъекций приблизительно 900 мг. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая доза препарата Имфинзи® составляет 10 мг/кг в виде внутривенной инфузии продолжительностью не менее 60 минут. Препарат необходимо вводить один раз в 2 недели до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Увеличение или уменьшение дозы препарата не рекомендуется. С учетом переносимости и безопасности препарата может потребоваться приостановка терапии или ее отмена. **Приготовление раствора:** препарат Имфинзи® не содержит консервантов, каждый флакон предназначен для однократного применения. Следует соблюдать правила асептики при приготовлении раствора. Перед применением проводят визуальный осмотр лекарственного препарата на предмет наличия механических включений и изменения цвета. Если раствор мутный, его цвет изменен, и отмечаются видимые частицы, флакон утилизируют. Не следует встряхивать флакон.Из флакона (флаконов) извлекают нужный объем препарата Имфинзи® и переносят во флакон для внутривенной инфузии, содержащий 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций или 5% раствор глюкозы для инъекций. Перемешивают разведенный раствор посредством осторожного переворачивания. Раствор не встряхивать и не замораживать. Окончательная концентрация разведенного раствора должна составлять 1-15 мг/мл. Из флакона следует извлекать только одну дозу препарата; не следует повторно прокалывать флакон для извлечения еще одной дозы препарата. Частично использованные флаконы препарата Имфинзи® утилизируют. **Хранение раствора для инфузий:** препарат Имфинзи® не содержит консервантов. Раствор для инфузий вводят сразу же после приготовления. Если раствор для инфузий вводят не сразу, и его необходимо хранить, то суммарное время с момента прокола флакона до начала введения не должно превышать: 24 часа при хранении в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С; 4 часа при хранении при комнатной температуре до 25 °С. **Введение:** раствор для инфузий вводят внутривенно, продолжительность введения не менее 60 минут через внутривенный катетер со стерильным встроенным 0,2 или 0,22 микронным фильтром с низким связыванием белков. Через одну и ту же инфузионную систему нельзя одновременно вводить другие лекарственные препараты. Неиспользованный лекарственный препарат и расходные материалы следует утилизировать в соответствии с локальными требованиями. **Показания к применению:** нерезектабельный местнораспространенный немелкоклеточный рак легкого у взрослых пациентов, у которых не выявлено прогрессирование заболевания после химиолучевой терапии на основе препаратов платины. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к дурвалумабу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата, детский возраст до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания, нарушение функции печени средней и тяжелой степени тяжести. **С осторожностью:** тяжелые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни. Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании PACIFIC: Профиль безопасности препарата Имфинзи® был изучен в исследовании PACIFIC (n=475) у пациентов с местнораспространенным нерезектабельным НМРЛ, которые завершили, как минимум, 2 цикла одновременной химиолучевой терапии в период от 1 до 42 дней до включения в исследование. В этой популяции пациентов наиболее частыми нежелательными реакциями были кашель (40,2% и 30,3% в группе плацебо, соответственно), инфекции верхних дыхательных путей (26,1% и 11,5% в группе плацебо, соответственно) и сыпь (21,7% и 12,0% в группе плацебо, соответственно). Наиболее частой нежелательной реакцией 3-4 степени тяжести (по Общим терминологическим критериям нежелательных явлений Национального института онкологии США, версия 4.03) была пневмония (6,5% и 5,6% в группе плацебо, соответственно). Общая частота нежелательных реакций 3-4 степени тяжести в группе препарата Имфинзи® составила 12,8%, в группе плацебо – 9,8%. **Описание отдельных нежелательных реакций:** применение препарата Имфинзи® наиболее часто связано с развитием иммуноопосредованных нежелательных реакций. Эти реакции, включая тяжелые, в большинстве случаев, разрешались после назначения соответствующей терапии или отмены препарата Имфинзи®. Данные о приведенных ниже иммуноопосредованных нежелательных реакциях получены из объединенной базы данных 1889 пациентов, принимавших участие в исследовании PACIFIC и двух дополнительных исследованиях (мультикогортное открытое клиническое исследование у пациентов с распространенными солидными опухолями и открытое исследование у пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ). В этих исследованиях препарат Имфинзи® применялся в дозе 10 мг/кг один раз в 2 недели. В объединенной базе данных по монотерапии препаратом Имфинзи® (n=1889 пациентов с опухолями различных типов) иммуноопосредованный пневмонит возник у 79 (4,2%) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 12 (0,6%) пациентов, 4 степени тяжести у 1 (< 0,1%) пациента и 5 степени тяжести у 5 (0,3%) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 53 дня (диапазон 1-341 день). 45 из 79 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизона в сутки или эквивалент), 2 пациента также получали инфликсимаб. Терапия препаратом Имфинзи® была отменена у 26 пациентов. Реакция разрешилась у 42 пациентов. Иммуноопосредованный пневмонит чаще отмечался у пациентов в исследовании PACIFIC, завершивших одновременную химиолучевую терапию в период от 1 до 42 дней до начала исследуемой терапии (10,7%), чем у других пациентов в объединенной базе данных по безопасности (2,0%). В исследовании PACIFIC (n=475 в группе препарата Имфинзи®, n=234 в группе плацебо) иммуноопосредованный пневмонит развился у 51 пациента (10,7%) в группе препарата Имфинзи® и у 16 (6,8%) пациентов в группе плацебо, включая нежелательные реакции 3 степени тяжести у 8 (1,7%) пациентов в группе препарата Имфинзи® по сравнению с 6 (2,6%) пациентами в группе плацебо, и реакции 5 степени тяжести (фатальные) у 4 (0,8%) пациентов в группе препарата Имфинзи® по сравнению с 3 (1,3%) пациентами в группе плацебо. В объединенной базе данных по монотерапии препаратом Имфинзи® иммуноопосредованный колит или диарея были отмечены у 31 (1,6%) пациента, включая реакции 3 степени тяжести у 6 (0,3%) пациентов и 4 степени тяжести у 1 (< 0,1%) пациента, иммуноопосредованный гипотиреоз был отмечен у 137 (7,3%) пациентов, включая реакцию 3 степени тяжести у 1 (< 0,1%) пациента, иммуноопосредованный гипертиреоз был отмечен у 34 (1,8%) пациентов. Реакций 3 и 4 степени тяжести отмечено не было, иммуноопосредованная недостаточность функции надпочечников была отмечена у 7 (0,4%) пациентов, включая реакцию 3 степени тяжести у 1 пациента (<0,1%), сахарный диабет 1 типа развился у 1 (< 0,1%) пациента (3 степень тяжести), иммуноопосредованный гипопитуитаризм был отмечен у 1 (< 0,1%) пациента (3 степень тяжести), иммуноопосредованный нефрит был отмечен у 3 (0,2%) пациентов, включая реакцию 3 степени тяжести у 1 пациента (< 0,1%), иммуноопосредованная сыпь или дерматит были отмечены у 30 (1,6%) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 7 (0,4%) пациентов, реакции, связанные с введением препарата, были отмечены у 35 (1,9%) пациентов, включая реакцию 3 степени тяжести у 5 (0,3%) пациентов. **Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевических работников).** Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз». Россия, 123100, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1, эт. 30, комн. 13/14. Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. Дата утверждения: 18.07.2019. **Если вам стало известно о нежелательных явлениях, другой информации по безопасности или случаях неэффективности при использовании препаратов нашей компании, пожалуйста, в течение 24 часов свяжитесь с сотрудниками подразделения по безопасности лекарственных препаратов +7 (495) 799 56 99 (доб. 2580) или отправьте всю известную вам информацию на электронный адрес: AdverseEvents.ru@AstraZeneca.com**

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»
Российская Федерация, 123112, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1
Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98
www.astrazeneca.ru

IMF-RU-5680-07/08/2019

AstraZeneca